

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Klara Gelo**

**Miopatija uzrokovana statinima**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru „Zagreb”, Klinici za neurologiju, Zavodu za neuromuskularne bolesti pod vodstvom prof.dr.sc. Ervine Bilić, prim.dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## Popis kratica:

**4E-BP1** – engl. *4E binding protein 1*

**ABC** – engl. *ATP-binding cassette transporters*

**ABCB1** – engl. *ATP-binding cassette transporter B1*

**ABCG2** – engl. *ATP-binding cassette transporter G2*

**ACE** – angiotenzin konvertirajući enzim

**AHA** – engl. *The American Heart Association*

**AKS** – akutni koronarni sindrom

**AKT** – engl. *v-akt murine thymoma viral oncogen homolog*

**ALT** – alanin transaminaza

**AP** – alkalna fosfataza

**AP1** – engl. *activator protein 1*

**ApoA-1** – apolioprotein A-1

**AST** – aspartat transaminaza

**ATP** – adenzin trifosfat

**Bax** – engl. *Bcl-2-associated X protein*

**Bcl-2** – engl. *B-cell lymphoma 2*

**BCRP** – engl. *breast cancer resistance protein*

**CD4** – engl. *cluster of differentiation 4*

**CD8** – engl. *cluster of differentiation 8*

**CK** – kreatin kinaza

**CYP** – engl. *cytochromes P450*

**DM** – lat. *diabetes mellitus*

**DVT** – duboka venska tromboza

**eIF4E** – engl. *eukaryotic translation initiation factor 4E*

**EKG** – elektrokardiografija

**ELISA** – engl. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

**EMG** – elektromiografija

**eNOS** – endotelna dušikov oksid sintaza

**ERK** – engl. *extracellular signal-regulated kinase*

**FADH<sub>2</sub>** – flavin adenin dinukleotid

**FoxO** – engl. *forkhead box O*

**GGL** – gornja granica limita

**GTP** – gvanozin trifosfat

**HDAC** – engl. *histone deacetylase*

**HIV** – virus humane imundeficijencije

**HMG-CoA reduktaza** – 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaza

**HMGCR** – HMG-CoA reduktaza

**ICAM-1** – engl. *intercellular adhesion molecule 1*

**ITM** – indeks tjelesne mase

**JAK** – engl. *janus kinase*

**LDH** – laktat dehidrogenaza

**LDL** – engl. *Low-density lipoprotein*

**LDL-R** – LDL- receptor

**LFA-1** – engl. *lymphocyte function-associated antigen 1*

**LGMD** – engl. *limb-girdle muscular dystrophy*

**MaFbx** – engl. *muscle atrophy F-box*)

**MAPK** – engl. *mitogen-activated protein kinase*

**MCP-1** – monocitni kemotaktički protein 1

**MDR1** – engl. *multi-drug resistance gene 1*

**MHC-I** – engl. *mean histocompatibility complex I*

**MR** – magnetna rezonanca

**MRP 2** – engl. *multidrug resistance-associated protein 2*

**mTOR** – engl. *mammalian target of rapamycin*

**MuRF-1** – engl. *muscle RING-finger protein-1*)

**NADH** – nikotinamid adenin dinukleotid

**NF-κB** – engl. *nuclear factor-kappa B*

**NO** – dušikov oksid

**OAT3** – engl. *organic anion transporter 3*

**OATP** – engl. *organic-anion-transporting polypeptide*

**OATP1B1** – engl. *organic-anion-transporting polypeptide*

**PPAR- $\gamma$**  – engl. *peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$*

**PRIMO** – engl. *Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions*

**SAM** – engl. *statin – associated myopathy*

**SE** – sedimentacija eritrocita

**SEARCH** – engl. *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*

**SLC** – engl. *solute carrier*

**SLCO1B1** – engl. *solute carrier organic anion transporter 1B1*

**SNP** – engl. *single nucleotide polymorphism*

**SRE** – engl. *sterol regulatory element*

**SREBP** – engl. *sterol regulatory element-binding protein*

**SRM** – engl. *statin-related myotoxicity*

**STAT** – engl. *signal transducer and activator of transcription*

**TNF- $\alpha$**  – faktor tumorske nekroze  $\alpha$

**TSH** – tiroidni stimulirajući hormon

**U.S. FDA** – engl. *United States Food and Drug Administration*

**UVB** – engl. *ultraviolet B, ultraljubičaste zrake B*

**UZV** – ultrazvuk

**VDR** – vitamin D receptor

**VDRE** – engl. *vitamin D response elements*

**VLDL** – engl. *Very Low-density Lipoproteins*

Sažetak

Summary

Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	<b>9</b>
1.1. Statini.....	9
1.2. Otkriće .....	9
1.3. Mehanizam djelovanja.....	10
1.3.1. Učinak statina na lipide.....	10
1.3.2. Ne-lipidni učinci statina .....	11
1.4. Struktura i farmakokinetika.....	13
1.5. Terapijska primjena.....	14
1.6. Nuspojave.....	15
1.7. Miopatije .....	17
<b>2. MIOPATIJA UZROKOVANA STATINIMA</b> .....	<b>20</b>
2.1. Epidemiologija.....	20
2.2. Rizični faktori.....	21
2.3. Patofiziologija intolerancije statina.....	23
2.3.1. Disfunkcija mitohondrija.....	23
2.3.2. Smanjenje koncentracije koenzima Q <sub>10</sub> .....	24
2.3.3. Uloga AKT/mTOR signalnog puta.....	24
2.3.4. Polimorfizam gena SLCO1B1 .....	25
2.3.5. Mutacija gena koji kodiraju CYP izoenzime.....	26
2.3.6. ABCB1 i ABCG2.....	26
2.3.7. Nedostatak vitamina D.....	26
2.4. Klinička slika .....	27
2.4.1. Asimptomatsko povišenje CK .....	28
2.4.2. Mialgija .....	28
2.4.3. Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija .....	29
2.4.4. Rabdomioliza.....	30
2.5. Dijagnostika .....	31
2.5.1. Laboratorijski nalazi .....	32
2.5.2. Slikovne metode .....	32
2.5.3. Elektromiografija.....	33
2.5.4. Biopsija mišića.....	33
2.6. Liječenje.....	34
<b>3. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>36</b>
<b>4. ZAHVALE</b> .....	<b>37</b>
<b>5. LITERATURA</b> .....	<b>38</b>
<b>6. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>45</b>

## **Sažetak**

### **Miopatija uzrokovana statinima**

**Autor: Klara Gelo**

Statini su često propisivani lijekovi za liječenje dislipidemija, a koriste ih svakodnevno milijuni ljudi diljem svijeta. Djeluju kao inhibitori HMG-CoA reduktaze, enzima ključnog u sintezi kolesterola čime sprječavaju nastanak velikog kardiovaskularnog događaja i moždanog udara. Iako su vrlo potentni u snižavanju kolesterola, poglavito LDL frakcije, statini uzrokuju i neželjene nuspojave. Toksična miopatija je najčešće zabilježena nuspojava djelovanja statina i procjenjuje se da približno jedna četvrtina korisnika statina doživi ovu nuspojavu. Klinička slika može biti vrlo različita, od asimptomatskog povišenja koncentracije CK pa sve do rijetke, ali potencijalno fatalne rabdomiolize. Kao najčešći simptom pacijenti navode slabost mišića pretežito proksimalnih skupina, a od ostalih simptoma može se javiti umor, mialgija, pojava krampa ili promjena mišićne trofike. Uz navedeno često je i nepodnošenje fizičkog napora. Intoleranciji statina podložniji su pacijenti s genetskom predispozicijom koja uključuje polimorfizam gena koji kodiraju transportere statina u stanicu. Prekidanje terapije statinima prvi je korak u liječenju ove miopatije uz moguću suplemetaciju vitaminom D i koenzimom Q<sub>10</sub>. Ukoliko simptomi i povišena koncentracija CK i dalje perzistiraju unatoč prestanku terapije statinima treba posumnjati na potencijalni imunološki posredovan nekrotizirajući miozitis, kojeg karakterizira prisutnost anti-HMGCR antitijela, a za čiju je dijagnozu potrebno učiniti biopsiju mišića i elektromiografiju. Nakon prestanka simptoma treba razmotriti kolika je korist ponovnog uvođenja statina u terapiju te individualno procijeniti rizik potencijalnog nastanka velikog koronarnog događaja i aterosklerotskog moždanog udara. Ukoliko su statini nužni u terapiji, a pacijent ih slabo podnosi treba razmotriti mogućnost zamjene statina s nestatinskim lijekovima za liječenje dislipidemija.

Ključne riječi: statini, miopatija, kolesterol, rabdomioliza

## **Summary**

### **Statin induced myopathy**

**Author: Klara Gelo**

Statins are often prescribed drugs for the treatment of dyslipidemia and used by millions of people worldwide every day. They act as inhibitors of HMG-CoA reductase, a key enzyme in the synthesis of cholesterol, thus preventing a major cardiovascular event and stroke. Although they are very potent in lowering cholesterol, especially LDL, statins can cause unwanted side effects. Toxic myopathy is the most commonly reported side effect of statins and it is estimated that approximately one quarter of statin users experience this side effect. Clinical presentation can be very different, from asymptomatic elevation of CK to rarely but potentially fatal rhabdomyolysis. As the most common symptom patients report muscle weakness which predominantly affects proximal muscle groups. Other symptoms may include tiredness, myalgia, cramps or changes in muscular trophies. Along with this is often the intolerance of physical effort. Statin intolerance is more susceptible to genetic predisposition involving genomic polymorphisms that encode statin transporter into a cell. Discontinuation of statin therapy is the first step in the treatment of this myopathy with possible supplements of vitamin D and coenzyme Q10. If symptoms and elevated CK concentrations continue to persist despite the discontinuation of statin therapy, physician should suspect potential immune mediated non-proliferating myositis, characterized by the presence of anti-HMGCR antibodies, whose diagnosis requires muscle biopsy and electromyography. After withdrawal of symptoms, consideration should be given to the benefit of re-introduction of statin in therapy and the individual pro-active risk of potential major coronary events and atherosclerotic stroke. If statins are necessary in therapy and are poorly tolerated by patients, consideration should be given to the possibility of replacing statins with non-statin drugs to treat dyslipidemia.

Key words: statins, myopathy, cholesterol, rhabdomyolysis



## 1. Uvod

### 1.1. Statini

Statini su široko primjenjivana skupina lijekova koja snižava kolesterol u krvi. Po mehanizmu djelovanja spadaju u inhibitore HMG-CoA reduktaze, enzima ključnog u mevalonskom putu sinteze kolesterola u organizmu. Inhibicijom enzima smanjuju endogenu proizvodnju kolesterola u organizmu, specifično djelujući na smanjenje LDL frakcije kolesterola. U upotrebi su već desetljećima, a dnevno ih koriste milijuni ljudi u primarnoj i sekundarnoj prevenciji velikog kardiovaskularnog (KV) događaja i moždanog udara (1,2).

