



DOVODE LI STATINI DO POJAVE MIOPATIJE I PROMJENA U FIZIČKOM PERFORMANSU U SPORTAŠA?

DO STATINS LEAD TO INCREASED MYOPATHY AND CHANGES IN PHYSICAL PERFORMANCE IN ATHLETES?

Klara Bardač¹, Filip Luka Mikulić¹, Iveta Merćep^{1,2}

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, Zagreb

²Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

SAŽETAK

Statini su jedni od najčešće prepisivanih lijekova današnjice s obzirom na njihovu golemu ulogu u primarnoj, ali i sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih incidenata, glavnog uzroka smrti u današnjoj populaciji „zahvaljujući“ sve zastupljenijem nezdravom stilu života. Međutim, pojavila se zabrinutost u vezi s njihovim potencijalnim nuspojavama, posebice njihovim utjecajem na miopatiju i promjene u tjelesnoj izvedbi, osobito kod sportaša. Ovaj rad ima cilj istražiti odnos između uporabe statina i miopatije te potencijalne učinke na fizički performans kod sportaša.

Sveobuhvatnim pregledom literature analizirane su različite studije kako bi se utvrdila prevalencija i mehanizmi miopatije izazvane statinima. Dostupni dokazi sugeriraju da statini izazivaju uočljivu miopatiju makar ona varira ovisno o čimbenicima kao što su vrsta statina, doza i individualna osjetljivost. Dodatno, rad istražuje temeljne mehanizme kojima statini mogu doprinijeti miopatiji, uključujući poremećaj puta mevalonata i mitohondrijske disfunkcije.

Što se tiče utjecaja upotrebe statina na fizičku izvedbu među sportašima, pokazalo se da pate od povećanog rizika za razvoj miopatije jer fizička aktivnost znatno pridonosi njezinoj pojavnosti i intenzitetu. Navedeno može dovesti do prekida trenažnog procesa što u profesionalnih sportaša svakako nije poželjno, a u ovome radu opisane su određene strategije koje mogu ublažiti potencijalnu miopatiju uz očuvanje performansi. To uključuje personalizirani odabir statina, prilagodbu doze, razne suplementacije u vidu koenzima Q10 ili intervencija u prehrani, od kojih mnoge metode tek zahtijevaju dodatnu pažnju u istraživanjima kako bi se potvrdila njihova učinkovitost.

Kada je u pitanju učinak statina na kvalitetu fizičkog performansa, provedene su višestruke studije koje analiziraju izdržljivost i mišićnu snagu kod sportaša koji

SUMMARY

Statins are one of the most commonly prescribed drugs today, given their enormous role in the primary and secondary prevention of cardiovascular incidents, the main cause of death in today's population thanks to an increasingly prevalent unhealthy lifestyle.

However, concerns have arisen regarding their potential side effects, especially their impact on myopathy and alternation in physical performance, particularly in athletes. This article's attention is to investigate the relationship between statin use and myopathy while looking into potential effects on physical performance.

A broad literature review analyzed numerous studies to determine the prevalence and mechanisms of statin-induced myopathy. The available evidence suggests that statins cause noticeable myopathy, although this varies depending on elements such as type of statin, dose and individual sensitivity. Additionally, the article explores the fundamental mechanisms by which statins may contribute to myopathy, as well as interference of the mevalonate pathway and mitochondrial dysfunction.

Additionally, the affect of statin use on physical performance among athletes is assessed. Multiple studies analyzing endurance, muscle power, and exercise volume in athletes taking statins have not found significant decreases in muscle strength and endurance in individuals.

In order to diminish potential statin-induced myopathy while preserving performance, this article proposes certain strategies. These incorporate personalized statin selection, dose alterations, coenzyme Q10 supplementation and lifestyle moderation such as exercise and dietary customizations.

Several studies have examined the impact of statins on physical performance in athletes, specifically endurance

uzimaju statine, no, nije primijećen zamjetan utjecaj na iste i kvaliteta fizičkog performansa nije se pokazala ugroženom, unatoč pojavi miopatije. Međutim, bitno je naglasiti kako se ova tema relativno kratko istražuje i zbog dosadašnjega manjka kvalitetno provedenih ispitivanja ne može se sa sigurnošću ustvrditi postoji li zaista toliko minimalna, zanemariva povezanost između navedenih varijabli, pogotovo u slučaju dugogodišnje primjene statinske terapije, kada bi se kumulativni učinak ovih lijekova na mišiće očitovao tek nakon određenoga vremenskoga perioda.

Ključne riječi: sportaši, miopatija, fizički performans, statini

and muscle strength. However, despite the occurrence of myopathy, no noticeable effect on these factors or compromise in the quality of physical performance has been observed. However, it is worth noting that this topic has been studied for a relatively brief duration and due to the current absence of well-designed trials, it cannot be definitively asserted whether there truly exists such a minimal, insignificant association between the mentioned variables, particularly in the context of prolonged use of statin therapy, where the cumulative impact of these medications on muscles may only become evident after a certain timeframe.

Key words: athletes, myopathy, physical performance, statins

Aterosklerotska kardiovaskularna bolest (*ASCVD-Atherosclerotic Cardiovascular Disease*) dominantan je uzrok morbiditeta i mortaliteta u cijelom svijetu (1). Obuhvaća stanja poput ishemijske bolesti srca i ishemijskog moždanog udara koji primarno proizlaze iz nakupljanja lipida unutar stijenki krvnih žila - procesa poznatog kao ateroskleroza (2). Za sniženje razina masnoća u krvi, svakako je bitno intenzivirati fizičku aktivnost, ali, u rizičnih skupina, odnosno onih koji imaju i druge rizične faktore za razvoj, primjerice, infarkta miokarda, poput izrazite centralne pretilosti, hipertenzije i dijabetesa, nužna je i farmakoterapija koja će pomoći u hiper i dislipidemiji, a kao glavni lijek u ovoj skupini izdvajaju se statini, lijekovi za snižavanje kolesterola. Zanimljivo je da su se u početku uzimali iz gljivica kao čiji produkt metabolizma su inicijalno i otkriveni (3), a djeluju kao selektivni, kompetitivni inhibitori koji ciljaju hidrosimetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduktazu, enzim koji igra ključnu ulogu u pretvaranju HMG-CoA u mevalonat tijekom biosinteze kolesterola (4). Ovaj proces služi kao ključni korak u proizvodnji kolesterola. Kao rezultat njihove sposobnosti da smanje njegovu sintezu u jetri, statini induciraju povećanje količine LDL receptora i pojačavaju unos LDL-kolesterola iz krvotoka u jetru (4).

Statini se mogu kategorizirati u dvije skupine na temelju njihovih svojstava: lipofilne i hidrofilne. Obje skupine pokazuju „pleiotropne učinke“, što znači da uz prethodno opisani mehanizam djelovanja također pokazuju i protuupalna svojstva jer učinkovito snižavaju razine cirkulirajućeg C-reaktivnog proteina (CRP). Ovaj protuupalni učinak dodaje još jedan sloj smanjenja rizika za ishemijske događaje (1). Lipofilni statini (kao što su lovastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin i pitavastatin) mogu pasivno difundirati kroz stanične membrane i relativno su neselektivni za tkivo jetre. S druge strane, hidrofilni statini (kao što su rosuvastatin i

pravastatin) ne mogu prijeći stanične membrane i oslanjaju se na aktivni transport posredovan prijenosnikom. Oni pokazuju veću selektivnost za jetrena tkiva (5).

