

# Nuspojave statina

---

**Ciberlin, Filip**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:400797>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-02**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Filip Ciberlin**

**Nuspojave statina**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na zavodu za kliničku farmakologiju Klinike za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“ pod vodstvom prof.dr.sc. Ivete Merčep i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS KRATICA

ATK – anatomsko terapijsko kemijska

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

DDD (eng. defined daily dose) – definirana dnevna doza

LDL (eng. low-density lipoprotein) – lipoprotein niske gustoće

HDL (eng. high-density lipoprotein) – lipoprotein visoke gustoće

SRE (eng. sterol regulatory element) – regulatorni element za sterole

SREBP (eng. sterol regulatory element binding protein) – proteini koji se vežu za regulatorne elemente za sterole

VLDL (eng. very low-density lipoprotein) – lipoprotein vrlo niske gustoće

BCS (eng. Biopharmaceutics Classification System) – sustav klasifikacije biofarmaceutika

CYP (eng. Cytochrome P450) – citokrom P-450

FDA (eng. Food and Drug Administration) – Američka agencija za hranu i lijekove

AHA (eng. American Heart Association) – Američka udruga za srce

ACC (eng. American College of Cardiology) – Američki kardiološki koledž

SCORE (eng. Systematic Coronary Risk Evaluation) – tablica za procjenu ukupnog kardiovaskularnog rizika

CK (eng. creatine kinase) – kreatin kinaza

ULN (eng. upper limit of normal) – gornja granica normale

EAS (eng. European Atherosclerosis Society) – Europsko udruženje za aterosklerozu

BMI (eng. Body Mass Index) – indeks tjelesne mase

HIV (eng. Human Immunodeficiency Virus) – virus humane imunodeficijencije

SEARCH (eng. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) – studija učinkovitosti dodatne redukcije kolesterola i homocisteina

SLCO1B1 (eng. Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1) – gen koji kodira za polipeptidni transporter organskih aniona 1B1

OATP1B1 (eng. Organic Anion Transporting Polypeptides 1B1) – polipeptidni transporter organskih aniona 1B1

PRIMO (eng. Prediction of Muscular Risk in Observational conditions) – studija predviđanja rizika od nastanka nuspojava statina vezanih za mišiće u promatranim stanjima

UVB (eng. ultraviolet B) – ultraljubičaste B zrake

TSH (eng. thyroid-stimulating hormone) – hormon koji stimulira štitnjaču

KKS – kompletna krvna slika

DKS – diferencijalna krvna slika

CRP – C-reaktivni protein

GUK – glukoza u krvi

EMG (eng. electromyography) - elektromiografija

MAC (eng. membrane attack complex) – kompleks koji napada membranu

MHC (eng. major histocompatibility complex) – glavni kompleks histokompatibilnosti

PCSK9 (eng. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease) – Proprotein-konvertaza subtilinin / keksin tip 9 serinska proteaza

EMNC (eng. European Neuromuscular Centre) – Europski centar za neuromuskularne bolesti

ESRD (eng. end-stage renal disease) – terminalni stadij bubrežnog zatajenja

PLANET 1 (eng. Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Diabetic Patients With Progressive Renal Disease) – prospektivna procjena proteinurije i bubrežne funkcije u dijabetičara s progresivnom bubrežnom bolešću

KDOQI (eng. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) – inicijativa za kvalitetu ishoda bubrežne bolesti

HbA1c – glikozilirani hemoglobin

DM2 ( lat. diabetes mellitus tip 2) – šećerna bolest tipa 2

JUPITER (eng. Justification for the Use of Statin in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) – kliničko ispitivanje čiji je cilj bio procijeniti smanjuju li statini incidenciju srčanog i moždanog udara u ljudi s normalnom razinom kolesterola

GLUT2 (eng. glucose transporter 2) – transporter glukoze 2

ATP (eng. adenosine triphosphate) – adenzin trifosfat

GLUT4 (eng. glucose transporter 4) – transporter glukoze 4

MR – magnetska rezonanca

APOE – gen za apolipoprotein E

HPS (eng. Heart Protection Study) – studija koja je istraživala utjecaj simvastatina na smanjenje kardiovaskularnog rizika

PROSPER (eng. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) – prospektivna studija koja je provedena s ciljem utvrđivanja koristi pravastatina kod starijih pacijenata

HOPE (eng. Heart Outcomes Prevention Evaluation) – studija koja je proučavala povezanost sniženja koncentracije kolesterola i smanjenja kardiovaskularnog rizika

FAERS (eng. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System) – sustav za prijavljivanje neželjenih događaja Američke agencije za hranu i lijekove

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD .....	1
2. FARMAKODINAMIKA.....	2
3. FARMAKOKINETIKA.....	3
4. INDIKACIJE .....	5
5. KONTRAINDIKACIJE .....	6
6. INTERAKCIJE .....	7
7. NUSPOJAVE .....	8
7.1 NUSPOJAVE VEZANE ZA MIŠIĆE .....	9
7.1.1. EPIDEMIOLOGIJA .....	10
7.1.2. RIZIČNI FAKTORI .....	11
7.1.3. ETIPATOGENEZA.....	12
7.1.4. KLINIČKA SLIKA .....	14
7.1.5. DIJAGNOSTIKA.....	16
7.1.6. LIJEČENJE.....	18
7.2. NUSPOJAVE VEZANE ZA JETRU .....	20
7.3 NUSPOJAVE VEZANE ZA BUBREG .....	23
7.4. ŠEĆERNA BOLEST.....	24
7.5 KOGNITIVNA DISFUNKCIJA .....	27
7.6 RAK .....	29
7.7 OSTALE NUSPOJAVE.....	30
8. ZAKLJUČAK.....	32
9. ZAHVALE .....	34
10. LITERATURA .....	35
11. ŽIVOTOPIS .....	47