### 1.2. Otkriće

Statine je otkrio japanski znanstvenik Akira Endo. Njegov put prema otkriću statina započeo je 1971. godine kada je iz plijesni izolirao tvar citrinin koja je imala veliki inhibitorni učinak na HMG-CoA reduktazu, ali i veliku toksičnost za bubrege u štakora pa je ispitivanje obustavljeno. U ljeto 1973. godine, Endo i njegov tim izolirali su novu tvar iz plijesni *Penicillium citrinum* nazvanu kompaktin (ML-236B) koja je imala potencijal inhibirati sintezu kolesterola *in vivo* i *in vitro*. Kompaktin je bio istraživan na kokošima, psima i majmunima te je pokazao veliku sposobnost snižavanja kolesterola za čak 50%. U suradnji s doktorom iz Osake, Akirom Yamamotom, 1978. godine započelo je kliničko ispitivanje kompaktina na pacijentima s obiteljskom nasljednom hiperkolesterolemijom i miješovitom hiperlipidemijom. Ispitivanje je pokazalo da kompaktin snižava kolesterol u krvi za 30% već u dozi od 1mg/kg/dan. Međutim ispitivanje je prekinuto jer se sumnjalo da je dugoročna primjena kod pasa, koji su dobivali 100-200 mg/kg/dan tokom dvije godine, uzrokovala limfome. Nakon tog saznanja kompaktin se prestao upotrebljavati i otišao je u povijest. Na temelju Endovog otkrića, idućih godina brojne farmaceutske industrije su pokazale interes za

pronalaskom novih potencijalnih statina. Među njima su bili i Merck&Co. koji su 1979. godine izolirali tvar sličnu kompaktinu nazvanu mevinolin iz gljivice *Aspergillus terreus*. Kasnije je mevinolin preimenovan u lovastatin (3). Provedene su brojne kliničke studije koje su pokazale dobar učinak lovastatina na snižavanje kolesterola dok neželjeni učinci u vidu pojave karcinoma nisu bili zabilježeni. Merck&Co. su poslali zahtjev za odobravanje lijeka u U.S. FDA te je 1987. godine lovastatin postao prvi komercijalni statin (4).

### 1.3. Mehanizam djelovanja

#### 1.3.1. Učinak statina na lipide

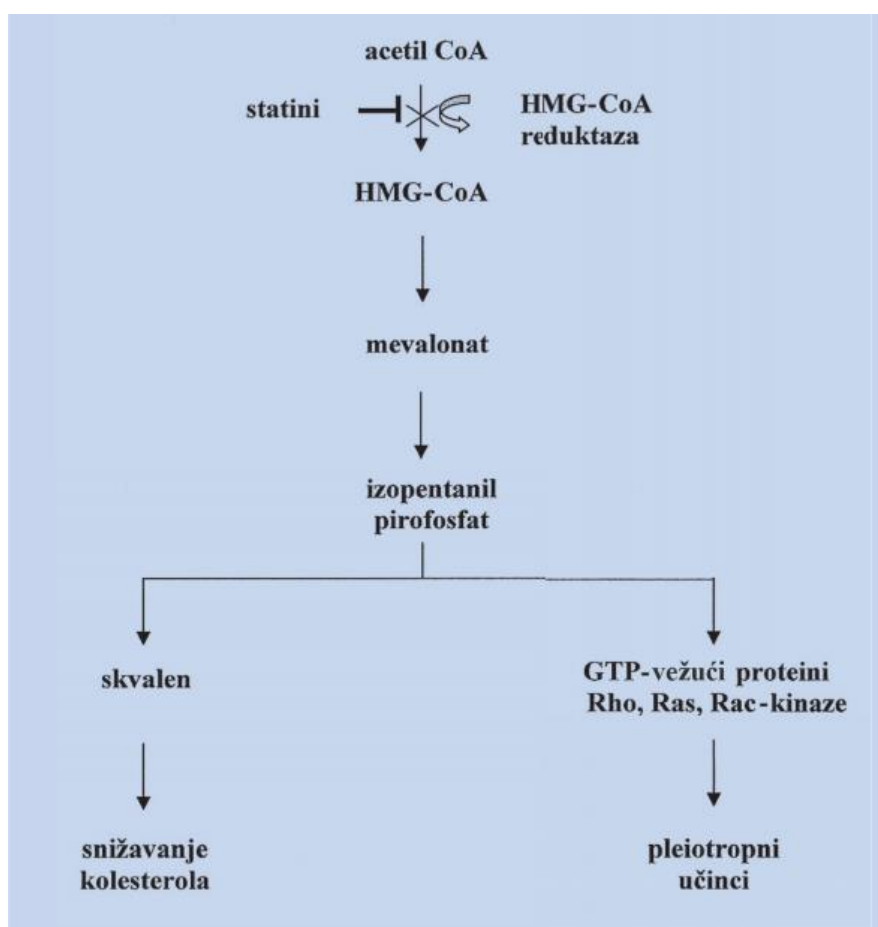
Statini su kompetitivni selektivni inhibitori HMG-CoA reduktaze. Enzim posreduje prvi korak u mevalonskom putu sinteze kolesterola pretvarajući HMG-CoA u mevalonsku kiselinu (slika 1.). Vezanjem na katalitičku podjedinicu enzima, statini sprječavaju vezanje supstrata (HMG-CoA) na aktivno mjesto enzima i tako blokiraju njegovo djelovanje (5). Zbog značajnog učinka prvog prolaska kroz jetra, djelovanje statina se prvenstveno očituje u sintezi kolesterola u jetrima (6). Inhibicijom biosinteze kolesterola i smanjenem njegove koncentracije u jetrima, statini dovode do povećane ekspresije LDL-receptora (LDL-R) na membrani hepatocita (up-regulacija). Povećanje broja receptora pospješuje odstranjivanje LDL-kolesterola iz krvi i smanjenje njegove koncentracije (2). Na staničnoj razini aktivira se proteaza koja cijepa SREBP (engl. *sterol regulatory element-binding protein*) od svog proteinskog prekursora u endoplazmatskom retikulumu. SREBP se translocira u jezgru gdje se veže za SRE (engl. *sterol regulatory element*) lociran unutar promotorskog mjesta gena koji kodira LDL-receptor. Pojačanom transkripcijom LDL-R gena stvara se veća količina mRNK, a njezinom translacijom povećana je sinteza LDL-R proteina (7). LDL-kolesterol kao jedan od lipoproteina ima ulogu u prijenosu lipida. Nastaje u krvi transformacijom iz VLDL-kolesterola, a građen je od omotača kojeg čine apolioprotein B-100 (apoB-100) i fosfolipidi dok mu srž čine trigliceridi, esteri kolesterola i kolesterol (8).

Osim učinka na LDL statini djeluju na HDL-kolesterol i trigliceride. U meta-analizi provedenoj na 32,258 ispitanika u 37 randomiziranih kliničkih studija ispitivao se učinak rosuvastatina, atorvastatina i simvastatina na koncentraciju HDL-kolesterola i triglicerida. Potvrđeno je da sva tri lijeka podižu razinu HDL-kolesterola i njegovog gradivnog proteina apolioproteina A-1 (apoA-1), a snižavaju razinu triglicerida u krvi. Sam učinak je ovisan o dozi lijeka, a mehanizam ovog djelovanja statina nije još u potpunosti poznat (9).

### 1.3.2. Ne-lipidni učinci statina

Ne lipidni učinci statina poznati kao i pleiotropni učinci ( grč. *pleio*-mnogo i *trepein*-utjecaj) spominju se još 1995. godine (7). Oni uključuju djelovanje statina na stabilizaciju aterosklerotskog plaka, moduliranje imunološkog odgovora, poboljšanje endotelne funkcije krvnih žila, smanjenje oksidativnog stresa i upalnog odgovora te inhibiciju stvaranja tromba (10). Te učinke statini postižu na dva načina: mevalonat-ovisnim i mevalonat-neovisnim mehanizmima. U mevalonat-ovisnim mehanizmima glavnu ulogu ima inhibicija izoprenilacije proteina kao što su Ras, Rho i Rac. To su GTP-vežujući unutarstanični proteini koji reguliraju staničnu signalizaciju (slika 1.). Inhibicijom ovih proteina sprječava se stanična proliferacija i stanica ide u apoptozu. Nadalje, sami statini potiču stvaranje proapoptotičkog proteina iz porodice Bcl-2 (Bax), a smanjuju sintezu antiapoptotičkog proteina (Bcl-2). Mevalonat-neovisni mehanizmi uključuju inhibiciju nekoliko signalnih molekula kao što su LFA-1 (engl. *lymphocyte function-associated antigen 1*) koja potiče aktivaciju T-stanica i ICAM-1 (engl. *intercellular adhesion molecule 1*) koja sprječava adheziju leukocita i pospješuje njihovu migraciju. Drugi mehanizmi neovisni o mevalonatu uključuju inhibiciju molekula kao što su AKT(engl. *v-akt murine thymoma viral oncogen homolog*), ERK (engl. *extracellular signal-regulated kinase*), MAPK (engl. *mitogen-activated protein kinase*), JAK (engl. *janus kinase*) STAT (engl. *signal transducer and activator of transcription*) i transkripcijske faktore koji posreduju proupalni odgovor, NF-κB (engl. *nuclear factor-kappa B*), AP1 (engl. *activator protein 1*), HDAC (engl. *histone deacetylase*), STAT1,

STAT3 i STAT4 (7). Smanjenju upale statini pridonose i povećanom aktivnošću PPAR- $\gamma$  receptora (engl. *peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* ) te posljedičnom inhibicijom faktora tumorske nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) i monocitnog kemotaktičkog proteina 1 (MCP-1) koji su poznati po svojoj proupalnoj aktivnosti. Nadalje, povećanom sintezom endotelne dušikov oksid sintaze (eNOS) i posljedičnim povećanjem koncentracije NO, koji djeluje kao vazodilatator, utječe na agregaciju trombocita i potiče proliferaciju glatkih mišića krvnih žila, statini utječu i na funkciju endotela oštećenog hiperkolesterolemijom (11).



Slika 1. Shematski prikaz djelovanja statina. Uz dopuštenje: Fabijanić, 2010., str. 165., Medicus. (10)

#### 1.4. Struktura i farmakokinetika

Svim statinima zajednička kemijska struktura je dihidroksiheptanoična kiselina. Ona čini farmakofor statina – dio molekule odgovoran za farmakološko djelovanje lijeka. Na farmakofor kovalentno je vezan prsten hidrofobne strukture koji sadrži različite supstituente što određuje farmakokinetička svojstva pojedinih statina i tako ih međusobno razlikuje (12). S obzirom na to, statine možemo klasificirati na nekoliko načina. Po mehanizmu dobivanja možemo ih podijeliti na tip 1 koji su nastali biotehnologijom iz mikroorganizama i tip 2 koji su dobiveni sintetskim putem. Statini dobiveni iz živih organizama po kemijskoj strukturi slični su mevastatinu i tu pripadaju lovastatin, simvastatin i pravastatin, dok skupinu potpuno sintetskih statina čine fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin i cerivastatin.