U području preventivne medicine, statini su doveli do promjene paradigme u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne aterosklerotične bolesti. Ispoljavanjem svojih učinaka snižavanja lipida i drugih pleiotropnih djelovanja koja potiču stabilnost aterosklerotskih plakova, statini su se pokazali ključnima u borbi protiv ASCVD-a (6). Zanimljivo je da je meta-analiza provedena od *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration* pokazala izvanredan učinak statina. Otkrilo se da se za svakih 1 mmol/L smanjenja razine LDL-kolesterola u krvotoku, rizik od kardiovaskularnih incidenata smanjuje za impresivnih 22% u razdoblju od pet godina (7). Naširoko su propisivani lijekovi te se uobičajeno koriste u mnogim zemljama, a postoji i globalni trend povećanja njihove upotrebe. U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) došlo je do značajnog porasta u postotku odraslih koji su prijavili korištenje bilo kojeg statina, s porastom od 79,8% sa 17,9% (2002.-2003.) na 27,8% (2012.-2013.). Tijekom 12 godina primijećen je stalni porast u korištenju statina među pacijentima bez aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASCVD), kao i kod onih s dijabetesom i osoba s hiperlipidemijom, ali ne i dijabetesom (8). Za vrijeme presječnog istraživanja od 2012. do 2018. Studija je uključivala kohortu od 51 083 bolesnika kojima su bili propisani statini, prosječne dobi od 59,78 ($\pm 13,16$) godina i 53,60% muškaraca ($n = 27\ 378$). Ukupna stopa propisivanja statina među pacijentima pokazala je porast s 1,24% (95% CI: 1,21-1,27%) u 2012. na 3,16% (95% CI: 3,11-3,20%) u 2018. ($P < 0,001$). Većini bolesnika, točnije preko 90%, propisana je umjerena doza statina (9).

Kada je riječ o metabolizmu ovih lijekova, primarnu ulogu ima skupina enzima nazvanih sustavom citokroma P450 (CYP450), koji se sastoji od više od 30 izoenzima.

Opće je poznato da statini, kada se metaboliziraju kroz sustav CYP450, mogu pridonijeti mišićnoj toksičnosti. To se događa zbog mogućnosti interakcija s različitim lijekovima koji inhibiraju CYP450, osobito izoformu CYP3A4, što dovodi do povišenih razina statina u krvotoku (10). Od mnogih prijavljenih nuspojava koje statini mogu uzrokovati, većina je iznimno rijetka i ne bi trebala pobuđivati veliku zabrinutost u pacijenata, međutim, mišićni simptomi, odnosno miopatija, daleko je najčešća te zahtijeva veću pozornost, a u ovome ćemo se radu pretežitno usredotočiti na njezinu incidenciju, patofiziološku podlogu te povezanost sa fizičkom aktivnošću.

PREPORUČENE SMJERNICE U LIJEČENJU STATINIMA

Prije nego što se osvrnemo na problematiku nuspojava, svakako je bitno istaknuti i problematiku suboptimalnog propisivanja statina, što naravno, može pridonijeti s jedne strane, premalenoj učinkovitosti, a s druge preagresivnoj terapiji i izazivanju nuspojava. Smjernice zagovaraju agresivnu upotrebu statina u populaciji s većim rizikom od ASCVD-a. Unatoč tome, jedva da je dovoljno pažnje posvećeno praćenju obrazaca propisivanja i pridržavanja terapije statinima unutar visokorizičnih subpopulacija (1).

Identificiranje bolesnika koji će imati koristi od liječenja statinima predstavlja značajan izazov u kliničkoj praksi. Formulirane su brojne smjernice koje liječnicima daju jasne upute i preporuke (11).

Preporuke smjernica za liječenje statinima su:

- Pojedinci u dobi od 20 do 75 godina s razinama LDL-C od 190 mg/dl ili višim trebaju koristiti statine visokog intenziteta bez procjene rizika.
- Za osobe u dobi od 40-75 godina s dijabetesom tipa 2, razmotrite statine umjerenog intenziteta i procijenite čimbenike rizika kako biste utvrdili jesu li statini visokog intenziteta prikladni. Čimbenici rizika kod dijabetesa uključuju trajanje dijabetesa od ≥ 10 godina (za tip 2) ili 20 godina (za tip 1), omjer albumin/kreatinin od ≥ 30 mcg/mg, eGFR < 60 ml/min/1,73 m², retinopatiju, neuropatiju i ABI $< 0,9$. Kod pojedinaca s višestrukim čimbenicima rizika za ASCVD, razmislite o statinima visokog intenziteta s ciljem smanjenja LDL-C za 50% ili više.
- Za osobe starije od 75 godina donosite odluke o liječenju na temelju kliničke procjene i rasprave o riziku (12).
- Za osobe u dobi od 40 do 75 godina s razinama LDL-C između 70 mg/dl i 190 mg/dl i bez dijabetesa, koristite odgovarajuće alate za procjenu rizika i razmotrite faktore povećanja rizika kako biste odredili intenzitet terapije statinima:
 - Granični rizik (rizik od 5% do $< 7,5\%$): Ako su prisutni čimbenici koji povećavaju rizik, razgovarajte o statinima umjerenog intenziteta i razmotrite bodovanje koronarnog CAC (kalcija u koronarnoj arteriji) u odabranim slučajevima.
 - Srednji rizik (rizik od $\geq 7,5\%$ do 20%): koristite statine umjerenog intenziteta i razmotrite eskalaciju na statine visokog intenziteta pri povišenim rizicima. I ako još uvijek postoji neizvjesnost o pouzdanosti procjene rizika, CAC bodovanje može pomoći u stratificiranju rizika. Ako je CAC rezultat 0, statini se mogu izbjeći ponovljenom procjenom CAC-a za 5-10 godina, osim za visokorizična stanja poput dijabetesa, preuranjene KBS obiteljske anamneze i pušenja. Ako je CAC rezultat između 1 i 100, razumno je započeti terapiju statinima umjerenog intenziteta za osobe starije od 55 godina. Ako je CAC rezultat > 100 ili na 75. percentilu ili više, statini se trebaju koristiti u bilo kojoj dobi.
 - Visoki rizik (rizik $\geq 20\%$): Započnite s primjenom statina visokog intenziteta kako biste postigli smanjenje LDL-C od $\geq 50\%$ (12).
- Terapije statinima umjerenog i visokog intenziteta smanjuju rizik od ASCVD-a, pri čemu se veće smanjenje opaža s većim smanjenjem LDL-C. Procijenite odgovor na dozu i toleranciju nakon 6-8 tjedana. Adekvatno smanjenje LDL-C smatra se $\geq 30\%$ sa statinima umjerenog intenziteta i $\geq 50\%$ sa statinima visokog intenziteta. Za procjenu suradljivosti i učinkovitosti potrebno je redovito praćenje čimbenika rizika i pridržavanje terapije statinima (oko 1 godina). Za osobe starije od 75 godina, procijenite status rizika i uključite se u razgovor između kliničara i pacijenta kako biste odredili nastavak ili početak liječenja statinima. CAC bodovanje može pomoći u preciznijim procjenama rizika od ASCVD za žene s nižim rizikom ($< 7,5\%$) i mlađe odrasle osobe (< 45 godina), posebno u prisutnosti pojačivača rizika (12).

NUSPOJAVE STATINA

Primarni štetni učinci povezani s primjenom statina uključuju miopatiju i rabdomiolizu. Još jedna rijetka i reverzibilna nuspojava jest povišenje razine jetrenih enzima. Međutim, nova istraživanja pokazuju da terapija statinima može čak imati pozitivan učinak na steatozu jetre. U ispitivanjima kliničkih ishoda, postoji opće zapažanje o povećanom riziku od dijabetesa za približno 20-30% povezanim s upotrebom statina (13). Iako je istina da statini povećavaju rizik od razvoja dijabetesa melitusa tipa 2 kod pojedinaca s višestrukim komponentama metaboličkog sindroma, kardiovaskularne dobrobiti ovog liječenja daleko nadmašuju povezani rizik. Neki štetni učinci na bubrege, kao što je njihovo akutno zatajenje, povezani su s terapijom statinima; unatoč tome, nedavni podaci ukazuju na potencijalni zaštitni učinak ovih lijekova na bubrežnu funkciju (14).