## SAŽETAK

### Nuspojave statina, Filip Ciberlin

Statini su najpropisivaniji lijekovi za liječenje dislipidemije. Kompetitivnim inhibiranjem enzima HMG-CoA reduktaze statini snižavaju koncentraciju LDL i VLDL kolesterola, ali i triglicerida u krvi te povećavaju koncentraciju protektivnog HDL kolesterola. Zahvaljujući tim učincima, statini smanjuju mortalitet i morbiditet od bolesti kardiovaskularnog sustava. Statini su lijekovi s vrlo malo kontraindikacija, od kojih je najvažnija trudnoća, no budući da se većina statina metabolizira pomoću CYP450 enzima u jetri, skloni su ulaziti u interakcije s drugim lijekovima i tvarima. Lijekovi iz skupine statina smatraju se vrlo sigurnim lijekovima, s niskim rizikom od nastanka nuspojava. Najvažnije nuspojave statina su one vezane za skeletne mišiće, a obuhvaćaju mialgiju, miozitis, miopatiju, mionekrozu, rabdomiolizu i imunološki posredovanu nekrotizirajuću miopatiju, a nastanku nuspojava vezanih za mišiće pogoduju brojni čimbenici na koje treba obratiti pažnju prije uvođenja statina u terapiju. Mehanizam nastanka nuspojava vezanih za mišiće nije u potpunosti razjašnjen. Težina kliničke slike može jako varirati pa se nuspojave iz ove skupine mogu očitovati samo asiptomatskim povišenjem koncentracije CK u serumu, ali i novonastalim mialgijama i rabdomiolizom, što se može potvrditi biopsijom mišića i EMG-om. Karakteristična je simetrična pojava bolova, umora i slabosti u mišićima leđa, ramenog pojasa, bedara i natkoljenica, ali ti simptomi regrediraju nakon ukidanja statina, što je u većini slučajeva zadovoljavajući terapijski pristup. Statini mogu uzrokovati i prolazno povišenje koncentracije aminotransferaza u serumu, no njihovu koncentraciju nakon uvođenja statina nije potrebno rutinski određivati. Za statine se smatra da mogu štetno djelovati na funkciju bubrega, no neka novija istraživanja su pokazala protektivni učinak statina na bubrege. Također, istraživanja su pokazala da koristi od terapije statinima nadmašuju rizik od nastanka šećerne bolesti čak i kod pacijenata s nekim od rizičnih faktora. Nije dokazano da statini povećavaju incidenciju raka i kognitivne disfunkcije, a neka istraživanja novijeg datuma ukazuju na preventivnu ulogu statina na nastanak ovih bolesti. Za statine nije potvrđeno niti da povećavaju rizik od ruptura tetiva, hemoragijskog moždanog udara, intersticijske plućne bolesti, katarakte, depresije te problema sa spavanjem.

**KLJUČNE RIJEČI:** statini, nuspojave, kolesterol, miopatija, dijabetes



## SUMMARY

Statin adverse effects, Filip Ciberlin

Statins are the most prescribed drugs for the treatment of dyslipidemia. By competitively inhibiting the enzyme HMG-CoA reductase, statins lower the concentration of LDL and VLDL cholesterol, but also triglycerides in the blood, and increase the concentration of protective HDL cholesterol. Thanks to these effects, statins reduce mortality and morbidity rates from diseases of the cardiovascular system. Statins are drugs with very few contraindications, the most important of which is pregnancy, but since most statins are metabolized by CYP450 enzymes in the liver, they tend to interact with other drugs and substances. Statin drugs are considered to be very safe drugs, with a low risk of side effects. The most important statin side effects are those related to skeletal muscle, and include myalgia, myositis, myopathy, myonecrosis, rhabdomyolysis and immune-mediated necrotizing myopathy. The mechanism of muscle-related side effects has not been fully elucidated. Severity of clinical manifestation can vary greatly, so side effects from this group can be manifested only by an asymptomatic increase in serum CK concentration, but also by new myalgias and rhabdomyolysis, which can be confirmed by muscle biopsy and EMG. Symmetrical onset of pain, fatigue, and weakness in the muscles of the back, shoulder girdle, thighs and thighs is characteristic, but these symptoms regress after statin discontinuation, which is a satisfactory therapeutic approach in most cases. Statins can also cause a transient increase in serum aminotransferases, but their concentration does not need to be routinely evaluated after statin administration. Statins are thought to be detrimental to renal function, but some recent research has shown a protective effect of statins on kidney. Also, research has shown that the benefits of statin therapy outweigh the risk of developing diabetes even in patients with some of the risk factors. Statins have not been shown to increase the incidence of cancer and cognitive dysfunction, and some recent research indicates a preventive role of statins in the development of these diseases. Statins have not been shown to increase the risk of tendon rupture, hemorrhagic stroke, interstitial lung disease, cataracts, depression and sleep problems.

**KEYWORDS:** statins, adverse effects, cholesterol, myopathy, diabetes

## 1. UVOD

Statini su skupina lijekova koja se najčešće upotrebljava za snižavanje koncentracije kolesterola u krvi. Prema ATK klasifikaciji spadaju u skupinu C10AA (Inhibitori HMG-CoA reduktaze) (1). U modernom svijetu, gdje je populacija izložena iznimno ubrzanom, dinamičnom i prečesto stresnom stilu života, kao i nezdravim životnim navikama (pušenje, alkohol, nezdrava hrana,...), statini su zauzeli svoje mjesto pri samom vrhu ljestvice najkorištenijih lijekova. Tako je, primjerice, atorvastatin bio treći najkorišteniji lijek u 2019. godini ( 47,10 DDD/1000/dan), a rosuvastatin jedanaesti (26,66 DDD/1000/dan) (2). Postoje i fluvastatin, simvastatin, lovastatin, pravastatin, pitavastatin, kao i razne kombinacije navedenih lijekova s ezetimibom, amlodipinom, perindoprilom i indapamidom (1). Prema nekim procjenama, čak 30 milijuna ljudi diljem svijeta koristi barem jedan lijek iz skupine statina.

Prvi je put povezanost između koncentracije kolesterola u krvi i nastanka aterosklerotskih promjena dokazana 1910. godine. Windaus je tada dokazao da aterosklerotski plakovi u aorti sadrže i do dvadeset puta veću koncentraciju kolesterola nego što je sadržano u aorti bez aterosklerotskih plakova (3). Početkom pedesetih godina 19. stoljeća John Gofman je proveo epidemiološko istraživanje u kojem je, zahvaljujući izumu ultracentrifuge, dokazao pozitivnu korelaciju između vjerojatnosti nastanka infarkta miokarda i koncentracije LDL-a te negativnu korelaciju između vjerojatnosti nastanka infarkta miokarda i koncentracije HDL-a (4). Koliko koncentracija kolesterola u krvi igra značajnu ulogu u nastanku infarkta miokarda nepobitno je dokazala Framinghamska kohortna studija, koja je započeta 1948. godine (5).

Također, znanstvenici, iako su dobro poznavali mehanizam nastanka kolesterola u jetri, nisu dugo vremena uspijevali pronaći enzim koji je odgovoran za ograničavajući korak u sintezi kolesterola. Riječ je o HMG-CoA reduktazi. 1973. godine je Akira Endo, krenuvši od saznanja da neke gljive radije koriste ergosterol nego kolesterol za izgradnju stanične stijenke, postavio hipotezu da bi te iste gljive mogle sadržavati neki od inhibitora HMG-CoA reduktaze. Tako je otkriven mevastatin ili kompaktin. Pet godina kasnije, iz gljivice *Aspergillus terreus* izoliran je i potentni inhibitor HMG-CoA reduktaze mevinolin (kasnije nazvan lovastatin). Mevinolin je pokazao značajan učinak

na snižavanje koncentracije LDL-a u krvi. Stoga je lovastatin 1987. postao prvi komercijalni statin. Nedugo zatim, registrirani su i simvastatin i pravastatin (6).