Drugi način klasifikacije statina je na temelju njihove topljivosti. Razlikujemo hidrofilne statine (pravastatin, pitavastatin i rosuvastatin) koji su bolje topljivi u vodi i one lipofilne (atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, simvastatin) koji su lakše topljivi u mastima (13). Hidrofilni statini u stanice ulaze preko membranskih nosača iz porodice ABC (engl. *ATP-binding cassette transporters*), SLC (engl. *solute carrier*) i OATP (engl. *organic-anion-transporting polypeptide*) i pokazuju veću selektivnost za hepatocite, dok oni lipofilni pasivnom difuzijom prolaze kroz membrane i neselektivni su za stanice što utječe na veću pojavnost neželjenih učinaka. Statini se primjenjuju oralnim putem i s obzirom na oblik u kojem se nalaze razlikujemo aktivnu i neaktivnu formu lijeka. Simvastatin i rosuvastatin nalaze se u neaktivnoj formi laktonskog prstena kao predlijekovi i potrebna im je enzimatska hidrolizacija u aktivne metabolite da bi postigli farmakološki učinak. Svi ostali statini pri unosu u organizam nalaze se u aktivnoj formi koju čini  $\beta$ -hidroksilna kiselina.

Apsorpcija statina iznosi od 30-98% pri čemu pravastatin i fluvastatin imaju najviše vrijednosti apsorpcije od 98%. Nakon unosa vršnu koncentraciju u plazmi ( $T_{max}$ ) postižu unutar 4 sata, a sama apsorpcija može ovisiti o dnevnoj dozi i unosu hrane (12). Za većinu statina (s iznimkom pravastatina i djelomično rosuvastatina) važnu ulogu u

metabolizmu ima prvi prolazak kroz jetra koji posljedično smanjuje njihovu sistemske bioraspoloživost i ona iznosi 5-30% unesene doze (2).

Jedan od načina metaboliziranja statina je oksidacija preko citokrom P450 (CYP) sustava. Glavni izoenzimi tog sustava zaduženi za metabolizam statina su CYP3A4 i CYP2C9. CYP3A4 ima predominantnu ulogu u metaboliziranju simvastatina, lovastatina, cerivastatina i atorvastatina dok CYP2C9 predominantno metabolizira fluvastatin i rosuvastatin uz pomoć ostalih izoenzima (npr. CYP2C19). Uz CYP sustav dio statina se metabolizira preko  $\beta$ -oksidacije i glukuronidacije prvenstveno oni lipofilni statini (tip 2) (12).

Eliminacija statina odvija se preko jetara i bubrega. Hepatalna eliminacija ovisi o unosu statina, a regulirana je preko ATP ovisnih transportera - P-glikoproteina i MRP 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*) na bazolateralnoj membrani hepatocita, koji su odgovorni za ekskreciju statina u žuč. Bubrežno izlučivanje statina vrlo je malo osim za pravastatin. On se predominantno izlučuje tubularnom sekrecijom preko OAT3 transportera (engl. *organic anion transporter 3*) (13). Poluvrijeme eliminacije ( $T_{1/2}$ ) većine statina je kratko i iznosi od 1 do 3 sata, osim za pitavastatin (12h), atorvastatin (14h) i rosuvastatin (19h) (6).

### 1.5. Terapijska primjena

Statini su tijekom godina pokazali značajan učinak u smanjenju kardiovaskularnog rizika. U meta-analizi koja je obuhvatila nekoliko kliničkih studija pokazalo se da svako plazmatsko smanjenje LDL kolesterola za 1 mmol/L smanjuje pojavu kardiovaskularnog događaja za nešto više od 20% neovisno o početnoj razini LDL kolesterola (14). Primjenjuju se kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim ne-statinskim lijekovima (npr. niacin, ezetimib) za liječenje dislipidemija. Posebno su značajni jer snižavaju koncentraciju LDL kolesterola u plazmi, pa se koriste u prevenciji AKS (akutni koronarni sindrom) i moždanog udara, kako u primarnoj tako i u sekundarnoj. Statini se ne smiju

davati trudnicama, dojiljama i ženama koje bi uskoro mogle biti trudne, a boluju od dislipidemije. Primjena kod djece je ograničena na pacijente s familijarnom hiperkolesterolemijom i familijarnom mješovitom dislipidemijom. Kako se sinteza endogenog kolesterola zbiva uvečer, najbolje ih je uzeti prije spavanja ako se radi o jednoj dozi/dan. Dnevne doze statina kreću se između 10 i 80 mg, a ovise o njihovoj potentnosti, s iznimkom rosuvastatina koji se koristi za liječenje teških hiperkolesterolemija u dozi od 5 do 40 mg/dan (6). Osim djelovanja na lipide, statini posjeduju i pleiotropne učinke kako je već ranije spomenuo. Oni se povezuju sa smanjenim nastankom žučnih kamenaca, smanjenom agregacijom trombocita što smanjuje rizik za razvoj duboke venske tromboze (DVT) i posljedične plućne embolije, a mogu i utjecati na smanjene progresije bubrežne bolesti zbog povoljnog djelovanja na endotel krvnih žila i antiupalnog odgovora (11). Zbog inhibicije stvaranja izoprenoida kao što su farnezil pirofosfat i geranilgeranil pirofosfat, novije studije su pokazale kako bi statini mogli imati protektivni učinak u nastanku različitih tipova karcinoma. Istim mehanizmom statini potiču stvaranje proapoptotičkih proteina iz porodice Bcl-2 i time bi mogli uzrokovati apoptozu malignih stanica (15).

## 1.6. Nuspojave

Kao i svi lijekovi, upotreba statina može dovesti do neželjenih učinaka. Jedna od najčešćih nuspojava statina je miopatija o kojoj će detaljnije biti rečeno dalje u radu.

Osim miopatije, statini mogu dovesti do jetrene disfunkcije. Povišenje jetrenih transaminaza >3x iznad gornje granice normale zabilježeno je u oko 1 do 3% pacijenata (2). Ova nuspojava je obično povezana s dozom statina i najčešće se pojavljuje unutar prva tri mjeseca korištenja lijeka, a dosadašnje studije nisu dokazale povezanost uzimanja statina i trajnog jetrenog oštećenja.

Kao posljedica poremećaja metabolizma glukoze i povećane intolerancije tkiva na glukoza statini se dovode u svezu s povećanim rizikom za nastanak *diabetesa mellitusa* (DM). U meta-analizi koja je uključivala 13 studija rezultati su upućivali na povećanje rizika za razvoj DM kroz četiri godine praćenja za 9% (HR 1.09, 95%, CI 1.02-1.17) (16). Da je tome tako u prilog ide i podatak da se koncentracija glukoze u plazmi natašte poveća za 5-7 mg/dL (0.28-0.39 mmol/L) za vrijeme terapije statinima (6). Iako bi ova nuspojava mogla biti važna u pacijenata s povećanim rizikom za razvoj DM, smatra se da je ona manje značajna nego smanjenje KV rizika i smrtnost od KV događaja (2).

Utjecaj statina na bubrege može se promatrati na dva načina. Zbog rabdomiolize, kao najtežeg oblika SAM (engl. *statin associated myopathy*), ali i teškog fizičkog napora, oslobađa se mioglobin koji može začepiti tubule bubrega i uzrokovati tubularnu ozljedu i ishemiju. Kao posljedica smanjene tubularne apsorpcije proteina male molekularne mase može se razviti i benigna proteinurija (16). Upotreba visoko potentnih statin (  $\geq 10$  mg rosuvastatina,  $\geq 20$  mg atorvastatina,  $\geq 40$  mg simvastatina) povezana je s povećanim rizikom za hospitalizaciju zbog akutne bubrežne ozljede u usporedbi s nisko potentnim statinima. Ova nuspojava je najčešća unutar prvih 120 dana od početka terapije statinima, a rizik ostaje povišen još barem iduće dvije godine (13).

Iako vrlo rijetko, statini mogu uzrokovati hipersenzitivni sindrom koji uključuje sindrom sličan lupusu i perifernu neuropatiju (6), a zabilježeni su i slučajevi pojave katarakte nakon primjene statina (2).



## 1.7. Miopatije

Miopatije su primarne bolesti skeletnih mišića koje zahvaćaju strukturnu, biokemijsku ili elektrofiziološku funkciju mišića, a mogu biti nasljedne ili stečene (tablica 1.). Kako bi se omogućilo što bolje liječenje i skrb za bolesnika bitno je doći do prave dijagnoze miopatije (17).

**Tablica 1.** Etiološka podjela miopatija. Prilagođeno prema Dimachkie M. M. (18)

<b>Nasljedne miopatije</b>
Mišićne distrofije
Miotonije i kanalopatije
Urođene miopatije
Metaboličke miopatije
Mitohondrijske miopatije
<b>Stečene miopatije</b>
Upalne miopatije
Endokrine miopatije
Miopatije u sklopu sistemskih bolesti
Toksične miopatije (statini, alkohol)
Infektivne miopatije

U kliničkom radu s pacijentom bitno je detaljno uzeti osobnu i obiteljsku anamnezu te napraviti klinički pregled kako bi utvrdili simptomatologiju bolesti. Simptome mišićnih bolesti možemo klasificirati kao pozitivne i negativne. U pozitivne simptome ubrajamo mialgiju, hipertrofiju mišića, krampe, ukočenost, mioglobinuriju i pojavu kontraktura. Skupinu negativnih simptoma čine umor, nepodnošenje fizičkog napora, atrofija mišića i mišićna slabost kao najčešći simptom miopatija (tablica 2.) (19). U miopatijama slabost mišića se najčešće očituje kao slabost proksimalnih mišićnih skupina gornjih i donjih ekstremiteta, a rjeđe distalnih mišićnih skupina. Na slabost proksimalnih mišića gornjih ekstremiteta pacijenti se žale kada podižu ruke iznad glave, obično prilikom češljanja ili uzimanja stvari s viših policaj, dok se proksimalna slabost donjih ekstremiteta očituje prilikom uspinjanja ili silaženja niz stepenice i ustajanja iz sjedećeg položaja (20).

**Tablica 2.** Simptomi miopatija. Prilagođeno prema Jackson,C.E., Barohn,R.J. (19)

Negativni simptomi
Slabost mišića
Umor
Atrofija mišića
Nepodnošenje fizičkog napora
Pozitivni simptomi
Krampi (bolni grčevi)
Mialgija (bolovi u mišićima)
Hipertrofija mišića
Mioglobinurija
Kontrakture
Krutost mišića

Također u procjeni slabosti mišića bitan je i period u kojem je slabost nastala te da li je slabost mišića stalna ili povremena. Akutna slabost mišića je ona nastala unutar 4 tjedna, subakutna između 4 i 8 tjedana, a svaka slabost koja traje duže od 8 tjedana smatra se kroničnom. Stalna slabost mišića nastala akutno ili subakutno često ide u prilog uplanim miopatijama kao što su dermatomiozitis, polimiozitis i nekrotizirajuća miopatija, dok kronične i sporo progresivne slabosti mišića su karakteristika miozitisa s inkluzijskim tjelešcima te većine mišićnih distrofija (18). Povremeno nastala slabost koja se izmjenjuje s periodom normalne mišićne snage karakteristika je metaboličkih miopatija (npr. poremećaj u glikolitičkom putu), a neprogresivna slabost mišića s malim promjenama tijekom godina česta je u kongenitalnim miopatijama. U kliničkom pregledu bitno je procijeniti distribuciju mišićne slabosti. Najčešće se koristi MRC (engl. *Medical Research Council*) skala za procjenu mišićne snage (tablica 3.). Sve mišićne skupine treba pregledati obostrano kako bi se procjenila simetričnost.