Miotoksičnost je prepoznata kao najteža nuspojava terapije statinima (15), a prema rezultatima brojnih kliničkih ispitivanja mišićni su simptomi prisutni u čak 10 do 25 % slučajeva (16). U mišićne simptome ubrajaju

se mišićna bol (mijalgija), slabost i grčevi, a najčešće se pojavljuju u skupinama velikih mišića poput ramenoga pojasa i glutealnih mišića, i to bilateralno, s izuzetkom grčeva koji mogu zahvatiti i manje mišiće poput onih na šakama i stopalima (16).

Važno je napomenuti da redovita tjelesna aktivnost igra vitalnu ulogu u smanjenju rizika od razvoja, napredovanja i smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti. Međutim, zabrinjavajuće je primijetiti da vježbanje potencijalno može izazvati ili pogoršati mišićne tegobe (17), o čemu će i kasnije biti nešto više govora.

Zapravo, propisivanje statina povezano je sa smanjenom razinom tjelesne aktivnosti, kao što je primijećeno u tri velike opservacijske studije. Točna povezanost između smanjene tjelesne aktivnosti i uporabe statina ostaje nejasna. Sve u svemu, pojedinci koji koriste statine sudjeluju u manje umjerenj i intenzivnoj tjelesnoj aktivnosti u usporedbi s onima koji ih ne koriste, pokazuju povećano sjedilačko ponašanje, manje hodaju dnevno i manje je vjerojatno da će sudjelovati u aktivnostima jačanja mišića. Ove komplikacije povezane s mišićima uvelike doprinose nepridržavanju terapije statinima (18).

POTENCIJALNI MEHANIZMI NASTANKA MIOPATIJE

Iako su različite promjene u metabolizmu skeletnih mišića predložene kao mogući uzroci mišićnih simptoma povezanih sa statinima, konačno i sveobuhvatno mehaničko objašnjenje za njih tek treba biti uspostavljeno. Dolje su predstavljeni neki od najznačajnijih predloženih mehanizama koji pokušavaju objasniti podrijetlo mišićnih simptoma uzrokovanih statinima:

Mitohondrijski metabolizam

Teorija poznata kao mitohondrijska hipoteza temelji se na zapažanju da statini inhibiraju proizvodnju mevalonata, prekursora za kolesterol i koenzim Q10 (CoQ10). Prema ovoj teoriji, nedostatak CoQ10 uzrokovan statinima igra ulogu u razvoju statinske miopatije (19). CoQ10 služi kao vitalni koenzim u lancu transporta elektrona i djeluje kao važan antioksidans u mitohondrijima i lipidnim membranama. Pri padu razina CoQ10 u mitohondrijima mišićnih stanica, dolazi do narušenja staničnog disanja i potencijalno do komplikacija povezanih s mišićima, uključujući rabdomiolizu (20).

Vitamin D

Vitamin D je vitamin topiv u mastima poznat po svojoj ulozi u poticanju apsorpcije kalcija u kostima. Osim svoje dobro utvrđene funkcije u održavanju zdravlja kostiju, pokazalo se da vitamin D igra ključnu ulogu u održavanju zdravlja mišića. Postoji dokumentirana veza između nedostatka vitamina D i slabosti proksimalnih mišića, kao

i miopatije. Osim toga, studije su pokazale da vitamin D igra ulogu u održavanju intracelularne homeostaze kalcija u miofibrilama te pojačava jetreno stvaranje citokroma P450 3A4, tj. ključnog enzima u razgradnji statina (21). Posljedično, smanjene razine vitamina D mogu spriječiti metabolizam i eliminaciju statina, što dovodi do povećanog rizika od miotoksičnosti. Dok neke studije pokazuju poboljšanje, pa čak i nestanak simptoma koji su povezani s miopatijom pri korištenju vitamin D suplemenata (22), drugi pak nisu našli nikakav napredak s tom terapijom (23).

Kalcij

Ponovni unos kalcija u sarkoplazmatski retikulum služi kao mehanizam za sprječavanje spazma mišića i grčeva. Ako razine kalcija ostanu povišene unutar sarkoplazme, mišićna kontrakcija i križni most će trajati. Primarna pumpa odgovorna za ponovnu pohranu kalcija u sarkoplazmatski retikulum jest kalcijeva ATPaza sarko-endoplazmatskog retikuluma (SERCA). Zanimljivo, kada su istraživači procijenili aktivnost SERCA-e kod pojedinaca koji su uzimali statine, otkrili su da asimptomatski korisnici imaju 30% veću aktivnost u usporedbi s nekorisnicima. Međutim, nije bilo razlike u aktivnosti SERCA između simptomatskih korisnika statina i onih koji ih nisu koristili (24). Prethodne studije pokazale su da simvastatin može povećati otpuštanje kalcija iz tranzicijske pore mitohondrijske propusnosti (mPTP). Stoga, uočeno povećanje aktivnosti SERCA među asimptomatskim korisnicima može biti kompenzacijski odgovor na povišene koncentracije sarkoplazmatskog kalcija. U skladu s ovom hipotezom, pojedinci koji ne mogu kompenzirati te promjene mogu razviti mišićne simptome (24).

Nadalje, pojedinci koji uzimaju statine, a imaju mišićne simptome, pokazuju smanjenje proteina CLC-1 kloridnog kanala za 40% u usporedbi s onima koji ne koriste statine. CLC-1 kanal igra vitalnu ulogu u održavanju stabilnosti membrane sarkoleme u mirovanju. Stoga smanjenje ovih proteina može rezultirati hiperekscitabilnošću membrane, snižavanjem praga za grčeve mišića, spazam i slabost (24).

Ukratko, iako postoje dokazi koji upućuju na uključenost homeostaze kalcija u pojavi mišićnih nuspojava tijekom statinske terapije, precizan mehanizam, bio izravan ili neizravan, zahtijeva daljnje pojašnjenje (24).

Polimorfizam SLCO1B1 gena

Svaki statin podvrgava se početnoj apsorpciji u gastrointestinalnom traktu i kasnijem metabolizmu u jetri. U jetrenim stanicama prisutan je prijenosnik OATP1B1 koji olakšava dotok ksenobiotika. Značajno je da je polimorfizam jednog nukleotida (SNP) identificiran na genu SLCO1B1, koji kodira prijenosnik OATP1B1, pokazao pozitivnu povezanost s prevalencijom mišićnih simptoma povezanih sa statinima. Ovaj određeni SNP uključen je u proizvodnju manje funkcionalnog OATP1B1 transportera, što rezultira

smanjenim ulaskom ksenobiotika u jetru, uključujući i statine (24). Najveći učinak ovog polimorfizma zapažen je u slučaju simvastatina, a osim što je zbog njegovog smanjenog ulaska u jetru miopatija bila izraženija, imao je i slabiju učinkovitost u smanjenju razine kolesterola u krvi (25), a u svrhu smanjenja incidencije nuspojava, Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) preporučila je izbjegavanje njegovih velikih doza, odnosno doze od 80 mg (16).