## 2. FARMAKODINAMIKA

Kolesterol koji se nalazi u krvi tamo može doći iz dva izvora. Prvi, manji izvor je kolesterol koji se unese prehranom. Drugi, mnogo veći izvor je endogeno sintetizirani kolesterol. Ta se sinteza odvija u hepatocitima, a nastanak konačnog produkta rezultat je složenog niza reakcija kataliziranih enzimima. Pretvorba HMG-CoA u mevalonat pod djelovanjem enzima HMG-CoA reduktaze je prva, a time ujedno i ograničavajuća reakcija u tom složenom lancu kemijskih reakcija. Upravo lijekovi iz skupine statina kompetitivno inhibiraju taj enzim. Statini se vežu na aktivno mjesto HMG-Coa reduktaze dovodeći do konformacijske promjene tog enzima. Značajno je napomenuti da se statini vežu na aktivno mjesto HMG-CoA reduktaze čak 10 000 puta bolje od pravog supstrata, HMG-CoA. Ta promjena konformacije dovodi do smanjenja aktivnosti HMG-CoA reduktaze i posljedično tome smanjenja stvaranja mevalonata. Zahvaljujući činjenici da je upravo ta reakcija ograničavajuća u sintezi kolesterola, doći će i do smanjenja unutarstanične sinteze kolesterola. Glavnina kolesterola u krvi podrijetlo vuče baš iz te endogene sinteze i upravo iz tog razloga upotreba statina ima vrlo jak učinak na smanjenje koncentracije kolesterola u krvi (7). Smanjena koncentracija kolesterola u hepatocitima aktivira razne proteaze koje tada mogu nesmetano odcijepiti SREBP koji migriraju u jezgru i vežu se na SRE. Baš zahvaljujući tim SRE-ovima pojačava se transkripcija gena odgovornih za sintezu LDL receptora koji se ugrađuju u membranu hepatocita. Na taj receptor se vežu plazmatske LDL i VLDL čestice koje endocitozom bivaju unesene u hepatocit, a njihova kolesterolska komponenta prerađuje se u žučne soli (8). Zahvaljujući većem broju LDL receptora pojačava se katabolizam LDL i VLDL čestica bogatih kolesterolom, a smanjuje se koncentracija kolesterola u krvi (7).

Nadalje, nakon upotrebe statina, zamjećuje se lagani pad koncentracije triglicerida i povišenje koncentracije protektivnog HDL-a. Isto tako, statini pokazuju protektivan učinak na kardiovaskularni sustav putem drugih mehanizama koji su neovisni o

snižavanju koncentracije plazmatskog LDL-a. Takvi učinci nazivaju se pleiotropni učinci. Posljedica su prvenstveno inhibiranja sinteze preniliranih posrednika u putu sinteze kolesterola. Nekima od tih pleiotropnih učinaka smatraju se protuupalni i antioksidativni učinci, poboljšanje endotelne funkcije, usporavanje napredovanja aterosklerotskih plakova, kao i njihova stabilizacija (9). No sniženje razine tih izoprenoidnih posrednika vrlo često korelira sa sniženjem koncentracije plazmatskog LDL-a, pa se teško mogu izdvojiti čisti pleiotropni učinci. Stoga u slagalici istraživanja pleiotropnih učinaka statina ostaje još puno komponenti koje treba ubaciti u tu slagalicu (8).

### 3. FARMAKOKINETIKA

Statini se prema svojoj potentnosti i učinku koji imaju na snižavanje plazmatske koncentracije kolesterola mogu podijeliti u tri generacije. Prvoj generaciji statina pripadaju lovastatin, pravastatin i fluvastatin. Drugoj generaciji pripadaju simvastatin i atorvastatin, dok u treću generaciju pripadaju rosuvastatin i pitavastatin. Te skupine imaju donekle različite farmakokinetičke osobine, a samim time su i neki njihovi učinci jače ili slabije izraženi.

Prema BCS klasifikaciji lijekova statini spadaju u klasu II. Ovdje se nalaze lijekovi koji su slabo topljivi, ali lako prolaze biološke membrane. Ta slaba topljivost se može poboljšati primjerice smanjenjem veličine čestica te dodavanjem lipidnih nosača (9).

Statin druge generacije, atorvastatin, najčešće je propisivan, ali i najpotentniji lijek iz te skupine (11). On se brzo apsorbira kroz stijenku crijeva i postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi za jedan do dva sata, a ta koncentracija pada na polovinu svoje vrijednosti za 14 sati. Apsolutna bioraspoloživost mu iznosi oko 12%. Niska bioraspoloživost posljedica je klirensa u mukozi probavnog sustava, ali i metabolizma prvog prolaska kroz jetru (10). Citokrom P450, i to njegova 3A4 forma, metabolizira atorvastatin u hidroksilirane derivate i proizvode beta-oksidacije. Oni se dalje metaboliziraju glukuronidacijom. Oko 70% inhibicijskih utjecaja na HMG-CoA reduktazu su posljedica djelovanja tih aktivnih metabolita atorvastatina. Atorvastatin se prvenstveno uklanja putem žuči, a tek mali dio urinom (11).

Za razliku od atorvastatina, rosuvastatin je izrazito hidrofilan što determinira i drugačije farmakokinetičke osobine (12). Nakon peroralne primjene svoju maksimalnu koncentraciju u krvi postiže za 3-4 sata, a nakon 19 sati u krvi preostane samo polovina te koncentracije. Apsolutna bioraspoloživost mu iznosi 20%, a oko 90% rosuvastatina vezuje se za bjelančevine plazme (9). On se slabo metabolizira putem CYP2C9 izoenzima, a novonastali metaboliti su odgovorni za tek neznatan udio u ukupnoj aktivnosti rosuvastatina. 90% rosuvastatina izluči se nepromijenjeno u fecesu, a ostatak se izlučuje urinom (12).

Simvastatin je pak inaktivni lakton koji se hidrolizira, ponajviše u jetri djelovanjem izoenzima CYP3A4, u beta-hidroksi kiselinu koja ima snažan utjecaj na inhibiciju aktivnosti HMG-CoA reduktaze. Kao i kod rosuvastatina, čak 95% simvastatina i njegovih aktivnih metabolita veže se za bjelančevine plazme (9).