**Tablica 3.** MRC tablica procjene mišićne snage. Prilagođeno prema Simon, R.P., Aminoff, M.J., Greenberg, D. (21).

Stupanj	Mišićna snaga
5	Normalna mišićna snaga
4	Pokret protiv otpora i gravitacije
3	Pokret uz gravitaciju, ali bez otpora
2	Pokret uz eliminaciju sile teže
1	Kontrakcija mišića bez pokreta
0	Nema vidljivih kontrakcija

Također treba analizirati trofiku mišića i utvrditi postoji li eventualna atrofija ili hipertrofija te kakva je njihova distribucija. Tako atrofija periskapularne muskulature koja može dovesti do proturzije skapule (lat. *scapula alata*) karakteristika je facioskapulohumeralne distrofije, dok asimetrična atrofija mišića kvadricepsa i fleksora podlaktice sugerira na miozitis s inkluzijskom tjelešcima. Hipertrofija mišića može biti prisutna u Thomsenovoj bolesti (lat. *myotonia congenita*) te u nekim endokrinim miopatijama npr. u hipotiroidnoj miopatiji. Za Beckerovu i Duchennovu mišićnu distrofiju karakterističan je nalaz tzv. pseudohipertrofije mišića koja je posljedica zamjene mišićnog tkiva vezivom i masnim stanicama i najčešće ju nalazimo u području potkoljenica. Da bismo pravilno postavili dijagnozu moramo ispitati u kojoj životnoj dobi su se simptomi pojavili. Upalne miopatije (dermatomiozitis i polimiozitis) mogu nastati u djetinjstvu i adolescenciji, dok miozitis inkluzijskih tjelešaca rijetko nastaje prije pedesete godine života. Distrofije ramenog i zdjeličnog područja (engl. *limb-girdle muscular dystrophy – LGMD*) najčešće nastaju u adolescenciji, dok se Duchennova mišićna distrofija pojavljuje između treće i pete godine života (19).

Uz klinički pregled potrebno je napraviti laboratorijsku i elektrofiziološku dijagnostiku, ali i genetsko savjetovanje i testiranje. Važan pokazatelj bit će nam povišenje razine enzima kretinin-kinaze (CK) koji se izlučuje iz sarkoplazmatskog retikuluma mišićnih stanica nakon oštećenja. Kao posljedica oštećenja mišića doći će i do oslobađanja mioglobina čije razine možemo pratiti u serumu i urinu (mioglobinurija). Uz krvnu sliku u

kojoj nas zanima broj eritrocita i brzina sedimentacije eritrocita (SE), napraviti ćemo i biokemijsku analizu krvi gdje ćemo uz razine CK promatrati i vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT, AP), LDH i elektrolite. Potrebno je provjeriti i razine hormona štitnjače, laktata i ACE, te napraviti EKG, UZV srca i rentgensku sliku pluća kako bismo isključili moguću kardiomiopatiju koja se razvija u sklopu nekih miopatija. Od elektrofizioloških pretraga od velike nam je pomoći elektromiografija (EMG) čiji nalaz malih amplituda potencijala motoričkih jedinica s ranom rekrutacijom uz moguću prisutnost spontane aktivnosti (fibrilacije i pozitivni šiljasti valovi) upućuje na miopatsku bolest (22).

## **2. Miopatija uzrokovana statinima**

### **2.1. Epidemiologija**

Smatra se da 5-10% pacijenata koji uzimaju statine imaju neki oblik SAM, dok neke studije tvrde da se ta brojka penje i do 25% (23). Mialgija odnosno bolnost mišića najčešći je oblik SAM i prema Cochrane Foundation analizi u kojoj je sudjelovalo 37,939 pacijenata iz 9 kliničkih studija njih 9,4% (3551 pacijent) razvilo je simptome mialgije (24). Autoimuni miozitis potaknut statinima rijetka je pojava, a prevalencija mu iznosi 1 / 100 000 pacijenata koji uzimaju statine (25). Kao najrijeđi oblik SAM, ali vrlo ozbiljna komplikacija, rabdomioliza se pojavljuje svakih 0.3 – 13.5 slučajeva na 1 000 000 korisnika statina (26), sa stopom smrtnosti od 0.3 na 100 000 pacijenata-godina (27). Incidencija rabdomiolize bila je veća pri upotrebi cerivastatina i iznosila je 5,3 slučajeva na 10 000 osoba-godina pa je cerivastatin povučen s tržišta, a u kombinaciji s fibratima rizik za razvoj rabdomiolize povećava se za više od deset puta (28).

## 2.2. Rizični faktori

Prije uvođenja statina u terapiju, kliničar bi trebao uzeti u obzir rizične faktore pacijenta za razvoj SAM. Smatra se da su visoka životna dob (>80 god.), ženski spol, nizak ITM i etnička pripadnost glavni antropometrijski rizični čimbenici za razvoj SAM. Pod povećanim su rizikom i pacijenti s drugim komorbiditetima kao što su prisutnost infekcije (npr. HIV infekcija), endokrina disfunkcija (neliječena hipotireoza), oslabljena bubrežna ili jetrena funkcija, DM, ali i bilijarna opstrukcija jer se većina statina izlučuje putem žuči. Pacijentima koji idu na zahtjevniji operacijski zahvat, AHA udruga (engl. *The American Heart Association*) preporučuje privremeni prestanak uzimanja statina, dok pacijente s transplantiranim organima treba pratiti zbog imunospresivne terapije s kojima statini mogu ući u interakciju. Od ostalih čimbenika rizika bitno je iz dosadašnje anamneze saznati da li je pacijent do tada već imao mišićne simptome povezane sa statinima ili ne-statinskim lijekovima za liječenje dislipidemija (npr. fibrati), da li postoje od prije koštano-mišićni simptomi u vidu mialgija, artralgija ili tendinitisa te isključiti postojanje upalne ili metaboličke neuromuskularne bolesti. U procjenu rizika bitno je evaluirati i genetske čimbenike povezane s nastankom SAM. Oni uključuju polimorfizam gena koji kodiraju CYP sustav izoenzima za metabolizam statina, ali i gene koji kodiraju membranske transportere kao što su OATP1B1 i P-glikoprotein odgovorne za transport statina u stanicu. Ostali rizični čimbenici nabrojani su u tablici 4. (29).

Čimbenike koji utječu na farmakokinetiku statina također treba uzeti u obzir. Pošto pacijenti na terapiji statinima često imaju i druge komorbiditete nije rijetka upotreba više različitih lijekova. Posebno treba obratiti pozornost na lijekove koji se metaboliziraju preko CYP3A4 izoenzima kao što su makrolidni antibiotici, nedihidopiridinski blokatori kalcijevih kanala i inhibitori proteaza. Gemfibrozil kao lijek iz skupine fibrata u interakciji sa statinima povećava nastanak rabdomiolize za 10-15 puta na način da inhibira jetreni transporter OATP2 i tako povećava koncentraciju statina u plazmi pa bi se kombinacija tih skupina lijekova trebala izbjegavati (tablica 5.) (27).

**Tablica 4.** Rizični čimbenici za SAM. Prilagođeno prema Stroes *et al.* (29)

<b>Antropometrijske mjere</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dob &gt;80 god.</li> <li>• Žene</li> <li>• Nizak ITM</li> <li>• Azijati</li> </ul>
<b>Komorbiditeti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akutna infekcija (HIV infekcija)</li> <li>• Hipotireoza</li> <li>• Oslabljena bubrežna (kronično zatajenje bubrega stadiji 3,4 i 5) ili jetrena funkcija</li> <li>• Bilijarna opstrukcija</li> <li>• Primaoc transplantiranog organa</li> <li>• Trauma</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Nedostatak vitamina D</li> </ul>
<b>Operacije</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operacije s velikim metaboličkim zahtjevima</li> </ul>
<b>Anamneza</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Od ranije zabilježen porast CK &gt; 10x iznad gornje granice normale</li> <li>• Od ranije prisutna mialgija/artralgija/tendinitis</li> <li>• Upalna / nasljedna metabolička ili neuromuskularna bolest (npr. McArdleova bolest, maligna hipertermija)</li> <li>• Od ranije poznat SAM</li> <li>• Pojava mialgija prilikom korištenja ne-statinskih lijekova za liječenje dislipidemija</li> </ul>
<b>Genetski faktori</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polimorfizam gena koji kodiraju CYP izoenzime/membranske transportere</li> </ul>
<b>Ostali faktori</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Učestala visoko intenzivna fizička aktivnost</li> <li>• Prehrana (sok od grejpa ili brusnice)</li> <li>• Prekomjerna konzumacija alkohola</li> <li>• Opojna sredstva (kokain, amfetamin, heroin)</li> </ul>

ITM-indeks tjelesne mase; HIV-virus humane imunodeficijencije; CK-kreatinin kinaza; CYP-citokrom P450

**Tablica 5.** Čimbenici koji utječu na farmakokinetiku statina povezani sa SAM.

Prilagođeno prema Stroes *et al.* (29)

Visoke doze statina
Polifarmacija
Interakcija s drugim lijekovima → gemfibrozil, makrolidi, azoli, inhibitori proteaze, ciklosporin, inhibitori CYP sustava, OATP1B1 ili P-glikoproteina
Farmakogenetika

### 2.3. Patofiziologija intolerancije statina

Iako točan mehanizam nastanka SAM nije sasvim poznat, postoje brojne hipoteze koje bi mogle ići u prilog nastanka intolerancije statina. Njih možemo podjeliti u dvije skupine. One koje se odnose na bioraspoloživost statina uključuju defekte u umnožavanju miocita i nestabilnost miocitne membrane, nastanak antiHMG – CoA reduktaza protutijela te nedostatak vitamina D. Druga skupina odnosi se na genetsku predispoziciju koja može utjecati na razvoj SAM, a uključuje disfunkciju mitohondrija, smanjenje koncentracije koenzima Q<sub>10</sub>, inhibiciju AKT/mTOR signalnog puta, promjene u ekspresiji gena koji kodiraju proteine vezane za apoptozu i polimorfizam gena za SLCO1B1, citokrom P450 izoenzime, karnitin palmitoil transferazu 2, ABCB1 i ABCG2 (30).

#### 2.3.1. Disfunkcija mitohondrija

Mitohondriji su organeli čija je uloga proizvodnja stanične energije u procesu oksidativne fosforilacije. Sam organel sadrži sustav dvostrukih membrana, a proces dobivanja energije odvija se na unutarnjoj membrani mitohondrija. Većina stanične energije dobiva se razgradnjom ugljikohidrata i masnih kiselina. Produkti iz procesa glikolize i ciklusa limunske kiseline stvaraju ukupno četiri molekule ATP-a, deset molekula NADH i dvije molekule FADH<sub>2</sub>. Elektroni s NADH i FADH<sub>2</sub> prolaze kroz sustav nosača organizirana u četiri kompleksa na unutarnjoj mitohondrijskoj membrani. Prilikom ulaska elektroni prelaze na kompleks I s kojeg preko željezo-sumpor nosača (Fe-S nosač) i koenzima Q<sub>10</sub> prelaze na kompleks III. Zatim se elektroni prenose na citokrom b i citokrom c koji prenosi elektrone na kompleks IV (citokrom oksidaza) gdje se na kraju prenose na molekularni kisik (O<sub>2</sub>). Prijenos elektrona događa se uz utrošak energije koji služi za stvaranje gradijenta protona iz matriksa mitohondrija u intermembranski prostor. Energija pohranjena u protonskom gradijentu zatim se koristi za sintezu ATP-a u trenutku kada se elektroni ponovo vraćaju u matriks mitohondrija kroz kompleks V (31). Statini djeluju na funkciju mitohondrija na način da potiču veliki oksidativni stres i stvaranje slobodnih radikala kisika (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) koji se pretvaraju u vodikov

peroksid ( $H_2O_2$ ) (32). Oksidativni stres smanjuje transkripcijsku aktivnost mitohondrijske biogeneze što rezultira smanjenom sintezom mitohondrija, a samim time i smanjenju oksidativne fosforilacije. Također se pokazalo kako simvastatin narušava funkciju mitohondrija na način da inhibira respiratorni lanac elektrona na kompleksu I u humanim skeletnim mišićima (30). Statini koji imaju formu laktonskog prstena češće dovode do citotoksičnih učinaka nego oni u formi  $\beta$ -hidroksilne kiseline i pokazali su se kao snažni inhibitori mitohondrijskog kompleksa III smanjujući njegovu aktivnost. Ovi rezultati su potvrđeni biopsijom mišića koja je pokazala smanjenje funkcije kompleksa III za 18% u pacijenata koji boluju od SAM (33).