Osim OATP1B1 prijenosnika i njegovog SLCO1B1 gena, važno je spomenuti i ABCG2 protein, eksprimiran na apikalnim membranama intestinalnih stanica gdje smanjuje apsorpciju, ali i u stanicama jetre i bubrega gdje omogućuje eliminaciju statina iz organizma (25). Primijećeno je i da određeni polimorfizmi gena koji kodira ovaj protein također dovode do njegove manje aktivnosti i produženog zadržavanja statina u organizmu što potencijalno može dovesti do povećanog rizika od miotoksičnosti, međutim, još nisu objavljena istraživanja koja se bave ovom tematikom, odnosno povezanošću farmakokinetičkih promjena u slučaju njegove mutacije i pojave nuspojava (25) što upućuje na potrebu za dodatnim ispitivanjima. No, s druge strane, polimorfizmi u slučaju SLCO1B1 gena već su dovoljno istraženi, stoga bi genotipiziranje pacijenata bila korisna metoda u procjeni optimalne statinske terapije u svakodnevnoj kliničkoj praksi, a dodatno u prilog ide i činjenica da bi testiranje bilo relativno brzo i jeftino (25).

POSTAVLJANJE DIJAGNOZE MIOPATIJE

Sukladno učestalosti pojavnosti mišićnih simptoma uzrokovanih statinima (*SAMS-statin associated muscle symptoms*), bilo je potrebno definirati iste odgovarajućim laboratorijskim parametrima. Primijećeno je da se mišićni simptomi često javljaju uz porast koncentracije enzima kreatin kinaze u krvi koja se oslobađa iz mišićnih vlakana nakon njihova oštećenja. Međutim, kasnije se pokazalo da se mijalgija, odnosno, mišićna bol, najčešće javlja bez porasta iste, a tek se pri izrazitijim bolovima i težem obliku nuspojava, poput rhabdomiolize, može zamijetiti njihov značajan porast u krvi, odnosno čak 10 puta više od gornje granice normale (16). Iz ovoga proizlazi da je potencijalno strukturalno oštećenje prisutno i bez prisutnosti povećanih razina kreatin kinaze u cirkulaciji (26). Prema određenoj studiji, detekcija aktivnosti reverzne transkriptaze otkrila je strukturalnu povredu mišića kod otprilike polovice pacijenata koji su imali statinsku miopatiju, unatoč tome što njihove razine kreatin kinaze nisu bile povišene. Ovo otkriće sugerira potencijal za razvoj novih pokazatelja ozljede mišića koji bi mogli poboljšati identifikaciju i dijagnozu miopatije izazvane statinima (27). S druge strane, povišenje razina kreatin kinaza u krvi može biti prisutno u pacijenata kojima uopće nije propisana statinska terapija, već je uzrok toj pojavi pojačana fizička aktivnost (16). Čak je primijećeno da uspoređujući zdravu populaciju, ljudi afričkoga porijekla mogu imati i do 70 % više razine kreatin kinaze nego bijela rasa (28). Ni drugi parametri nisu dovoljno specifični, stoga

se na njima utemeljene definicije za kvantifikaciju mišićnih simptoma koriste isključivo u kliničkim istraživanjima, a određeni su od strane *American College of Cardiology* (ACC) i *American Heart Association* (AHA) (29), dok se u kliničkoj praksi njihova dijagnoza postavlja procjenom liječnika na temelju subjektivnog doživljaja i opisa vlastitih tegoba od strane pacijenta (16). Nažalost, zbog već prethodno spomenutog problema nedovoljno specifičnih i osjetljivih biokemijskih pokazatelja SAMS-a, vrlo je teško postaviti njihovu dijagnozu, a sukladno tome i omogućiti pravovremenu intervenciju kojom bi se nuspojave prekinule. Ovome svakako pridonosi i činjenica da mišićni simptomi mogu biti uzrokovani i raznim drugim komorbiditetima zbog čega ih nije lako jednoznačno pripisati statinima kao potencijalno prevladavajućem uzroku (30). Kako bi se prispjelo ovom problemu i optimizirala terapija, predložene su razne varijante upitnika u kliničkoj praksi za uspješnu detekciju SAMS-a, a najpoznatiji jest *SAMS-CI – „Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index“* koji obuhvaća lokalizaciju i obrazac mišićnih simptoma te vrijeme pojave istih u odnosu na početak, prestanak i ponovno uvođenje terapije. Na temelju ukupnog zbroja bodova u ovome upitniku, lakše se može zaključiti jesu li statini zaista primarni uzrok mišićne boli i slabosti u pacijenata (30).

RIZIČNI ČIMBENICI ZA RAZVOJ MIOPATIJE

Rizik za pojavu mišićnih simptoma uslijed terapije statinima varira zahvaljujući brojnim faktorima. Jedan od većih svakako je starija dob koja uvjetuje sporiji metabolizam svih lijekova, pa tako i statina, čime se produžuje razdoblje njihove povišene koncentracije u krvi što je pogodno za razvoj nepoželjnih nuspojava bilo koje farmakoterapije. Budući da je jetra primarno mjesto inaktivacije statina, kronične jetrene bolesti također su dodatni rizični faktor (30), kao i hipotireoidizam zbog dodatnog usporavanja cjelokupnog metabolizma. Međutim, pojedini izvori ističu kako posljednja dva čimbenika povećavaju vjerojatnost pojave mišićnih simptoma isključivo u ženskoj populaciji (5). S druge strane, ponovo govoreći o populaciji starije životne dobi kao rizičnoj skupini, karakterizira ju velika prevalencija komorbiditeta što uvjetuje politerapiju, a time i veću vjerojatnost interakcije drugih lijekova sa statinima (30). Od drugih rizičnih čimbenika navode se i pripadnost azijskim narodima, kronične mišićne i bubrežne bolesti, pretilost centralnoga tipa, metabolički sindrom i manjak vitamina D (30).

STATINI I FIZIČKA AKTIVNOST – DOLAZI LI DO POGORŠANJA MIOPATIJE I KAKVE PROMJENE U TERAPIJI DOLAZE U OBZIR?

Već je prethodno spomenuto kako su statini jedni od glavnih lijekova u primarnoj, ali i sekundarnoj prevenciji

kardiovaskularnih incidenata, a osim farmakoterapije, nezaobilazan je korak i promjena životnoga stila, što uključuje kako zdraviju prehranu, tako i povećanu fizičku aktivnost. Čak dapače, smrtnost od infarkta miokarda znatno je manja u slučaju istovremene primjene statina i regularne fizičke aktivnosti nego kada je prisutna samo jedna od ovih dviju preventivnih metoda (31). Fizičke aktivnosti aerobnog tipa poput biciklizma ili maratonskog trčanja posebice imaju pozitivan učinak na razine masnoća u krvi, znatno povisujući razine HDL-a, a smanjujući udio malih gustih LDL čestica koje imaju najveći aterogeni potencijal (28).

Međutim, istraživanja su pokazala da se mišićne tegobe povezane sa statinskom terapijom češće javljaju u fizički aktivnih pacijenata (31), a molekularnim ispitivanjima otkriven je potencijalni patofiziološki mehanizam ove pojave. Radi se o promjeni genske ekspresije za sintezu proteina uključenih u ubikvitin-proteasomski put, zaslužan za odstranjivanje oštećenih proteina iz stanice. Naime, u ispitanika koji su istovremeno bili na terapiji atorvastatinom, u uzorcima njihovih mišića bioptiranim neposredno nakon fizičke aktivnosti dokazala se smanjena ekspresija istih, primjerice, proteina atrogina-1 (31), što u konačnici dovodi do zadržavanja aktivnošću oštećenih proteina u mišićnim vlaknima i posljedično njihove narušene funkcije (32). Iako je teorija obećavajuća, važno je naglasiti kako nijedan od ispitanika nije imao mišićne tegobe tijekom opisanoga istraživanja (*Maria L. Urso et. al*) pa se uzročno-posljedična veza promijenjene genske ekspresije i miopatije tek treba temeljitije ispitati (32).