Apsolutna bioraspoloživost fluvastatina malo je veća od one atorvastatina, a poluvijek eliminacije za oba lijeka je isti. Glavna razlika je u njihovoj učinkovitosti. Naime, fluvastatin ima tri puta slabiji učinak od atorvastatina na snižavanje razine kolesterola u krvi (13). Za razliku od atorvastatina, najveći udio fluvastatina uklanja se fecesom (9).

Pravastatin je po farmakokinetičkim karakteristikama jako sličan rosuvastatinu, osim što mu je potrebno tri do četiri puta manje vremena da dosegne svoju maksimalnu koncentraciju u plazmi (12).

Učinak prvog prolaska osobito je važan za lovastatin (14) jer se tim učinkom njegova ukupna bioraspoloživost smanji na 5% (9). Maksimalnu koncentraciju u plazmi lovastatin doseže za 2-4 sata (12).

U tijeku su istraživanja usmjerena k otkrivanju novih lijekova iz ove skupine s ciljem postizanja boljih farmakokinetičkih osobina kao i bolje učinkovitosti statina za specifične skupine bolesnika (9,12).

## 4. INDIKACIJE

Statini su skupina lijekova koja se najčešće koristi za snižavanje koncentracije kolesterola u krvi. Važno je napomenuti da statini trebaju biti samo nadopuna zdravijoj prehrani, prestanku pušenja, redovitoj tjelovježbi i smanjenoj konzumaciji alkohola (11). Tim kombiniranim pristupom postiže se optimalna redukcija razina ukupnog kolesterola, LDL-a i triglicerida, a može se postići i značajan porast koncentracije protektivnog HDL-a (7).

Indikacije za primjenu statina neznatno se razlikuju između pojedinih statina. Primjenjuju se u svrhu prevencije kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Tako je najpropisivaniji statin, atorvastatin, FDA odobrila za prevenciju neželjenih kardiovaskularnih incidenata (infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult) u pacijenata pod povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnog incidenta. Odobrena je i njegova primjena u pacijenata čiji lipidogram odstupa od normale (11). Koji statin i u kolikoj dozi se koristi za pojedinog pacijenta ovisi o individualnim karakteristikama samog pacijenta. Prema smjernicama AHA/ACC statini su indicirani u pacijenata bez klinički manifestne kardiovaskularne bolesti s ciljem smanjenja rizika od nastanka srčanog ili moždanog udara. Prema tim smjernicama, u bolesnika čija koncentracija LDL-a u krvi prelazi 4.91 mmol/L nužno je započeti terapiju visokim dozama statina (40-80 mg atorvastatina ili 20-40 mg rosuvastatina). Nadalje, u bolesnika čija se plazmatska koncentracija LDL-a nalazi između 1.81 i 4.91 mmol/L važno je ocijeniti koliki je rizik da će pacijent doživjeti kardiovaskularni incident u idućih deset godina. Rizik se računa pomoću SCORE tablice (16). Također, liječnik mora definirati boluje li pacijent od šećerne bolesti i u skladu s time modificirati terapiju statinima. Vrlo je važno prikupiti i neke anamnestičke podatke koji se ne nalaze u SCORE-tablici, kao što su prisustvo ili odsustvo kronične bubrežne bolesti, metaboličkog sindroma, upalnih bolesti, kao i podatke iz obiteljske anamneze (15). U skladu s individualnim karakteristikama pojedinog pacijenta, prikupljenim anamnestičkim podacima i njegovim nalazima, indicira se terapija visokim ili srednjim dozama statina. U pacijenata sa niskim rizikom od nastanka kardiovaskularnog incidenta u idućih deset godina sniženje koncentracije LDL-a u krvi može se postići i samim savjetovanjem bolesnika i promjenom loših životnih stilova, bez upotrebe statina (7).

S druge strane pak, o upotrebi statina u sekundarnoj prevenciji možemo govoriti kod bolesnika koji u povijesti bolesti imaju zabilježen barem jedan značajni kardiovaskularni incident (akutni koronarni sindrom u zadnjih godinu dana, infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, klinički manifestna periferna arterijska okluzivna bolest), kao i prisustvo drugih rizičnih čimbenika (stariji od 65 godina, heterozigotna obiteljska hiperkolesterolemija, šećerna bolest, hipertenzija, pušenje, zatajenje srca, PCI,...). Tada je indicirana terapija visokim, nerijetko i maksimalnim dozama statina (15).

Također, statini su se pokazali korisnima i u liječenju nekih dislipidemija kao što su: obiteljska hiperkolesterolemija, miješana obiteljska hiperlipidemija, obiteljska disbetalipoproteinemija i obiteljska hipertrigliceridemija (11).

## 5. KONTRAINDIKACIJE

Lijekovi iz skupine statina lijekovi su s vrlo malo kontraindikacija. Naravno, primjena statina je kontraindicirana u pacijenata s preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari (11).

Nadalje, statini spadaju u kategoriju X prema FDA klasifikaciji rizičnih lijekova u trudnoći. Stoga je kontraindicirano primjenjivati statine kod trudnica i dojilja (7). Statini se ne smiju primjenjivati niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste odgovarajuće metode kontracepcije i smatra se da bi mogle zatrudnjeti (11). Kolesterol i njegovi supstrati su od iznimne važnosti za razvoj fetusa, stoga promjene koncentracije kolesterola u krvi izazvane upotrebom statina mogu imati negativne posljedice na razvoj fetusa (17). Zamijećen je povećan rizik od nastanka kongenitalnih anomalija (traheoezofagealna fistula, atrezija anusa,...) kod djece čije majke su za vrijeme trudnoće koristile statine (7).

Terapija statinima je kontraindicirana i kod bolesnika s aktivnom jetrenom bolešću, kao i kod bolesnika s trajnim i neobjašnjenim povišenjem razine transaminaza u serumu

ili bilo kakvim povišenjem razine transaminaza koje je više od tri puta veće od gornje granice referentne vrijednosti (17). S druge strane, u nekim kroničnim jetrenim bolestima korist od snižavanja razine kolesterola u krvi nadmašuje moguće rizike (11).

## 6. INTERAKCIJE

Neizmjereno je važna činjenica da statini mogu potencijalno ulaziti u interakcije s brojnim lijekovima što može značajno utjecati na učinkovitost terapije statinima (7).