### 2.3.2. Smanjenje koncentracije koenzima $Q_{10}$

Konezim  $Q_{10}$  ili ubikvinon igra važnu ulogu u prijenosu elektrona s kompleksa I na kompleks III u respiratornom lancu elektrona. Molekula je liposolubilna i građena od 10 polipeptida. U organizmu odrasle osobe nalazi se u količini od otprilike 2 g, a najviše je ima u srčanim stanicama, jetrima, bubrezima i mozgu. U reduciranom obliku (ubikvinol) molekula ima funkciju antioksidansa te učinkovito odstranjuje slobodne radikale (34). Točan mehanizam kojim statini djeluju na koncentraciju koenzima  $Q_{10}$  nije u potpunosti poznat, al inhibicija sinteze kolesterola, a samim time i smanjenje proizvodnje koenzima  $Q_{10}$  koji se nalazi u mevalonskom putu sinteze kolesterola mogao bi biti mehanizam djelovanja. Posljedično tome smanjuje se i količina koenzima  $Q_{10}$  kao nosača elektrona u procesu oksidativne fosforilacije i smanjuje se proizvodnja energije (35).

### 2.3.3. Uloga AKT/mTOR signalnog puta

AKT signalni put sudjeluje u regulaciji rasta mišića tijekom razvoj i regeneracije. Fosforilacijom AKT proteina on se aktivira i potiče sintezu proteina aktivirajući protein kinazu mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*) koja zatim dovodi do fosforilacije



eukariotskog translacijskog faktor 4E vezujućeg proteina 1(4E-BP1) i ometa njegovo vezanje za eIF4E pa on postaje dostupan za translaciju mRNA i sintezu proteina. AKT također inhibira FoxO (engl. *forkhead box O*) transkripcijski faktor koji je povezan s razgradnjom proteina i apoptozom jer aktivira MuRF-1(engl. *muscle RING-finger protein-1*) i atrogin-1/MaFbx (engl. *muscle atrophy F-box*) koji dovode do atrofije mišića. Nadalje, inhibicijskim djelovanjem na apoptotičke enzime kaspazu 9 i kaspazu 3 AKT omogućuje preživljenje stanice. Statini, a prvenstveno simvastatin, djeluju na način da sprječavaju fosforilaciju AKT proteina čime se smanjuje sinteza proteina, a stanica ide u apoptozu i posljedičnu razgradnju proteina (28).

#### 2.3.4. Polimorfizam gena SLCO1B1

SEARCH (engl. *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*) studija prikazala je povezanost prisutnosti jednonukleotidnog polimorfizma (SNP, engl. *single nucleotide polymorphism*) SLCO1B1 gena i pojave simvastatinom uzrokovane miopatije. SLCO1B1 nalazi se na 12. kromosomu i kodira OATP1B1 koji regulira hepatalni unos statina. Pacijenti koji su koristili 80 mg/dan simvastatina i imaju jednonukleotidni polimorfizam rs4149056 (521T/C) ili rs4363657 pod povećanim su rizikom za razvoj SAM. Omjer izgleda (OR, engl. *odds ratio*) za razvoj simvastatinom uzrokovane miopatije je 4.5 u pacijenata s rs4363657 polimorfizmom (heterozigoti) i 16.9 u pacijenata s polimorfizmom rs4149056 (homozigoti). Međutim, polimorfizam nije povezan s primjenom atorvatstatina i nastanka SAM pa je postavljena hipoteza da SLCO1B1 učinak ovisi o vrsti statina, prije svega o njihovoj topljivosti. Hidrofilni statini aktivnim se transportom prenose preko OATP transportera u hepatocite, dok su oni lipofilni tkivno neselektivni jer difuzijom prolaze i tako ulaze u stanice. PRIMO (engl. *Prediction of Muscular Risk in Observational Conditions*) studija pokazala je kako je korištenje fluvastatina i pravastatina, koji su najhidrofilniji statini, povezano s najnižim rizikom za razvoj SAM, dok korištenje simvastatina (najlipofilniji statin) češće dovodi do neželjenih nuspojava (30).

### 2.3.5. Mutacija gena koji kodiraju CYP izoenzime

Polimorfizam gena koji kodiraju CYP izoenzime povezuje s nastankom SAM. Kako u ljudskom organizmu većinu tvari metaboliziraju CYP3A4/5, CYP2D6 i CYP2C9 pa se polimorfizam gena koji ih kodiraju smatra odgovornim za nastanak i nuspojava statina. U teoriji osobe koje su homozigoti i slabije metaboliziraju lijekove imaju veće plazmatske koncentracije statina i pod većim su rizikom za razvoj SAM. Tako homozigoti za CYP3A5\*3 alel imaju veće koncentracije CK u serumu u usporedbi s heterzgotima što može upućivati da homozigoti imaju veće oštećenje mišića (30).

### 2.3.6. ABCB1 i ABCG2

Ove dvije skupine transportera imaju funkciju zaštiti ciljni organ od prevelikog utoka lijekova. ABCB1 porodica sadrži P-glikoprotein (MDR1) kao jedan od transportera odgovornih za prolazak statina, dok porodica ABCG2 sadrži transporter BCRP (engl. *breast cancer resistnace protein*). Oba proteina djeluju kao efluks transporteri koji ograničavaju intestinalnu apsorpciju i ulazak tvari u stanice, a pospješuju bubrežno i jetreno izlučivanje svojih supstrata. Jednonukleotidni polimorfizam ABCB1 gena u osoba koje imaju genotip 3435C povezan je sa smanjenom djelotvornošću statina i većim rizikom za nastanak miopatije, dok osobe s genotipom 1236T (rs11285030) imaju snažnije djelovanje statina posebno simvastatina. U porodici ABCG2 relativno je čest jednonukleotidni polimorfizam ABCG2 gena C421A (rs2231142). Prisutan je u 10-15% pripadnika bijele rase i povezan je sa smanjenom funkcijom ABCG2 transportera i povećanom bioraspoloživosti statina (36).

### 2.3.7. Nedostatak vitamina D

Vitamin D sintetizira se iz kolesterola u koži pod djelovanjem UVB zraka, a nakon sinteze prolazi dva stupnja hidroksilacije. Prvi stupanj odvija se u jetri gdje nastaje 25-hidroksivitamin D (25OHD) i neaktivni je oblik. Drugi stupanj hidroksilacije stvara aktivni

oblik vitamina D 1,25-dihidroksivitamin D (1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamin D), a proces se događa pretežito u bubrežnim stanicama, ali i skeletnim mišićima. Zatim se aktivni oblik vitamina D veže za svoj receptor (VDR - vitamin D receptor) i transportira u jezgru. Vežanjem za VDRE (engl. vitamin D response elements) u promotorskim regijama nekoliko gena vitamin D regulira transkripciju. Poluvrijeme života 25OHD iznosi oko tri tjedna, dok je poluvrijeme života aktivnog oblika tek četiri sata (37). Serumske koncentracije vitamina D mogu se klasificirati kao (1) dovoljne  $\geq 30$  ng/mL ( $\approx 75$  nmol/L), (2) smanjene 21-29 ng/mL ( $\approx 52,5$  -  $\approx 72,5$  nmol/L), i (3) nedovoljne  $\leq 20$  ng/mL ( $\approx 50$  nmol/L). Niske serumske koncentracije vitamina D povezuju se s raznim bolestima, a neke od njih su osteoporoza, shizofrenija, depresija, autoimune bolesti, kardiovaskularne bolesti i slabost mišića (38). Kako statini blokiraju sintezu kolesterola tako neposredno mogu smanjiti i koncentraciju vitamina D za čiju je sintezu neophodan kolesterol (39). Još jedna od hipoteza koja povezuje pojavu SAM i smanjenu koncentraciju vitamina D govori da niske koncentracije vitamina D mogu smanjiti aktivnost CYP3A4 izoenzima što može povećati serumsku koncentraciju statina koji se metaboliziraju putem tog izoenzima i dovesti do pojave miopatije (40). Da bi se smanjila pojava SAM i umanjile tegobe miopatije pokazalo se kako suplementacija vitaminom D igra veliku ulogu. U pacijenata sa simptomima SAM koji su prestali uzimati statine i koristili su nadomjesnu terapiju vitaminom D došlo je do povlačenja simptoma unutar tri mjeseca (41)

#### 2.4. Klinička slika

Klinička prezentacija SAM je raznolika. Može biti samolimitirajuća bolest u blažem ili težem obliku koja prolazi prestankom uzimanja statina, a ukoliko simptomi perzistiraju može biti statinima potaknut autoimuni nekrotizirajući miozitis koji uz prestanak uzimanja statina zahtjeva i imunosupresivno liječenje te najopasniji oblik rabdomioliza koja zahtjeva hospitalizaciju. Kliničku prezentaciju statina možemo stupnjevati na sljedeći način: (1) asimptomatsko povišenje CK, (2) mialgija s ili bez povišenja CK, (3) nekrotizirajuća miopatija i (4) rabdomioliza (20).

#### 2.4.1. Asimptomatsko povišenje CK

Asimptomatsko povišenje CK često je zabilježen nalaz SAM i to u približno 5% korisnika statina (42). Iako razina CK može pomoći u određivanju stupnja SAM, povišene razine ne moraju nužno upućivati na mionekrozu nego može biti posljedica sarkolemalne ozljede i posljedičnog curenja CK iz stanice (43). U otprilike 4% asimptomatskih pacijenata prividno povišenje CK uzrokovano je tzv. makro-CK, varijantom CK velike molekularne mase (44).