Svakako je bitno istaknuti kako uz navedene simptome koji se javljaju prilikom vježbanja nisu nužno povišene i razine kreatin kinaze u krvi (33). Ono što je zabrinjavajuće jest činjenica da što je veća fizička aktivnost, i bolovi će sukladno tomu biti izraženiji pa se postavlja pitanje, što u slučaju profesionalnih sportaša koji su primorani uzimati statinsku terapiju zbog nasljednih dislipidemija, a svakodnevno su izrazito fizički aktivni? Jedno od takvih istraživanja provedeno je u Austriji na 22 profesionalna sportaša koji su bolovali od obiteljske hiperkolesterolemije, i to u periodu od 8 godina (33). Statini koji su bili uključeni u tretman bili su atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin i simvastatin, a svi sportaši bili su tretirani svakime od ovih statina. Samo njih šestoro toleriralo je barem jedan od njih, a samo dvoje sve navedene statine (33). Nakon prestanka terapije istima, simptomi su se kod sviju povukli u periodu od 1 do 2 tjedna, a nakon početka terapije fenofibratima nije zabilježeno nikakvih nuspojava (33). Iako je u ovu studiju bio uključen iznimno malen broj ispitanika te na tako malome uzorku nije moguće objektivno procijeniti učestalost i intenzitet miopatije u slučaju izrazito fizički aktivnih pojedinaca, ovaj primjer naveden je više kao predstavnik obrasca koji je primijećen i u ostalim istraživanjima. Čak su i donešene službene preporuke od strane ILEP-a (*International Lipid Expert Panel*), međunarodne skupine eksperata koja objavljuje smjernice iz područja preventivne kardiologije, za prilagodbu statinske

terapije u slučaju pacijenata koji su fizički aktivni na dnevnoj razini, prvenstveno predmnijevajući da se radi o aerobnim aktivnostima (28). Prema njima, liječnici bi svakako trebali uzeti u obzir podatak o količini fizičke aktivnosti i eventualno profesionalnom bavljenju sportom prilikom propisivanja statinske terapije te u slučaju prisutnosti istoga dati prednost hidrofilnim statinima, poput rosuvastatina, fluvastatina i pravastatina, poželjno u nižim do srednjim dozama (28). Naime, zahvaljujući svojoj hidrofilnosti, onemogućena im je pasivna difuzija kroz stanične membrane mišićnih vlakana (30), čime je spriječeno njihovo interferiranje s unutarstaničnim procesima te posljedično stanično oštećenje koje dovodi do miopatije. S druge strane, lipofilni statini kojima pripadaju simvastatin, atorvastatin i lovastatin, neselektivni su za jetrene stanice te ne zahtijevaju posebne nosače na membrani za ulazak u njih, već im je to omogućeno pasivnom difuzijom, koja im nažalost olakšava ulazak istim mehanizmom i u mišićna vlakna. Iz ovoga slijedi da su potonji povezani s većim rizikom za miopatiju i rabdomiolizu (28).

Važno je osvrnuti se i na druge farmakokinetičke karakteristike; lipofilni statini, upravo zbog svoje netopljivosti u vodi, podložniji su transformaciji u hidrofilni oblik prilikom metabolizma u hepatocitima kako bi se mogli izlučiti iz organizma (30). Transformacija se u najvećem opsegu odvija oksidacijskim procesima pomoću enzima citokroma, poznatima i kao CYP izoenzimi, a ukoliko se uz statine primjenjuju lijekovi koji inhibiraju rad istih, ponajviše CYP3A4 izoforme koja u najvećoj mjeri sudjeluje u oksidaciji statina, doći će do usporenog metabolizma svih njegovih supstrata i povišenih razina statina u krvi, što utječe na mišićnu toksičnost (30). Iz ovog razloga, ILEP preporučuje izbjegavanje kombinirajuće terapije statina i fibrata (druga vrsta antilipemika) u sportaša (28), zbog njihova poznatoga svojstva inhibicije citokroma. Dokazano je da je incidencija rabdomiolize čak do 10 puta veća kada se statini i fibrati primjenjuju istodobno! (30) Postoji čitav niz ksenobiotika koji mogu na navedeni način interferirati s metabolizmom statina, primjerice: azolni antifungici (ketokonazol, flukonazol), antidepresivi (fluvoksamin, fluoksetin, sertralin), makrolidni antibiotici (eritromicin, klaritromicin) i imunosupresivi (ciklosporin), a izuzevši lijekove, sok od grejpa također je jedan od poznatijih inhibitora citokroma CYP3A4 (30). Na liječniku je da svakako obrati pozornost na koegzistirajuću terapiju uz statine, baš kako bi se izbjegle moguće interakcije koje povećavaju rizik od nuspojava. Zahvaljujući svojoj kemijskoj strukturi, u slučaju pravastatina interakcije su minimalne jer se u svrhu eliminacije iz organizma uopće ne metabolizira preko citokroma, već isključivo sulfacijom (30), što mu može dati pravo na titulu najsigurnijeg statina u sportaša s obzirom na farmakokinetički profil.

U slučaju skorašnje iznimno intenzivne fizičke aktivnosti, poput recimo, maratonske utrke, ILEP preporuča smanjenje doze statina, čak i privremeno ukidanje terapije, barem 2 dana prije iste, u svrhu prevencije mišićnih tegoba (28), koje mogu biti posebno izražene nakon iznimno

velikih opterećenja. Ako u bilo kojemu trenutku, neovisno o intenzitetu trenažnog procesa, dođe do pojave miopatije, savjetuje se da se propisana doza smanji, ili u slučaju potpune netolerancije, potpuno prekine terapija na određeni period (28). Simptomi se, ukoliko su zaista bili potaknuti statinima, uskoro povuku, najčešće unutar 2 tjedna do 2 mjeseca (34), a nakon predviđenoga vremena, liječnik bi ponovno trebao propisati statine, ili isti u nižoj dozi, ili izabrati drugi (pojam kojim se opisuje ponovno uvođenje lijeka u terapiju naziva se „*re-challenge*“) (28).

Jedna od metoda prevencije pojave nuspojava jest i intermitentna terapija, koja podrazumijeva doze statina jednom do dva puta tjedno, za što se pokazalo da smanjuje pojavu miopatije, a u tu svrhu najbolji su izbor atorvastatin i rosuvastatin, zahvaljujući dugom vremenu poluživota i produljenom djelovanju (30). Iako zvuči kao poželjna alternativa, nije dokazano da je intermitentni način primjene terapije jednako učinkovit u prevenciji kardiovaskularnih incidenata kao u slučaju klasične, svakodnevne primjene (28).