Većina statina metabolizira se pomoću CYP3A4 (atorvastatin, simvastatin, lovastatin), dok se neki, primjerice fluvastatin i rosuvastatin, metaboliziraju pomoću CYP2C9 (11,13,18). Jedino metabolizam pravastatina ne ovisi o metaboličkom putu preko CYP450 i stoga ga se smatra statinom koji ulazi u najmanje interakcija s drugim lijekovima i tvarima. Posljedično tome, istodobna primjena lijekova i tvari koje inhibiraju CYP3A4, kao što su amiodaron, verapamil, azoli, sok od grejpa, makrolidi (klaritromicin i eritromicin, ali ne i azitromicin) te ciklosporin, može rezultirati značajnim povišenjem koncentracije atorvastatina i simvastatina u krvi i lakše dovesti do nastanka nuspojava ovisnih o dozi statina (7, 18). Pri istodobnoj primjeni statina i inhibitora CYP3A4 bolje je koristiti rosuvastatin, fluvastatin i pravastatin jer se ovi statini ne metaboliziraju pomoću CYP3A4. Međutim, i u ovom slučaju treba biti naročito pažljiv jer su neki lijekovi koji inhibiraju CYP3A4 ujedno i inhibitori CYP2C9 (amiodaron, azoli) (18).

S druge strane, istodobna primjena induktora CYP3A4 (karbamazepin, fenitoin, rifampicin, barbiturati) može dovesti do pojačanja metabolizma statina i shodno tome do smanjenja njihove koncentracije u plazmi pa je i ovdje potrebna korekcija u doziranju statina ili zamjena jednog statina nekim drugim (7).



## 7. NUSPOJAVE

Iako koristi od liječenja statinima pacijenata pod povećanim kardiovaskularnim rizikom daleko nadmašuju njihove štetne učinke, kroz dugu povijest upotrebe tih lijekova pokazalo se da statini imaju i određene nuspojave. Lijekovi iz skupine statina smatraju se vrlo sigurnim i dobro podnošljivim lijekovima s niskim rizikom od nastanka nuspojava (19). Ipak, mnogi nedovoljno educirani liječnici pribojavaju se nastanka ozbiljnih nuspojava i skloni su vrlo lakom ukidanju terapije statinima, snižavanju doze statina ili pak pribjegavaju propisivanju manje potentnog statina. Pacijenti su isto tako obasipani neutemeljenim informacijama o mogućnosti nastanka ozbiljnih nuspojava i skloni prekidu daljnje terapije. Stoga pacijente treba detaljno informirati o blagotvornim učincima statina na funkcioniranje njihovog organizma, ali također ih treba istovremeno educirati o potencijalnim nuspojavama lijekova iz skupine statina (20).

Nadalje, neizmjereno je važno ustanoviti je li određena nuspojava rezultat upravo upotrebe statina ili uzrok njenog nastanka leži negdje drugdje. Vrlo je važno naglasiti da samo manji broj pacijenata uopće ne podnosi terapiju statinima. U tim slučajevima nuspojave nastanu neovisno o propisanoj dozi određenog statina. Nasuprot tome, velika većina pacijenata ne podnosi isključivo punu terapijsku dozu statina. Kod tih će pacijenata upotreba niže doze statina rezultirati i nižom incidencijom za razvoj određene nuspojave (21). Upravo ta intolerancija statina je vrlo često uzrok slabog pridržavanja (*compliance*) medikamentozne terapije statinima (22). Stoga pacijente treba osvijestiti da je prestanak uzimanja statina povezan sa značajnim povećanjem rizika od nastanka novog kardiovaskularnog incidenta (20).

Najvažnije nuspojave statina vezane su za skeletne mišiće i njima ću u ovome pregledu posvetiti najviše pozornosti. Važne su i nuspojave vezane za jetru. Nadalje, statini mogu potencijalno inducirati nastanak šećerne bolesti (19, 20, 22). Također se smatra da upotreba statina može dovesti do nastanka nuspojava koje su vezane za bubreg. Brojni prijevori vode se oko mogućeg učinka statina na incidenciju oboljenja od malignih bolesti, kao i oko učinaka koje bi ovi lijekovi mogli imati na kognitivne sposobnosti (19, 20, 22). Od ostalih nuspojava statina u ovom radu ću spomenuti možebitno povećanje sklonosti od nastanka rupture tetiva, hemoragijskog moždanog udara, intersticijske plućne bolesti, katarakte, depresije i problema sa spavanjem (19, 22).