#### 2.4.2. Mialgija

Mialgija se pojavljuje kao najčešća klinička nuspojava SAM u 1.5 - 3% pacijenata u randomiziranim kliničkim studijama, a više od 10% u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U lakšim slučajevima mišićna snaga je normalna, a razina CK može biti normalna ili blago povišena (42). Pacijenti se najčešće žale na bolnost mišića i pojavu krampa, a mogu biti prisutni i bolovi u tetivama te pojava noćnih krampa koji bude pacijente iz sna. Ovi simptomi su jače izraženi i više rašireni kod osoba koje se intenzivno bave fizičkom aktivnošću pa su profesionalni sportaši češće intolerantni na terapiju statinima (45). Bolnost i slabost mišića najčešće zahvaća proksimalne skupine mišića te su bilateralni i simetrično distribuirani. Zahvaćene mišićne skupine najčešće čine mišići natkoljenica i glutealne regije te mišići leđa i ramenog obruča. Nasuprot tome, krampe karakterizira unilateralna pojavnost te zahvaćenost malih mišićnih skupina šake i stopala. Simptomi se pojavljuju nedugo nakon početka terapije statinima ili pri povećanja postojeće doze, a nakon prestanka uzimanja statina simptomi se počinju povlačiti u roku nekoliko tjedana iako je katkad potrebno i nekoliko mjeseci da simptomi u potpunosti nestanu. Ukoliko se simptomi ne povuku ni nakon dva mjeseca nakon prestanka uzimanja statina treba potražiti druge uzroke i ispitati postoji li do sada neutvrđena mišićna bolest čiju su kliničku manifestaciju potaknuli statini (43).

### 2.4.3. Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija

Autoimuna nekrotizirajuća miopatija rijedak je oblik SAM, a na nju treba posumnjati u pacijenata kod kojih simptomi mialgije perzistiraju nekoliko mjeseci i nakon prestanka uzimanja statina (46). Razlog tome je stvaranje autoantitijela na HMG-CoA reduktazu, međutim mehanizam nastanka nije u potpunosti poznat. Iako statini inhibiraju taj enzim, također i potiču njegovo stvaranje pa bi pojačana produkcija mogla dovesti do abnormalne produkcije proteina u genetski predodređenih pacijenata, a rezultat toga je stvaranje antigena i antitijela. Također se smatra da bolest perzistira i nakon prestanka uzimanja statina zbog mobilizacije satelitnih stanica koje zamjenjuju oštećene mišićne stanice, a sadrže velike količine HMG-CoA reduktaze i tako održavaju imunogenični odgovor (43). Pokazalo se da statini također induciraju stvaranje glavnog kompleksa histokompatibilnosti I (MHC-I engl. *mean histocompatibility complex I*) i prezentaciju antigena pomoću mišićnih vlakana te uzrokuju MHC-II ovisnu aktivaciju T-limfocita (47).

Antitijela protiv HMG-CoA reduktaze (anti-HMGCR) prvi put su detektirana 2010. godine kao dimer sastavljen od proteina veličine 100-kD i 200-kD. Iako se statini povezuju s nastankom anti-HMGCR antitijela, otprilike 20% anti-HMGCR pozitivnih pacijenata nije bilo izloženo statinima što upućuje na to da postoji više čimbenika koji utječu na pojavu anti-HMGCR antitijela. Antitijela se danas mogu detektirati pomoću ELISA (engl. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) testa s osjetljivošću 94,4% i specifičnošću 99,3%, međutim ne preporučuje se kao test probira kod asimptomatskih pacijenata i onih sa samolimitirajućim oblikom bolesti zbog visokog postotka od 10,5% lažno-pozitivnih nalaza (48).

Simptomi u ovih pacijenata obično se pojavljuju mjesecima ili godinama nakon početka terapije statinima. Pacijenti obično koriste statine duže vremena, ponekad u diskontinuitetu i godinama. Klinički se prezentiraju sporo progresivnom slabošću proksimalnih mišićnih skupina pretežito donjih udova i visokom serumskom koncentracijom CK, obično > 5000 ij/L. Neki pacijenti mogu imati i bolne mialgije, dok u rijedim slučajevima pacijenti ne prijavljuju bolnost mišića (49).

#### 2.4.4. Rabdomioliza

Rabdomioliza je najozbiljnija nuspojava statina, a karakterizira ju mišićna nekroza i oslobađanje intracelularnog mišićnog sadržaja u krvotok. Klinička prezentacija uključuje mialgiju, mišićnu slabost i mioglobinurija (26) što je posljedica oslobađanja mioglobina koji stvaranjem može začepiti bubrežne tubule i dovesti do akutne bubrežne ozljede (50). Uz mišićne simptome prisutne su i visoke koncentracije CK u serumu, tipično više od 50 puta iznad gornje granice limita, a povišenje serumskog kreatinina dobro korelira s nastankom pigmentne nefropatije i pojave smeđeg urina (51).

Kako bi se olakšala klasifikacija mišićnih simptoma povezanih s upotrebom statina, internacionalna skupina stručnjaka predložila je standardizaciju terminologije i fenotipa SAM. Tablica 6. sažeto prikazuje klasifikaciju različitih fenotipova SAM (52).

**Tablica 6.** Europski projekt standardizacije fenotipa - fenotip statinima uzrokovane miotoksičnosti. Prilagođeno prema Thompson *et al.* (43)

SRM klasifikacija	Fenotip	Definicija
SRM 0	Asimptomatski	CK povišen < 4x iznad GGL, bez mišićnih simptoma
SRM 1	Mialgija, podnošljiva	Mišićni simptomi bez povišenja CK
SRM 2	Mialgija, nepodnošljiva	Mišićni simptomi, CK povišen < 4x iznad GGL, potpuno povlačenje simptoma nakon prestanka korištenja statina
SRM 3	Miopatija	CK povišen 4 -10x iznad GGL ± mišićni simptomi, potpuno povlačenje simptoma nakon prestanka uzimanja statina
SRM 4	Teška miopatija	CK povišen 10 - 50x iznad GGL mišićni simptomi, potpuno povlačenje simptoma nakon prestanka uzimanja statina
SRM 5	Rabdomioliza	CK povišen > 10x iznad GGL uz prisutno bubrežno zatajenje i mišićne simptome ili CK povišen < 50x iznad GGL
SRM 6	Autoimuno posredovan nekrotizirajući miozitis	HMGCR antitijela, nalaz HMGCR u mišićnoj biopsiji, nepotpuno povlačenje/perzistiranje simptoma i nakon prestanka uzimanja statina

SRM – engl. *statin-related myotoxicity*; GGL – gornja granica limita; HMGCR – HMG-CoA reduktaza

## 2.5. Dijagnostika

Dijagnostički pristup pacijentu koji boluje od SAM započinje uzimanjem anamneze i kliničkim statusom uz laboratorijske nalaze te u nekim slučajevim izvođenjem slikovnih metoda, elektromiografije i biopsije mišića. Međutim, ni jedna postojeća pretraga ne daje dovoljno precizne rezultate koji bi upućivali na SAM (47). Zbog toga što ne postoje specifične dijagnostičke metode za otkrivanje SAM, predloženi su kriteriji i sustav bodovanja na temelju kojeg bi se mogla postaviti dijagnoza (tablica 7.) (44).

**Tablica 7.** Kriteriji i bodovanje za dijagnozu SAM. Prilagođeno prema Laufs U., Scharnagl, H., März, W.(44)

Klinički simptomi	Bodovi
<b>Lokalizacija/distribucija</b>	
Simetrično zahvaća mišiće fleksore kuka/bedra	3
Simetrično zahvaća mišiće listova	2
Simetrično zahvaća mišiće ramenog obruča	2
Nespecifično, asimetrično, intermitentno zahvaćanje	1
<b>Vrijeme pojave simptoma od početka uzimanja statina</b>	
Simptomi nakon < od 4 tjedna	3
Simptomi nakon 4-12 tjedana	2
Simptomi nakon > od 12 tjedana	1
<b>Nakon prestanka uzimanja statina</b>	
Poboljšanje unutar < 2 tjedna	2
Poboljšanje unutar 2-4 tjedna	1
Bez poboljšanja nakon > od 4 tjedna	0
<b>Ponovno uzimanje statina</b>	
Simptomi se ponovo javljaju unutar < 4 tjedna	3
Simptomi se ponovo javljaju unutar 4-12 tjedana	1
<b>Dijagnoza SAM</b>	
Vjerojatna	9 - 11
Moguća	7 - 8
Nesigurno	< 7

Prema kriterijima, dijagnoza SAM se temelji na anamnezi. Ona uključuje tipične simptome, njihovu lokalizaciju i vremensku pojavnost od početka uzimanja statina.

Ukoliko je liječenje statinima bilo prekinuto bilježi se da li je došlo do povlačenja simptoma i u kojem vremenskom periodu te kada i da li su se simptomi javili nakon ponovnog uvođenja statina. Zbrojem bodova možemo zaključiti da se vjerojatno radi o SAM ako on iznosi od 9 do 11. Na moguću dijagnozu SAM upućuje zbroj bodova od 7 do 8, a ukoliko je on manji od 7 nije sigurno da se radi o SAM te bi trebalo razmotriti postoji li neki drugi uzrok simptomima pacijenta (44).

#### 2.5.1. Laboratorijski nalazi

Od laboratorijskih nalaza važan pokazatelj je serumska koncentracija CK koja u normalnom rasponu iznosi od 35 do 175 ij/L u općoj populaciji (53). U pacijenata s mišićnim simptomima potrebno je odrediti koncentraciju CK kako bi se ustanovila ozbiljnost mišićnog oštećenja te donjela odluka da li nastaviti ili prestati s terapijom statinima. Iako koncentracija CK dobro korelira s opsegom mišićnog oštećenja, normalna koncentracija CK ne isključuje postojeće mišićno oštećenje uzrokovano statinima. Međutim, rutinsko određivanje koncentracije CK se ne preporučuje zbog toga što blago povišena koncentracija CK nije neobičan nalaz u općoj populaciji. Tako povišena koncentracija CK češća je u pripadnika crne rase nego onih bijele rase. Također teška fizička aktivnost ima utjecaj na povišenje CK (47) i u tom slučaju koncentracija CK može se povećati na 500 do 600 ij/L (44). Od drugih čimbenika bitno je isključiti subklinički hipotiroidizam mjerenjem koncentracije TSH, ali i mogući alkoholizam (54). Ostali laboratorijski nalazi karakteristični za miopatije navedeni su u poglavlju o miopatijama.

#### 2.5.2. Slikovne metode

Magnetna rezonanca (MR) kao slikovna metoda može biti od koristi u dijagnostici SAM, ali najčešće samo u slučaju rabdomiolize jer može detektirati promjene kao što su edem i nekroza mišića (55). Edemi u rabdomiolizi su asimetrični, točkasti i često smješteni u dubokim mišićnim skupinama s relativnom poštedom površinskih skupina i



izraženim kontrastnim pojačanjem. T1 snimke MR pokazuju slabe do umjerene, difuzno retikularne lipomatozne promjene mišića, dok u blažim slučajevima mogu prikazivati lipomatoznu involuciju nekrotiziranog tkiva. U pravilu, MR promjene nastale zbog rabdomiolize regrediraju unutar osam do dvanaest tjedana nakon prestanka uzimanja statina, a sve patološke promjene koje traju dulje od tog perioda trebaju pobuditi sumnja na alternativnu dijagnozu (42).