Ako se pak radi o potpunoj intoleranciji statina, u obzir dolaze i drugi nestatinski hipolipemici, no najprije treba razjasniti što se točno podrazumijeva pod pojmom intolerancije. On obuhvaća: nemogućnost tolerancije najmanje dva različita statina, od kojih jednog čak ni u najnižoj dnevnoj dozi, a drugog u bilo kojoj dozi, povlačenje simptoma nakon što se terapija prekine i/ili prisutnost odstupanja u laboratorijskim nalazima uzrokovana statinima, primjerice porast kreatin kinaze u krvi (34). Dosadašnjim istraživanjima ezetimib se pokazao kao najbolja opcija, ili kao dodatak statinskoj terapiji, ili u slučaju potpune intolerancije, kao monoterapija, s obzirom na neizglednost uzrokovanja nuspojava ili pogoršanja dotadašnjih mišićnih simptoma (34), a i učinkovitost u smanjenju razine LDL-C kolesterola u krvi mu je zadovoljavajuća, iznosi čak i do 20 % (28). Ezetimib djeluje tako što veže egzogeno unesen kolesterol u crijevima, spriječavajući njegovu apsorpciju u krv. Od novijih opcija, sve popularnija je i skupina PCSK9 inhibitora, od kojih su alirocumab i evolocumab odobreni u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama za propisivanje u slučaju statinske intolerancije (30). ODYSSEY ALTERNATIVE istraživanje iz 2014. godine pokazalo je kako je alirocumab učinkovitiji u smanjenju LDL-C razina u krvi u odnosu na ezetimib, a nosi i manji rizik od indukcije mišićnih simptoma (35). Pa ipak, još uvijek je potrebno skupiti veću količinu podataka koji će dokazati jesu li lijekovi iz ove skupine zaista optimalan izbor, a i nezanemariv problem jest njihova iznimno visoka cijena (34).

Unatoč svim navedenim preporukama, ne postoje univerzalno prihvaćene smjernice kada je u pitanju primjena statina u intenzivno fizički aktivnih pacijenata, odnosno profesionalnih sportaša, ponajviše iz razloga što je teško objektivizirati i kvantitativno precizno odrediti pojam intenzivnoga treninga s obzirom na individualne razlike u razini fizičke spreme i sukladno tome različite potrošnje kisika pri izvođenju istih fizičkih aktivnosti (28).

UČINAK STATINA NA MIŠIĆNI PERFORMANS

Kada je riječ o učinku statina na mišićni performans, jedno od najranijih pouzdanih istraživanja na ovu temu bilo je STOMP dvostruko slijepo randomizirano kliničko istraživanje provedeno 2013. godine. 232 od ukupno 468 ispitanika primalo je atorvastatin u dozi od 80 mg dnevno u periodu od 6 mjeseci dok je ostatak ispitanika primao placebo. Osim što se potvrdila povećana pojavnost mijalgije tijekom uzimanja statinske terapije (16 slučajeva naprema 10 u skupini s placebom), pokazalo se da prisutnost mijalgije nije korelirala sa značajnim smanjenjem mišićne snage, izdržljivosti i općenito, sveukupnog fizičkog performansa (36). Međutim, ovim istraživanjem ispitivan je isključivo učinak atorvastatina, a problematika koju autori iznose kao daljnji predmet istraživanja jest učinak dugoročne statinske terapije, a ne samo šestomjesečne kao u ovom slučaju, na eventualne promjene u mišićnom performansu, kako u pacijentima sa, tako i bez mišićnih tegoba (36). Odgovor na ovo pitanje svakako je potreban, budući da su razine kreatin kinaze u krvi bile povećane pri uzimanju atorvastatina u odnosu na placebo grupu, unatoč odsutnosti mijalgija u većine pacijenata. To može potencijalno značiti da se radi o mišićnim ozljedama vrlo malog intenziteta, klinički potpuno neprimjetnim u tako kratkom periodu, no koje postupnom akumulacijom tijekom dužega terapijskoga režima mogu u konačnici dovesti do učinka na mišićni performans (36). Međutim, dovoljno kvalitetna istraživanja navedene problematike tek trebaju biti provedena (31).

Što se tiče preostalih istraživanja provedenih u svrhu ispitivanja učinka statina na snagu i kvalitetu izvedbe u aerobnim fizičkim aktivnostima, nedovoljan je broj onih dovoljno pouzdanih poput STOMP istraživanja kako bi se donio validan zaključak. Većini manjka sama struktura, odnosno odsutnost dvostruko slijepo metode i placebo kontrolne skupine što bi znatno pridonijelo pouzdanosti prikupljenih podataka (31). Pa ipak, u nekolicini placebo kontroliranih randomiziranih istraživanja rezultati su uglavnom bili slični, odnosno razlike u kvaliteti mišićnog performansa nije bilo između sudionika tretiranim statinima i onima koji su primali placebo (28). Jedno od novijih istraživanja koje se bavilo ovom tematikom bila je i LIFESTAT studija, objavljena 2019. godine. Naime, oni su koristili drugačiju metodu, podijelivši ispitanike u tri skupine: one koji su tijekom statinske terapije prijavili bol u mišićima, one koji nisu imali mišićne tegobe te kontrolnu skupinu. Prve dvije skupine primale su simvastatin u trajanju od minimalno 3 mjeseca, iako ih je većina bila na terapiji i duže od godinu dana, odnosno dovoljno dugo da se stigne razviti dovoljno veliko oštećenje mišića koje može dovesti do smanjene mišićne funkcije (37). Ovo je bitno naglasiti, uzevši u obzir prethodno provedena istraživanja koja zbog kraćega trajanja nisu mogla dovoljno pouzdano objasniti izostanak pogoršanja mišićne izvedbe tijekom statinske terapije (37). Tijekom LIFESTAT studije sve tri skupine izvodile su iste fizičke vježbe te su izmjereni

maksimalni utrošak kisika (VO_2 max.) i maksimalna mišićna snaga, za čiju se kvantifikaciju koristio izokinetički dinamometar (37). Unatoč postavljenoj hipotezi da će u skupini s mišićnim tegobama biti smanjeni ovi parametri, rezultati nisu pokazali zamjetne razlike u svim trima skupinama (37), odnosno sveukupni mišićni performans nije bio ugrožen statinskom terapijom. Dotaknuvši se ILEP smjernica, i ovdje je negirana prethodno navedena uzročno-posljedična veza, no ipak, ponovno naglašavajući da su rezultati ipak još uvijek nedovoljno dosljedni kako bi se donijeli dovoljno pouzdani zaključci (28).

ŠTO SE MOŽE DODATNO UČINITI U SLUČAJU POJAVA NUSPOJAVA?

Osim prethodno navedenih preporučenih promjena u terapijskom režimu u slučaju pojave mišićnih tegoba u fizički aktivnih pojedinaca, pa između ostaloga i profesionalnih sportaša, dotaknut ćemo se još nekoliko alternativnih metoda koje, iako njihov benefit još nije dovoljno istražen, prema nekim izvorima mogu reducirati navedene smetnje i pomoći u smanjenju razina kolesterola u krvi. Time se potencijalno može omogućiti neometano bavljenje fizičkom aktivnošću, odnosno smanjenje potrebe za prekidom trenažnoga procesa, što može biti mogući problem kod aktivnih sportaša ukoliko simultano primjenjuju statinsku terapiju. Također je bitno napomenuti da se radi o suplementima, tj. ne smije ih se koristiti bez rutinske terapije za dislipidemiju (34).

Vitamin D

Primijećeno je da je manjak vitamina D česta pojava u sportaša, osobito onih koji se bave dvoranskim sportovima i time se manje izlažu Sunčevu svjetlu, a manjak je svakako veći i tijekom zimskih mjeseci u odnosu na ljetne iz, također, prethodno navedenog razloga (28). Čest je suplement u sportskoj populaciji zbog pozitivnog utjecaja na mišićnu snagu, iako se pokazalo da nema učinka na fizički performans (28). No, postoji i poveznica smanjene razine vitamina D s pojavom mijalgije, naročito u pacijenata koji primaju statinsku terapiju što se svakako treba uzeti u obzir prilikom propisivanja iste, osobito ako sportaš već ima utvrđen manjak vitamina D (28). Mišljenja o tome pomaže li u smanjenju mišićnih bolova ostaju podijeljena, s obzirom da postoji manjak randomiziranih, placebo kontroliranih istraživanja koja bi podržala ovu teoriju (38), a s druge strane zabilježeni su slučajevi pacijenata kojima je intravenska administracija vitamina D kroz nekoliko tjedana u navratima od jednom tjedno kupirala simptome (30).