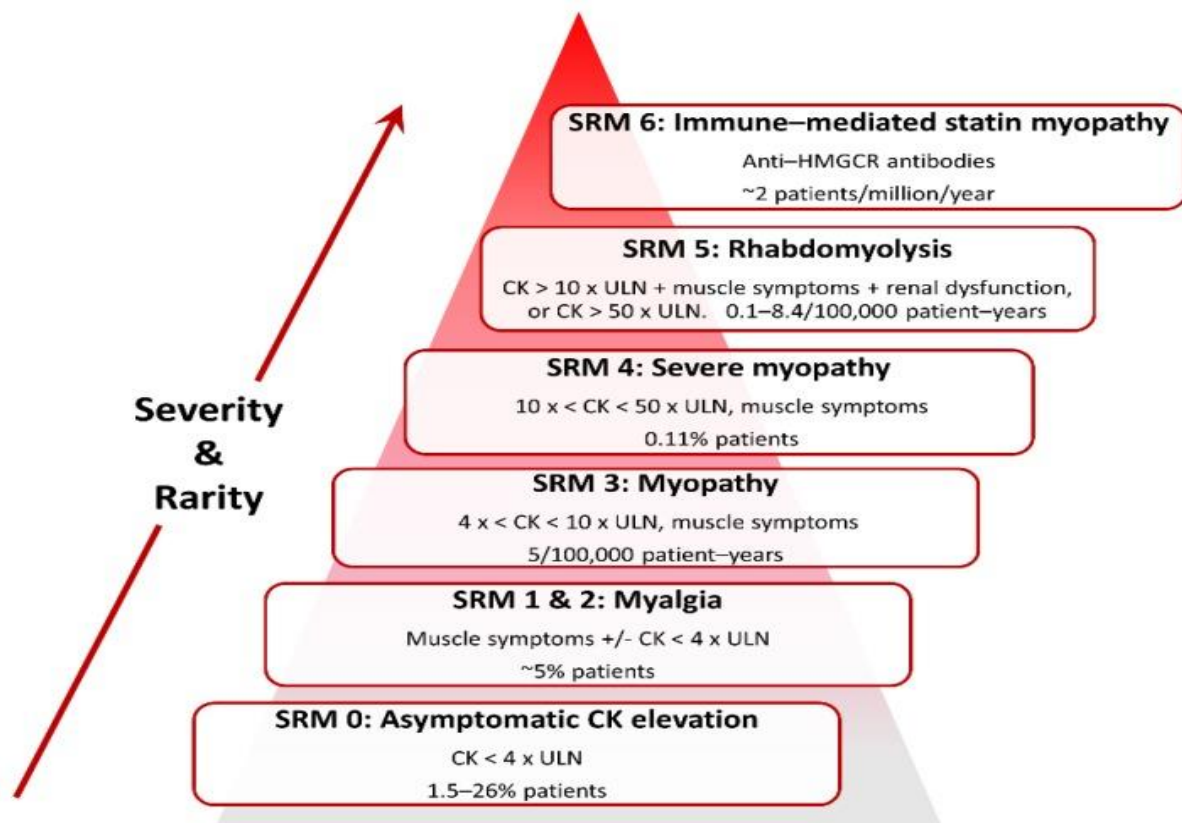
## 7.1 NUSPOJAVE VEZANE ZA MIŠIĆE

Najvažnije nuspojave statina su upravo one vezane za skeletne mišiće. U mnogim slučajevima, uzrok slabog pridržavanja terapije statinima rezultat je upravo nuspojava iz ove skupine (23). Nuspojave vezane za mišiće obuhvaćaju mialgiju, miopatiju, miozitis, mionekrozu, rabdomiolizu i imunološki-posredovanu nekrotizirajuću miopatiju (24). U daljnjem tekstu ću pojam „nuspojave vezane za mišiće“ koristiti kao općeniti pojam koji obuhvaća sve prethodno navedene kliničke prezentacije nuspojave iz ove skupine. Ako bude potrebe specificirati o kojem od navedenih entiteta se radi, tada ću koristiti gore navedene pojmove.

Nuspojave vezane za mišiće mogu prema težini varirati od blagih (mialgija) pa sve do vrlo teških, čak i životno ugrožavajućih (rabdomioliza) (25). Klinička prezentacija nuspojave vezanih za mišiće prilično je heterogena. One se mogu prezentirati samo asimptomatskim porastom CK ( $CK < 4 \times ULN$ ) (26). Nadalje, mogu se pojaviti mialgije različite težine, s ili bez porasta CK. Ukoliko razina CK naraste do razine između  $4 \times ULN$  i  $10 \times ULN$  uz prisutnost mišićnih simptoma (ukočenost, bolovi, pojava krampa, zamor mišića, mišićna slabost), riječ je o miopatiji, koja katkada može biti vrlo teška ( $10 \times ULN < CK < 50 \times ULN$ ) (23, 26). Rabdomioliza se pak definira kao mionekroza praćena mioglobinurijom ili porastom serumskog kreatinina za barem  $44 \mu\text{mol/L}$ . Razina CK redovito se kreće iznad  $10 \times ULN$ , a nerijetko doseže i vrlo dramatične vrijednosti, čak i preko  $50 \times ULN$ . Rabdomioliza može biti praćena slabljenjem funkcije bubrega i mišićnim simptomima (23, 24, 26).

Sve dosad navedene forme nuspojave vezanih za mišiće u velikoj će većini slučajeva regresirati ako se prekine terapija statinima. Suprotno tome, imunološki-posredovana nekrotizirajuća miopatija nije sklona regresiji čak niti u slučaju potpunog ukidanja medikamentozne terapije statinima, budući da je riječ o autoimunoj miopatiji kod koje dolazi do stvaranja specifičnih protutijela na enzim HMG-CoA reduktazu. Titar tih protutijela pozitivno korelira sa serumskom razinom CK, kao i s mišićnom snagom (27). Ponekad se ova miopatija može pojaviti i u bolesnika koji nisu razvili protutijela na HMG-CoA reduktazu (28).

Prema EAS-u u procjeni nuspojave vezanih za mišiće, važno je u obzir uzeti karakteristike mišićnih simptoma, serumske razine CK, kao i procijeniti korelaciju kliničke slike i dnevne doze pojedinog statina (29).



Slika 1. Nuspojave vezane za mišiće. Prema Turner RM i sur. (2019.) (26)

### 7.1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Podatci o udjelu pacijenata koji razviju nuspojave vezane za mišiće dosta se razlikuju, ovisno o tome radi li se o randomiziranom kontroliranom pokusu (30) ili o opservacijskoj studiji (31). Razlog tome leži u činjenici da su u nekim studijama bolesnici praćeni samo kroz kratki period nakon uvođenja terapije statinima, u kojem se nuspojave nisu stigle razviti. Također, razlika u incidenciji nuspojave vezanih za mišiće rezultat je i neujednačenih dijagnostičkih kriterija, kao i neujednačenih kriterija uključivanja i isključivanja iz istraživanja (24).

Općenito govoreći, nuspojave vezane za mišiće nastaju u 1-20% pacijenata kod kojih je započeta terapija statinima (24, 26). Važno je napomenuti da ozbiljnije nuspojave vezane za mišiće nastaju mnogo rjeđe nego one blaže. Tako je asimptomatsko povišenje serumske razine CK zamijećeno u 1.5-26% pacijenata na terapiji statinima, dok se mialgija pojavljuje u oko 5% pacijenata. Do nastanka najtežih nuspojava vezanih za mišiće dolazi vrlo rijetko pa je tako pojava rabdomiolize zamijećena u 0.1-8.4 /100 000 osoba-godina, a pojava imunološki-posredovane nekrotizirajuće miopatije u otprilike 2 pacijenta na njih 1 000 000 u godini dana (24).

### 7.1.2. RIZIČNI FAKTORI

Kod uvođenja medikamentozne terapije statinima treba biti vrlo oprezan. I liječnik i pacijent trebaju biti upoznati s rizičnim faktorima koji bi mogli rezultirati većom vjerojatnošću nastanka nuspojava vezanih za mišiće.

Dokazano je postojanje brojnih rizičnih faktora koji se povezuju s većom incidencijom nastanka nuspojava vezanih za mišiće; od onih demografskih i etničkih, pa sve do prisutnosti nekih komorbiditeta i korištenja drugih lijekova. Glavni antropometrijski čimbenici rizika su starija životna dob (>80 godina), ženski spol i nizak BMI. Za nastanak nuspojava vezanih za mišiće veću vjerojatnost imaju i pacijenti koji boluju od akutnih infekcija, neliječenog hipotireoidizma, kroničnih jetrenih i bubrežnih bolesti, šećerne bolesti, opstrukcije bilijarnog sustava, nedostatka vitamina D, kao i HIV pozitivni bolesnici (29). AHA preporučuje prestanak uzimanja statina bolesnicima koje se planira podvrgnuti kompliciranijim kirurškim zahvatima (32). Ne smije se propustiti niti utvrditi postojanje dotadašnjih mišićnih simptoma kod pacijenta ili unutar njegove obitelji. To uključuje prisutnost artralgija, tendinitisa, mialgija, kao i porast razine CK u serumu. Treba isključiti i postojanje metaboličke ili upalne neuromuskularne ili mišićne bolesti (npr. McArdleova bolest), isto kao i raniju pojavu neke od nuspojava vezanih za mišiće, ukoliko je pacijent već koristio statine. Također, pokazalo se da su nastanku nuspojava vezanih za mišiće skloniji bolesnici koji se bave fizičkim aktivnostima visokog intenziteta (24, 33). Kod procjene rizika treba uračunati i genetske čimbenike. To se prvenstveno odnosi na polimorfizme gena koji kodiraju za CYP izoenzime (26, 29).