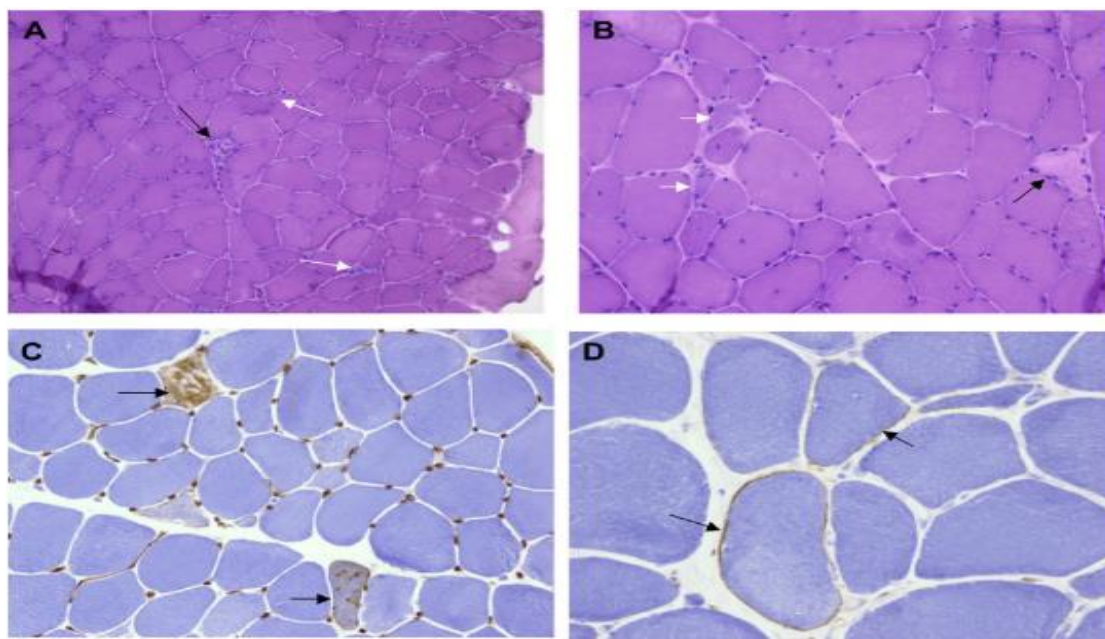
### 2.5.3. Elektromiografija

Iako ne postoji specifičan nalaz EMG za dijagnostiku SAM, najčešće zabilježena abnormalnost je nalaz spontane aktivnosti u obliku fibrilacijskih potencijala, pozitivnih oštih valova te miotoničkih i pseudomiotoničkih pražnjenja (55). Nalaz pokazuje promjene karakteristične za miopatsku bolest najčešće na proksimalnim mišićnim skupinama udova i u skladu je s kliničkim nalazom (47).

### 2.5.4. Biopsija mišića

Prisutnost simptoma te povišene koncentracije CK i nakon prestanka uzimanja statina indikacija su biopsiju mišića. Patološki nalaz je često nespecifičan, s nekrozom, degeneracijom i regeneracijom vlakana te fagocitnom infiltracijom. Ultrastrukturne promjene u miocitima uključuju razlaganje T-tubularnih membrana i subsarkolemalnu rascjepljenost, gdje se odvajaju miofilamenti od plazmatske membrane koja ostaje intaktna (47). U pacijenata s lakšim oblikom SAM mogu se primijetiti vakuole ispunjene lipidima, subsarkolemalne nakupine, negativna vlakna ciklooksigenaza i neravna crvena vlakna. Međutim, nalaz često ne korelira s povišenjem koncentracije CK, a promjene se povlače nakon prestanka uzimanja statina (56). U slučaju imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije nalaz biopsije pokazuje nekrotična i regenerirajuća mišićna vlakna bez značajnih upalnih infiltrata. Imunohistokemijskom metodom nalazi se infiltracija makrofaga te poneki CD4- i CD8-pozitivni T limfociti dok je prisutnost MHC klase I otkrivena samo u nekrotizirajućim mišićnim vlaknima. Slika 2. prikazuje nalaz

biopsije u pacijenta s imunološki posredovanom nekrotizirajućom miopatijom i pozitivnim nalazom anti-HMGCR antitijelima (57).



**Slika 2.** Uzorak biopsije mišića dobiven od pacijenta s imunološki posredovanom nekrotizirajućom miopatijom potaknutom statinima i pozitivnim nalazom anti-HMGCR antitijela. A i B. Bojanje hematoksilinom i eozinom pokazuje istaknutu nekrotizaciju miofibrila koju karakterizira miofagocitoza (crne strelice) i poneka regenerirajuća vlakna (bijeke strelice). C. Ekspresija antigena MHC klase I nalazi se samo u nekrotičnim mišićnim vlaknima (strelice). D. Bojenje anti-membranskim kompleksom antitijela otkrilo je točkaste depozite kompleksa na sarkolemalnim površinama ne-nekrotičnih mišićnih vlakana (strelice) (preuzeto od Lahaye *et al.*) (57).

## 2.6. Liječenje

Prvi korak u liječenju simptoma povezanih s korištenjem statina je prestanak uzimanja lijeka nakon čega se u periodu od dva mjeseca očekuje potpuno ili djelomično povlačenje simptoma. Nakon što se simptomi u potpunosti povuku pacijentu se

preporučuje ponovno uvođenje niže doze istog ili drugog statina zbog toga što su i niže doze statina učinkovitije u snižavanju kolesterola nego bilo koji drugi ne-statinski lijek za liječenje dislipidemija (58). Iako ne postoje točni kriteriji o zamjeni terapije pojedine promjene uspješno su smanjile ponovnu pojavu mišićnih simptoma. Neke od njih uključuju zamjenu statina koji se metaboliziraju preko CYP sustava onima koji se ne metaboliziraju CYP sustavom ili smanjenje doze potentnijeg statina. Također statini s dužim vremenom poluživota održavaju učinak snižavanja lipida tijekom dužeg vremenskog razdoblja, omogućujući tako primjenu svaki drugi dan što smanjuje mogućnost nakupljanja statina u organizmu i nastanak nuspojava (59).

Imunološki posredovan nekrotizirajući miozitis ne prolazi prestankom uzimanja statina te simptomi i povišena koncentracija CK i dalje perzistiraju. Većina autora u tom slučaju preporučuje inicijalno prednizon u visokim dozama od 40 – 100 mg dnevno, a opisani su i slučajevi u kojima se koristio i metilprednizolon intravenski. U slučaju rezistencije na kortikosteroide kao druga linija liječenja preporučuje se korištenje metotreksata, azatioprina, mikofenolat mofetila, rituksimaba ili ciklosporina. Intravenska primjena imunoglobulina pokazala se kao dobra terapija u hitnim slučajevima kada upalni miozitis ne prolazi liječenjem kortikosteoridima ili kao dio terapije održavanja (60).

Nepostojanjem specifičnog liječenja SAM, u nekim se slučajevima pokazalo kako potporno liječenje suplementacijom vitamina D i koenzima Q<sub>10</sub> može biti od koristi. Istraživanje koje je provedeno 2009. godine obuhvatilo je 68 bolesnika s povišenom razinom kolesterola koji nisu tolerirali  $\geq 1$  statin zbog miozitisa/mialgije i koji su imali nisku razinu vitamina D. Pacijentima je davan vitamin D<sub>2</sub> u dozi od 50,000 jedinica dva puta tjedno tijekom tri tjedna. Nakon toga pacijenti su vraćeni na prethodnu terapiju statinima, a liječenje vitaminom D<sub>2</sub> nastavljeno je jednom tjedno. Nakon tri mjeseca praćenja, 62 od 68 pacijenata (91%) toleriralo je statine (61). Za liječenje CoQ<sub>10</sub> rezultati provedenih istraživanja su kotradiktorni. Dvije studije o učestalosti miopatskih simptoma izvijestile su o poboljšanju mišićnih tegoba povezanih sa statinom zbog istodobne primjene CoQ<sub>10</sub> u dozi od 240 mg/dan u bolesnika s adenokarcinomom želuca liječenim visokom dozom lovastatina (35-45 mg/kg/dan). Međutim, izostanak kontrolnih skupina i

nalaza biopsija mišića sprječava donošenje zaključka o koristi primjene CoQ<sub>10</sub> u ovim specifičnim skupinama bolesnika. Nasuprot tome, veliki broj istraživanja ne podržava korist od suplementacije CoQ<sub>10</sub> u usporedbi s placebom u bolesnika na uobičajenim dozama statina. Studija koja je ispitivala učinak suplementacije CoQ<sub>10</sub> u dozi od 600 mg/dan na miopatske simptome pacijenata koji su primali 20 mg/dan simvastatina zaključila je da se miopatija pojavila bez obzira na liječenje CoQ<sub>10</sub> (62).

### **3. Zaključak**

Liječenje statinima često dovodi do nastanka miopatije čija je klinička slika raznolika i ovisi individualno o pacijentu, a prilikom uvođenja statina u terapiju bilo bi korisno procijeniti rizik pacijenta za nastanak ove nuspojave. U obzir treba uzeti dozu statina, komorbiditete pacijenta, polifarmaciju i interakciju statina s drugim lijekovima, ali i moguću genetsku predispoziciju za razvoj miopatije. Kao najčešće simptome pacijenti prijavljuju slabost mišića, mialgiju, umor i ne podnošenje fizičkog napora, a simptomi obično nestaju prestankom uzimanja statina. Ukoliko ne dođe do povlačenja simptoma nakon prestanka korištenja statina treba posumnjati na diferencijalnu dijagnozu koja uključuje autoimuni nekrotizirajući miozitis ili neke drugu miopatiju. Iako uzrokuju nuspojave statini su vrlo potentni u snižavanju kolesterola u krvi pa ukoliko je terapija nužna treba razmotriti kolika je korist statina u odnosu na njihovo potencijalno štetno djelovanje.

#### **4. Zahvale**

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof.dr.sc. Ervini Bilić, prim. dr. med na iskazanom povjerenju, suradnji i vremenu posvećenom izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj ljubavi i potpori tijekom cijelog školovanja.

## 5. Literatura

1. Gelissen, I. C. and McLachlan, A. J. (2014) The pharmacogenomics of statins, *Pharmacological Research*. Elsevier Ltd, 88, str. 99–106. doi: 10.1016/j.phrs.2013.12.002.
2. Sirtori, C. R. (2014) The pharmacology of statins, *Pharmacological Research*. Elsevier Ltd, 88, str. 3–11. doi: 10.1016/j.phrs.2014.03.002.
3. ENDO, A. (2010) A historical perspective on the discovery of statins, *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 86(5), str. 484–493. doi: 10.2183/pjab.86.484
4. Stossel, T. P. (2008) The Discovery of Statins, *Cell*, 134(6), str. 903–905. doi: 10.1016/j.cell.2008.09.008.
5. Buhaescu, I. and Izzedine, H. (2007) Mevalonate pathway: A review of clinical and therapeutical implications, *Clinical Biochemistry*, 40(9–10), str. 575–584. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2007.03.016.
6. Malloy M.J., Kane J.P. Agents Used in Dyslipidemia. U: Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J., (Ur). *Basic and clinical Pharmacology*. 12th ed. 2012. str. 619–633.
7. Davies, J. T. et al. (2016) Current and Emerging Uses of Statins in Clinical Therapeutics: A Review, *Lipid insights*, 9, str. 13–29. doi: 10.4137/LPI.S37450.
8. Jonas, A. and Phillips, M. C. (2008) Chapter 17 - Lipoprotein structure, *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes (Fifth Edition)*, str. 485–506. doi: 10.1016/B978-044453219-0.50019-2.
9. Barter, P. J. et al. (2009) Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database, *Journal of Lipid Research*, 51(6), str. 1546–1553. doi: 10.1194/jlr.p002816.
10. Fabijanić D. Pleiotropni učinci statina. *Medicus* 2010;19, str.163-169.
11. Oesterle, A., Laufs, U. and Liao, J. K. (2017) Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System, *Circulation Research*, 120(1), str. 229–243. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537.