Koenzim Q10

Djelujući na unutarstaničnu sintezu kolesterola, statini djeluju i na brojne druge molekule za čiju su sintezu

potrebni enzimi inhibirani prilikom njihove primjene, a jedna od takvih je i intermedijarni produkt farnezil pirofosfat iz kojega nastaje ubikvinon, poznatiji i kao koenzim Q10 (30). On je bitan u procesu oksidativne fosforilacije u mitohondrijima zaslužne za stvaranje ATP-a, kao što je već ranije spomenuto, čiji je manjak bitan faktor za razvoj miopatije. Iz ovoga proizlazi da bi suplementacija koenzimom Q10 bila korisna adjuvantna terapija u suzbijanju mišićnih tegoba, međutim, sama učinkovitost u većini istraživanja nije dokazana (16,34). Ovaj nedostatak ublažavanja simptoma mogao bi se pripisati odsutnosti promjena u intramuskularnim razinama CoQ10. Dok korisnici statina pokazuju smanjenu razinu CoQ10 u serumu, nema dovoljno dokaza koji bi poduprli njegovu smanjenu prisutnost u mišićima, čime se dovodi u sumnju značaj njegovog doprinosa razvoju mišićnih tegoba (39).

Kuhlman i suradnici proveli su dvostruko slijepo, placebo kontrolirano istraživanje učinka suplementacije koenzima Q10 tijekom uzimanja statinske terapije, točnije simvastatina, na mišićni performans, ujedno i prvo koje se bavilo ovom tematikom (40). Sukladno prethodno navedenim istraživanjima, mišićni performans nije bio smanjen tijekom statinske terapije u odnosu na placebo skupinu, a dodavši koenzim Q10, također nije došlo ni do promjene u drugome smjeru, odnosno poboljšanja u fizičkoj izvedbi (porastu maksimalne potrošnje kisika i maksimalnoj snazi pri izvođenju propisanih vježbi) (40). Pa ipak, unatoč takvim rezultatima, liječnici i dalje često preporučaju ovaj suplement jer ne postoji nikakav rizik od nuspojava, a u pojedinim slučajevima, izuzev službenih rezultata istraživanja, ipak se pokazala njegova učinkovitost, potencijalno objašnjiva placebo efektom (38). Pojedina istraživanja čak ističu dob kao bitan čimbenik koji može odrediti kolika će korist biti od ove suplementacije. Deichmann i suradnici proveli su ispitivanje na malom uzorku starije populacije, odnosno 19 sportaša starijih od 50 godina koji su primali statinsku terapiju, od kojih dio i dodatnu suplementaciju koenzimom Q10 u dozi od 200 mg dnevno, a dio placebo (41). Rezultati su pokazali da se u prvoj skupini znatno poboljšala mišićna snaga, ali i tzv. vrijeme do postizanja „*anaerobic thresholda*“, odnosno granice aktivnosti pri kojoj se organizam prebacuje s aerobnog na anaerobni organizam uslijed smanjene mogućnosti oksidativne fosforilacije. Razina poboljšanja bila je otprilike 10 % u usporedbi s placebo u otprilike polovice prve skupine, što je značajna razlika kada je u pitanju mišićni performans prilikom natjecanja (41). Potrebno je uzeti u obzir činjenicu da tijekom starenja organizam zahtijeva povećane količine koenzima Q10 što uzrokuje znatno niže razine u krvi (41), a povežavši to s već povećanim rizikom od miopatije zbog češćih komorbiditeta i politerapija u starijoj dobi, lako se može zaključiti da je starija populacija skupina kojoj bi ova suplementacija mogla dati najviše koristi. Također, utvrđena je heterogenost gena zaslužnih za sintezu samoga koenzima Q10, a samim time i varijacija u njegovoj endogenoj sintezi, tako da bi pojedinci

sa defektnim polimorfizmima ovoga gena mogli imati veći rizik od razvijanja teške miopatije i smanjenog mišićnog performansa te bi genetska testiranja u budućnosti svakako bila pomoćna stepenica u određivanju pacijenata kojima bi suplementacija koenzima Q10 bila od najveće koristi (41).

Osim kroz formu suplementa, ovaj koenzim moguće je unositi i svakodnevnom prehranom, a neke od namirnica koje ga sadrže u velikim koncentracijama jesu svinjetina, govedina, piletina, plava riba i orašasti plodovi (38).

Crvena riža

Crvena riža danas se često koristi kao dodatak prehrani radi svog značajnog učinka na smanjenje vrijednosti ukupnog i LDL kolesterola u krvi, a učinak je potvrđen u više od 30 kliničkih istraživanja (42). Sadrži tvar monakolin K, čija je kemijska struktura ista kao ona lovastatina, čime se i objašnjava njemu sličan terapijski učinak. Međutim, postoje određene problematike, primjerice nemogućnost određivanja količine samog monakolina K kao aktivne tvari u određenoj količini crvene riže (34) što dovodi do problema određivanja potrebne konzumacije iste da se postigne zadovoljavajući učinak. Također, metabolizam monakolina K identičan je onome lovastatina, stoga su i interakcije s drugim lijekovima jednako rizične. Sukladno tomu, konzultacija s liječnikom svakako je poželjna prije početka konzumacije (42).

Kreatin

Kreatin je iznimno bitan za pravilnu mišićnu funkciju, a njegove zalihe u organizmu osigurane su i egzogenim unosom, odnosno prehranom, i endogenom sintezom unutar jetrenih stanica. Dokazano je da statini inhibiraju unutarstaničnu sintezu kreatina, pri čemu egzogeni unos često nije u zadovoljavajućoj mjeri (43), a u tom slučaju dolazi do mitohondrijske disfunkcije unutar mišićnih vlakana i u konačnici, miopatije (43). Još je uvijek premalen broj kliničkih istraživanja proveden u ovome području, ali dosadašnji rezultati zaista su obećavajući, pokazavši da su pacijenti nakon suplementacije kreatinom znatno smanjili intoleranciju na statine (43). Stoga i ova opcija ostaje otvorena za budućnost kao potencijalna metoda prevencije razvoja miopatije prilikom terapije istima.