U poglavlju o interakcijama statina s drugim lijekovima već je bilo govora i o nekim lijekovima čija istodobna upotreba sa statinima povećava rizik od nastanka nuspojava vezanih za mišiće putem farmakodinamskih i farmakokinetičkih interakcija. Budući da bolesnici kojima se planira u terapiju uvesti statine nerijetko imaju i druge komorbiditete, nužno je bolesnika priuipitati koristi li neki od inhibitora CYP3A4 (makrolidi, blokatori kalcijevih kanala, inhibitori proteaza,...) ili CYP2C9 izoenzima (amiodaron, azoli,...) (26). I fibrate u kombinaciji sa statinima prati povećan rizik od nastanka nuspojava, no pokazalo se da je sigurnije primjenjivati fenofibrat nego gemfibrozil ukoliko je medikamentozna terapija fibratima uistinu potrebna (23). Neka štetna ponašanja, kao što su prekomjerno pijenje alkoholnih pića i korištenje opojnih sredstava (kokain, amfetamin, heroin) također višestruko povećavaju rizik od nastanka nuspojava iz ove skupine (29).

I pojedini lijekovi iz skupine statina međusobno se razlikuju s obzirom na potencijal izazivanja nuspojava vezanih za mišiće. Pri upotrebi starijih statina (pravastatin, fluvastatin) zabilježen je manji rizik od nastanka miopatije i rhabdomiolize nego kod ostalih statina, što je djelomično rezultat i njihovog slabijeg stupanja interakcije sa drugim lijekovima (23).

### 7.1.3. ETIPATOGENEZA

Mehanizam nastanka nuspojava vezanih za mišiće nije u potpunosti razjašnjen i predmet je brojnih znanstvenih istraživanja. U nastavku teksta ukratko ću obrazložiti neke hipoteze za koje se smatra da bi mogle biti u podlozi ove vrste nuspojava.

Najviše spominjana teorija je ona o povezanosti korištenja statina i disfunkcije mitohondrija. Mitohondriji su organeli čija je zadaća proizvodnja energije kroz proces oksidativne fosforilacije. Statini, pojačavajući oksidacijski stres i nastanak slobodnih radikala kisika, slabe sintetsku funkciju mitohondrija, a time i oksidativnu fosforilaciju (34). Zamijećeno je da statini koji imaju formu laktonskog prstena češće imaju toksični učinak na mišiće nego statini koji imaju formu kiseline, a od statina koji imaju formu laktonskog prstena simvastatin i fluvastatin pokazuju veću toksičnost na mišiće nego atorvastatin i pravastatin (35). Za laktone se pokazalo da snažno inhibiraju

mitohondrijski kompleks III u mioblastima *in vitro*. To je potvrđeno biopsijom mišića pacijenata koji su razvili nuspojave vezane za mišiće. Rezultati biopsija pokazali su sniženje enzimске aktivnosti mitohondrijskog kompleksa III za 18% (36).

Koenzim Q10 ili ubikvinon važan je kofaktor u procesu oksidativne fosforilacije (37). U nekih pacijenata koji su razvili nuspojave vezane za mišiće primijećeno je sniženje razine cirkulirajućeg koenzima Q10, kao i onog u mišićima (37, 38). Za sintezu ubikvina također je nužna odgovarajuća enzimska aktivnost HMG-CoA reduktaze pa bi utjecaj koji statini imaju na aktivnost tog enzima mogao biti u podlozi ovog sniženja koncentracije koenzima Q10. No, točan mehanizam na koji statini smanjuju koncentraciju tog koenzima nije još u potpunosti razjašnjen (39).

Nadalje, SEARCH studija je dokazala povezanost polimorfizma jednog nukleotida unutar SLCO1B1 gena na 12. kromosomu i simvastatinom uzrokovane miopatije. SLCO1B1 kodira za OATP1B1 koji regulira jetreni *uptake* statina (40). Budući da se pokazalo da polimorfizam nije povezan sa razvojem štetnih učinaka atorvastatina na mišiće, iznesena je hipoteza da taj štetni učinak ovisi upravo o vrsti korištenog statina (41). Hidrofilni statini aktivno se unose u hepatocite pomoću OATP-a, dok su lipofilni statini podložni difuziji u ekstrahepatalna tkiva, pa tako i u skeletne mišiće (42). PRIMO studija pokazala je da primjena pravastatina i fluvastatina (najhidrofilniji statini) nosi najmanji rizik od nastanka nuspojava vezanih za mišiće, dok će primjena simvastatina (najlipofilniji statin) najčešće dovesti do nastanka nuspojava (43).

Isto tako, i polimorfizmi gena koji kodiraju za CYP3A4 i CYP2C9 mogu utjecati na rizik od nastanka nuspojava vezanih za mišiće. Na temelju tih polimorfizama pacijenti se mogu podijeliti na brze i spore metabolizatore. Tako će osobe koje su homozigoti i spori metabolizatori često imati više plazmatske koncentracije statina i shodno tome veći rizik od nastanka nuspojava vezanih za mišiće nego osobe koje su brzi metabolizatori i heterozigoti (40).

Nadalje, kako statini smanjuju jetrenu sintezu kolesterola, time neizravno smanjuju i koncentraciju vitamina D, budući da je kolesterol preteča u sintezi tog biološki važnog vitamina. Naime, vitamin D se sintetizira u koži iz kolesterola pod djelovanjem UVB zraka, a nakon toga se podvrgava dvama stupnjevima hidroksilacije kako bi nastala aktivna forma vitamina D u bubrezima i skeletnim mišićima (44). Smanjena koncentracija vitamina D može dovesti do smanjenja aktivnosti CYP3A4 izoenzima i

ranije spomenutim mehanizmom dovesti do nastanka štetnih učinaka (45). Zasada je nekoliko nerandomiziranih studija pokazalo da suplementacija vitaminom D u pacijenata koji su u povijesti bolesti već imali neku od nuspojava vezanih za mišiće i zabilježenu sniženu koncentraciju vitamina D značajno smanjuje rizik od ponovnog nastanka tih nuspojava (40).