12. Egom, E. E. A. and Hafeez, H. (2016) *Biochemistry of Statins*. 1st edn, *Advances in Clinical Chemistry*. 1st edn. Elsevier Inc. doi: 10.1016/bs.acc.2015.10.005.
13. Yassine, H. (2015) *Lipid management: From basics to clinic*, *Lipid Management: From Basics to Clinic*, str. 1–266. doi: 10.1007/978-3-319-11161-2.
14. Spence, J. D. and Dresser, G. K. (2016) *Overcoming Challenges With Statin Therapy*, *Journal of the American Heart Association*, 5(1), str. 1–14. doi: 10.1161/jaha.115.002497.
15. Strykowska-Góra, A. et al. (2015) *Statins and cancers*, *Wspolczesna Onkologia*, 19(3), str. 167–175. doi: 10.5114/wo.2014.44294.
16. Ramkumar, S., Raghunath, A. and Raghunath, S. (2016) *Statin therapy: Review of safety and potential side effects*, *Acta Cardiologica Sinica*, 32(6), str. 631–639. doi: 10.6515/ACS20160611A.
17. Damian, M. S. (2008) *Myopathies in the adult patient*, *Medicine*. Elsevier Ltd., 36(12), str. 658–664. doi: 10.1016/j.mpmed.2008.09.002.
18. Dimachkie, M. M. (2014) *Myopathy; Overview*, *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, 3, str. 275–281. doi: 10.1016/B978-0-12-385157-4.00631-X.
19. Jackson, C. E. and Barohn, R. J. (2013) *Recognition Approach to Myopathy*, *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 19(6), str. 1674–1697.
20. Robinson, J., Ansari, R. and Katirji, B. (2016) *Myopathies and Neuromuscular Junction Disease*. U: Salardini, A. And Biller, J (Ur.) *The Hospital Neurology Book*. McGraw-Hill Professional, str. 682-708.
21. Simon, R. P., Aminoff, M. J. and Greenberg, D. (2018) *Motor disorders*. U: *Clinical Neurology*, 10th edition. McGraw-Hill Professional, str. 219-277.
22. Vesna Brinar i suradnici. *Neurologija za medicinare*. 1st ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. 546 str.
23. Mitchell, D. et al. (2017) *Economic Evaluation of a Pharmacogenomics Test for Statin-Induced Myopathy in Cardiovascular High-Risk Patients Initiating a Statin*, *Molecular Diagnosis and Therapy*. Springer International Publishing, 21(1), str. 95–105. doi: 10.1007/s40291-016-0238-8.

24. Selva-O'Callaghan, A. et al. (2018) Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor & Francis, 14(3), str. 215–224. doi: 10.1080/1744666X.2018.1440206.
25. Hamann, P. D. H. et al. (2013) Statin-induced necrotizing myositis - A discrete autoimmune entity within the “statin-induced myopathy spectrum”, *Autoimmunity Reviews*. doi: 10.1016/j.autrev.2013.07.001.
26. Mendes, P., Robles, P. G. and Mathur, S. (2014) Statin-induced rhabdomyolysis: A comprehensive review of case reports, *Physiotherapy Canada*. doi: 10.3138/ptc.2012-65.
27. Toth, P. P., Harper, C. R. and Jacobson, T. A. (2008) Clinical characterization and molecular mechanisms of statin myopathy, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 6(7), str. 955–969. doi: 10.1586/14779072.6.7.955.
28. Bonifacio, A. et al. (2015) The AKT/mTOR signaling pathway plays a key role in statin-induced myotoxicity, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. Elsevier B.V., 1853(8), str. 1841–1849. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.04.010.
29. Stroes, E. S. et al. (2015) Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management, *European Heart Journal*, 36(17), str. 1012–1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.
30. Gluba-Brzozka, A. et al. (2016) Molecular mechanisms of statin intolerance, *Archives of Medical Science*, 12(3), str. 645–658. doi: 10.5114/aoms.2016.59938.
31. Cooper, G. M. and Hausman, R. E. (2006) Chapter 11. Bioenergetics and Metabolism, *The Cell: A Molecular Approach*, 4th ed, Sinauer Associates, Inc., str. 434-450.
32. Dong, Y., Pourazad, M. T. and Nasiopoulos, P. (2016) Human Visual System-Based Saliency Detection for High Dynamic Range Content, *IEEE Transactions on Multimedia*, 18(4), str. 549–562. doi: 10.1109/TMM.2016.2522639.



33. Schirris, T. J. J. et al. (2015) Statin-induced myopathy is associated with mitochondrial complex III inhibition, *Cell Metabolism*. Elsevier Inc., 22(3), str. 399–407. doi: 10.1016/j.cmet.2015.08.002.
34. Banach, M. et al. (2015) Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: A meta-analysis of randomized controlled trials, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Inc, 90(1), str. 24–34. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.08.021.
35. Taylor, B. A. et al. (2015) A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed Statin Myopathy, *Atherosclerosis*. Elsevier Ltd, 238(2), str. 329–335. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.016.
36. Ferrari, M. et al. (2014) Association between statin-induced creatine kinase elevation and genetic polymorphisms in SLCO1B1, ABCB1 and ABCG2, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70(5), str. 539–547. doi: 10.1007/s00228-014-1661-6.
37. Ovesjö, M. L. et al. (2016) Low Vitamin D Levels and Genetic Polymorphism in the Vitamin D Receptor are Associated with Increased Risk of Statin-Induced Myopathy, *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 118(3), str. 214–218. doi: 10.1111/bcpt.12482.
38. Riche, K. D. et al. (2016) Impact of vitamin D status on statin-induced myopathy, *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*, 6, str. 56–59. doi: 10.1016/j.jcte.2016.11.002.
39. Pennisi, M. et al. (2019) Vitamin D Serum Levels in Patients with Statin-Induced Musculoskeletal Pain, *Disease Markers*, 2019, str. 1–6. doi: 10.1155/2019/3549402.
40. Khayznikov, M. et al. (2015) Statin intolerance because of myalgia, myositis, myopathy, or myonecrosis can in most cases be safely resolved by vitamin D supplementation, *North American Journal of Medical Sciences*, 7(3), str. 86–93. doi: 10.4103/1947-2714.153919.
41. Michalska-Kasiczak, M. et al. (2015) Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia - A systematic review and meta-analysis of

- 7 studies with 2420 patients, *International Journal of Cardiology*. Elsevier Ireland Ltd, 178, str. 111–116. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.118.
42. Wattjes, M. P. and Fischer, D. (2013) Neuromuscular imaging, *Neuromuscular Imaging*, str. 1–424. doi: 10.1007/978-1-4614-6552-2.
43. Thompson, P. D. et al. (2016) Statin-associated side effects, *Journal of the American College of Cardiology*, 67(20), str. 2395–2410. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.071.
44. Laufs, U., Scharnagl, H. and März, W. (2015) Statin intolerance, *Current Opinion in Lipidology*, 26(6), str. 492–501. doi: 10.1097/MOL.0000000000000236.
45. Tomaszewski, M. et al. (2011) Statin-induced myopathies, *Pharmacological Reports*. Elsevier, 63(4), str. 859–866. doi: 10.1016/S1734-1140(11)70601-6.
46. Oskarsson B. Five new things. *Neurology Clinical Practice*. 2011; 76 (December) str. 14–19. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000289.
47. Sathasivam, S. (2012) Statin induced myotoxicity, *European Journal of Internal Medicine*. European Federation of Internal Medicine., 23(4), str. 317–324. doi: 10.1016/j.ejim.2012.01.004.
48. Loganathan, P., Oddis, C. V. and Aggarwal, R. (2016) Immune-mediated statin myopathy, *Expert Review of Clinical Immunology*, 12(1), str. 33–38. doi: 10.1586/1744666X.2016.1103181.
49. Hilton-Jones, D. (2018) Statin-related myopathies, *Practical Neurology*, 18(2), str. 97–105. doi: 10.1136/practneurol-2017-001738.
50. Vrablik, M. et al. (2014) Statin-associated myopathy: from genetic predisposition to clinical management, *Physiological research*. str. 327-334.
51. Alfirevic, A. et al. (2014) Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, str. 470-476. doi: 10.1038/clpt.2014.121.
52. du Souich, P., Roederer, G. and Dufour, R. (2017) Myotoxicity of statins: Mechanism of action, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc., 175, str. 1–16. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.029.

53. Baird, M. F. et al. (2012) Creatine-kinase- and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery, *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2012. doi: 10.1155/2012/960363.
54. Bitzur, R. et al. (2013) Intolerance to statins: Mechanisms and management, *Diabetes Care*, 36(SUPPL.2). doi: 10.2337/dcS13-2038.
55. Babu, S. and Li, Y. (2015) Statin induced necrotizing autoimmune myopathy, *Journal of the Neurological Sciences*. Elsevier B.V., 351(1–2), str. 13–17. doi: 10.1016/j.jns.2015.02.042.
56. Mohassel, P. and Mammen, A. L. (2013) Statin-associated autoimmune myopathy and anti-HMGCR autoantibodies, *Muscle and Nerve*, 48(4), str. 477–483. doi: 10.1002/mus.23854.
57. Lahaye, C. et al. (2014) Immune-mediated myopathy related to anti 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies as an emerging cause of necrotizing myopathy induced by statins, *Joint Bone Spine*. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.06.008.
58. Vandenberg, B. F. and Robinson, J. (2010) Management of the patient with statin intolerance, *Current Atherosclerosis Reports*, 12(1), str. 48–57. doi: 10.1007/s11883-009-0077-8.
59. Madhu, K., Raju, S. and Varghese, K. (2013) Management of statin intolerance, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(6), str. 977-982. doi: 10.4103/2230-8210.122602.
60. Quinn, C. et al. (2015) Necrotizing myopathies: An update, *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 16(3), str. 131–140. doi: 10.1097/CND.0000000000000065.
61. Mergenhagen, K. et al. (2014) Low vitamin D as a risk factor for the development of myalgia in patients taking high-dose simvastatin: A retrospective review, *Clinical Therapeutics*. Elsevier, 36(5), str. 770–777. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.02.023.

62. Apostolopoulou, M., Corsini, A. and Roden, M. (2015) The role of mitochondria in statin-induced myopathy, *European Journal of Clinical Investigation*. doi: 10.1111/eci.12461.

## 6. Životopis

Rođena sam 6.8.1994. godine u Zagrebu. Završila sam Osnovnu školu Ksavera Šandora Gjalskog i osnovnu glazbenu školu Elly Bašić u Zagrebu s odličnim uspjehom. 2009. godine upisala sam VII. gimnaziju u Zagrebu i završila ju 2013. godine s odličnim uspjehom.

Nakon završene srednje škole upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru gdje sam završila prve dvije godine. Treću godinu upisujem 2015.godine kao redovna studentica Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja bila sam aktivna članica studentske sekcije za dermatovenerologiju i studentske sekcije za ginekologiju i opstetriciju.