ZAKLJUČAK

Potencijalni rizik od pojave miopatije svakako je bitno naglasiti svakoj osobi kojoj je propisana statinska terapija jer, iako su u najvećemu broju slučajeva nuspojave blažega intenziteta, sveukupna incidencija i nije toliko zanemariva. Dokazano je kako se miopatija pogoršava uslijed fizičke aktivnosti te postoje određene pretpostavke o mehanizmu koji do toga dovode, kao i miopatije općenito, međutim, nijedna od njih još nije dovoljno pouzdana. Budući da su sportaši izrazito fizički aktivni, iz toga logično slijedi da su rizična populacija za razvoj mišićnih nuspojava. Pa ipak, unatoč miopatiji, dosad provedena istraživanja vezana uz učinak statina na fizički performans pokazala su kako je on minimalan, iako je potrebno provesti puno veći broj istraživanja i poboljšati njihovu kvalitetu kako bismo dobili relevantne i dovoljno pouzdane podatke. Kao glavni problem nameće se manjak istraživanja u populaciji koja je na dugogodišnjoj statinskoj terapiji jer postoji pretpostavka da dugoročna primjena istih dovodi do postupnog deteriorirajućeg učinka na mišiće. Naime, kreatin kinaza, kao marker mišićnog oštećenja, može biti povišena čak i pri odsutnosti simptoma, što upućuje na vrlo vjerojatno supkliničko uništenje mišićnih vlakana, a šteta se manifestira tek nakon odgođenog vremenskog perioda kada se akumulira dovoljna razina oštećenja. Međutim, ono što je sigurno jest da liječnici svakako trebaju biti oprezni prilikom propisivanja statinske terapije sportašima i upoznati se s dosad objavljenim preporukama o tome kako prilagoditi terapiju kada se pojave mišićni simptomi. S druge strane, ne bi trebali biti ni prekritični prema statinima i odmah ih isključivati u slučaju sportaša jer su to ipak najpotentniji lijekovi za sniženje razine kolesterola u krvi. Pa ipak, unatoč određenim preporukama od strane eksperata i u radu navedenih alternativnih metoda suzbijanja i prevencije nuspojava, za sve je potrebna veća količina dokaza i provedenih kliničkih ispitivanja. Ono što svakako ima potencijal razvoja u budućnosti i značajno može pridonijeti u smanjenju pojave nuspojava, jest oblik personalizirane medicine u vidu genotipiziranja pacijenata prije početka same terapije. Primijenivši naše dosadašnje znanje o genima i enzimima koji utječu na metabolizam statina, provođenje ovakvih testiranja izdvojilo bi pojedince koji su zbog pojedinih genetskih mutacija ili polimorfizama suscetibilniji razvoju miopatije te bi odmah u startu imali prilagođenu terapiju, ili u vidu smanjene doze ili primjene manje potentnog statina. Naš zaključak je kako, iako se o statinima već zaista zna mnogo, i dalje ima prostora za napredak u ovome području i suočavanje s njihovim mišićnim nuspojavama svakako i dalje ostaje veliki izazov koji zahtijeva dodatnu pažnju u znanstvenim krugovima.

Literatura

- Kadappu P, Jonnagaddala J, Liaw ST i sur. Statin Prescription Patterns and Associations with Subclinical Inflammation. *Med Kaunas Lith.* 2022;58(8):1096.
- Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(8):589-610.
- Subhan M, Faryal R, Macreadie I. Exploitation of *Aspergillus terreus* for the Production of Natural Statins. *J Fungi (Basel).* 2016;2(2):13..
- Sizar O, Khare S, Jamil RT i sur. Statin Medications. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 2014 Oct;88:3-11.
- Chatzizisis YS, Jonas M, Beigel R i sur. Attenuation of inflammation and expansive remodeling by Valsartan alone or in combination with Simvastatin in high-risk coronary atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis.* 2009;203(2):387-94.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM i sur. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet Lond Engl.* 2005;8;366(9493):1267-78.
- Salami JA, Warraich H, Valero-Elizondo J i sur. National Trends in Statin Use and Expenditures in the US Adult Population From 2002 to 2013: Insights From the Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA Cardiol.* 2017;1;2(1):56-65.
- Liu Y, Lv X, Xie N i sur. Time trends analysis of statin prescription prevalence, therapy initiation, dose intensity, and utilization from the hospital information system of Jinshan Hospital, Shanghai (2012-2018). *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):201.
- Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005;19(1):117-25.
- Authors/Task Force Members:, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016;252:207-74.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA i sur. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e596-646.
- Carter AA, Gomes T, Camacho X i sur. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ.* 2013;346:f2610.
- Šimić I, Reiner Ž. Adverse effects of statins - myths and reality. *Curr Pharm Des.* 2015;21(9):1220-6.
- Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med.* 2009;150(12):858-68.
- Thompson PD, Panza G, Zaleski A i sur. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol.* 2016 24;67(20):2395-410.
- Bruckert E, Hayem G, Dejager S i sur. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(6):403-14.
- Cohen JD, Brinton EA, Ito MK i sur. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol.* 2012;6(3):208-15.
- Klopstock T. Drug-induced myopathies. *Curr Opin Neurol.* 2008 ;21(5):590-5.
- Christopher-Stine L. Statin myopathy: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2006 Nov;18(6):647-53.
- Caruso TJ, Fuzaylov G. Images in clinical medicine. Severe vitamin D deficiency--rickets. *N Engl J Med.* 2013 29;369(9):e11.
- Khayznikov M, Hemachandra K, Pandit R i sur. Statin Intolerance Because of Myalgia, Myositis, Myopathy, or Myonecrosis Can in Most Cases be Safely Resolved by Vitamin D Supplementation. *North Am J Med Sci.* 2015;7(3):86-93.
- Wu Z, Camargo CA, Khaw KT i sur. Effects of vitamin D supplementation on adherence to and persistence with long-term statin therapy: Secondary analysis from the randomized, double-blind, placebo-controlled ViDA study. *Atherosclerosis.* 2018;273:59-66.
- Allard NAE, Schirris TJJ, Verheggen RJ i sur. Statins Affect Skeletal Muscle Performance: Evidence for Disturbances in Energy Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(1):75-84.
- Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87(1):130-3.
- Phillips PS, Haas RH, Bannykh S i sur. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med.* 2002;137(7):581-5.
- Mohaupt MG, Karas RH, Babiychuk EB i sur. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2009;181(1-2):E11-18.
- Katsiki N, Mikhailidis DP, Bajraktari G i sur. International Lipid Expert Panel (ILEP). Statin therapy in athletes and patients performing regular intense exercise - Position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res.* 2020;155:104719.

29. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN i sur. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(3):567-72.
30. Attardo S, Musumeci O, Velardo D i sur. Statins Neuromuscular Adverse Effects. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8364.
31. Noyes AM, Thompson PD. The effects of statins on exercise and physical activity. *J Clin Lipidol.* 2017;11(5):1134-1144.
32. Urso ML, Clarkson PM, Hittel D i sur. Changes in ubiquitin proteasome pathway gene expression in skeletal muscle with exercise and statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 ;25(12):2560-6.
33. Sinzinger H, O'Grady J. Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Apr;57(4):525-8.
34. Patel J, Martin SS, Banach M. Expert opinion: the therapeutic challenges faced by statin intolerance. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(11):1497-507
35. ODYSSEY ALTERNATIVE - American College of Cardiology (acc.org) Pristupljeno: 19. svibnja 2023.
36. Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS i sur. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation.* 2013;127(1): 96-103.
37. Morville T, Dohmann TL, Kuhlman AB i sur. Aerobic Exercise Performance and Muscle Strength in Statin Users-The LIFESTAT Study. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(7):1429-1437.
38. Zaleski AL, Taylor BA, Thompson PD. Coenzyme Q10 as Treatment for Statin-Associated Muscle Symptoms-A Good Idea, but.... *Adv Nutr.* 2018;9(4):519S-523S.
39. Busanello ENB, Marques AC, Lander N i sur. Pravastatin Chronic Treatment Sensitizes Hypercholesterolemic Mice Muscle to Mitochondrial Permeability Transition: Protection by Creatine or Coenzyme Q10. *Front Pharmacol.* 2017;8:185.
40. Kuhlman AB, Mikkelsen LB, Regnersgaard S i sur. The effect of 8 weeks of physical training on muscle performance and maximal fat oxidation rates in patients treated with simvastatin and coenzyme Q10 supplementation. *J Physiol.* 2022;600(3):569-581.
41. Deichmann RE, Lavie CJ, Dornelles AC. Impact of coenzyme Q-10 on parameters of cardiorespiratory fitness and muscle performance in older athletes taking statins. *Phys Sportsmed.* 2012;40(4):88-95.
42. Crvena riža, hrana ili lijek - DNOOM Pristupljeno: 21. svibnja 2023.
43. Balestrino M, Adriano E. Creatine as a Candidate to Prevent Statin Myopathy. *Biomolecules.* 2019;9(9):496. 6.