Za nastanak imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije odgovorna su protutijela na enzim HMG-CoA reduktazu. Kada je riječ o etiopatogenetskom procesu nastanka statinima inducirane imunološki-posredovane nekrotizirajuće miopatije, postoje mnoga nerazjašnjena pitanja. Nije još u potpunosti definirana uloga statina u nastanku tog autoimunskog procesa. Moguće je da statini samo povećavaju ekspresiju i dostupnost autoantigena HMGCoA reduktaze, a postoje i hipoteze da su za nastanak autoimunosti odgovorne konformacijske promjene HMGCoA reduktaze koje statini uzrokuju (27). No, nije još razjašnjena niti uloga novonastalih protutijela. Polazeći od činjenice da je titar tih protutijela u pozitivnoj korelaciji s plazmatskom koncentracijom CK, a oboje obrnuto koreliraju sa mišićnom snagom, smatra se da bi nastanak tih protutijela mogao biti glavni etiopatogenetski mehanizam nastanka ove rijetke nuspojave (46).

#### 7.1.4. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika nuspojave vezanih za mišiće vrlo je heterogena. Težina kliničke slike može jako varirati. Nuspojave vezane za mišiće mogu se očitovati samo asimptomatskim povišenjem serumske razine CK, ali ponekad i fatalnom rabdomiolizom (24). Općenito govoreći, prema težini kliničke slike možemo razlikovati asimptomatsko povišenje CK, mialgije, rabdomiolizu i imunološki-posredovanu nekrotizirajuću miopatiju (47).

Asimptomatsko povišenje CK ( $<4 \times \text{ULN}$ ) čest je nalaz u bolesnika na terapiji statinima. Važno je pratiti serumske razine CK nakon uvođenja terapije statinima, njenog ukidanja te nakon ponovnog uvođenja (24).

Najčešća od nuspojave vezanih za mišiće je mialgija, koju može ili ne mora pratiti porast CK. Pri uzimanju anamneze i fizikalnom pregledu može se evidentirati

prisutnost bolova u mišićima, umora u mišićima, slabosti mišića, kao i pojava krampa (osobito noćnih). Navedeni simptomi, osim krampa, najčešće će biti simetrični i češće će se javiti u proksimalnim mišićnim skupinama (leđa, rameni pojas, glutealna regija, natkoljenica), iako ponekad mogu biti i generalizirani (26). Istraživanja su pokazala da ti mišićni simptomi u 70-80% pacijenata ograničavaju njihove svakodnevne aktivnosti. Bolovi su intermitentni u tri četvrtine pacijenata, a konstantni kod jedne četvrtine (43). Krampi se uglavnom javljaju unilateralno, a najviše zahvaćaju male mišiće šake i stopala. Simptomi su obično jače izraženi u sportaša i pacijenata koji se bave intenzivnim fizičkim aktivnostima (26). Karakteristično je da simptomi nastaju nedugo nakon početka primjene statina (medijan je mjesec dana prema PRIMO studiji), a povlače se nekoliko tjedana ili mjeseci iza ukidanja medikamentozne terapije statinima (43). Također, nastanak mialgija može biti brži pri ponovnom uvođenju statina u terapiju nego pri prvotnom uvođenju (29).

Rabdomioliza je najopasnija nuspojava od onih vezanih za mišiće (48). Rabdomioliza je karakterizirana mialgijama, mišićnom slabošću, nekrozom mišićnih stanica te otpuštanjem mioglobina u krvotok. Taj mioglobin može opstruirati tubule bubrega i dovesti do nastanka akutne bubrežne ozljede (24,48). Mišićni simptomi praćeni su visokim porastom razine serumske CK (obično  $>50 \times \text{ULN}$ ). Taj porast CK pozitivno korelira sa nastankom pigmentne nefropatije i smeđim obojenjem urina (49).

Klinička prezentacija imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije ponešto se razlikuje od ostalih vrsta nuspojava statina vezanih za mišiće. Može se očitovati tipičnom i atipičnom kliničkom slikom. Tipična klinička slika podrazumijeva subakutni nastanak, simetričnu slabost proksimalnih mišića te izrazito povišenu razinu serumske CK, koja perzistira mjesecima nakon ukidanja terapije statinima. Uz navedene simptome mogu biti prisutne još i mialgija i disfagija. Prema nekim kohortnim istraživanjima, u 60% bolesnika se može zamijetiti osip nalik na onaj kod dermatomiozitisa (27). Atipična prezentacija imunološki-posredovane nekrotizirajuće miopatije viđa se jako rijetko i teško ju je razlučiti od sličnih stanja (pojasne mišićne distrofije) (50). Ona podrazumijeva asimetričnu zahvaćenost, pojavu simptoma u mlađih pacijenata kao i u pacijenata koji nikada nisu uzimali statine (27).



### 7.1.5. DIJAGNOSTIKA

Proces dijagnosticiranja nuspojava vezanih uz mišiće ponekad je dugotrajan i zahtjevan proces. Jedan od razloga tomu jest da niti jedna postojeća pretraga ne daje dovoljno specifične rezultate koji bi upućivali da su mišićni simptomi posljedica uzimanja statina.

Najvažniji koraci u procesu donošenja konačne dijagnoze su uzimanje detaljne i iscrpne anamneze te kvalitetno izveden fizikalni pregled. U anamnezi bolesnika koji boluje od nuspojava vezanih za mišiće moguće je utvrditi prisutnost nekih faktora rizika o kojima je već ranije bilo govora. Ukoliko su mišićni simptomi prisutni u proksimalnim skupinama mišića, veća je vjerojatnost da su oni nuspojava uzimanja statina. Također, od krucijalne je važnosti povezati tijek bolesti s uzimanjem statina (51). U slučaju pojave rabdomiolize moguće je kod ispitivanja bolesnikovih funkcija i navika ustanoviti pad diureze (akutna bubrežna ozljeda) te smeđu obojenost urina (mioglobinurija). Neizostavni dio fizikalnog pregleda treba biti i paralelno ispitivanje grube mišićne snage proksimalnih mišićnih skupina. Zbog nedostatka dijagnostičkih postupaka kojima se može utvrditi prisutnost nuspojava vezanih za mišiće, neki znanstvenici predlažu korištenje kriterija i sustava bodovanja koji se dodjeljuju na temelju prikupljenih anamnestičkih podataka. Boduju se lokalizacija simptoma, vrijeme potrebno za pojavu simptoma nakon prvog uzimanja statina, vrijeme potrebno za slabljenje simptoma nakon prestanka uzimanja statina, kao i vrijeme potrebno za pojavu simptoma nakon ponovnog uvođenja terapije statinima. Maksimalan zbroj bodova iz te četiri kategorije može biti 11. Zbroj između 9 i 11 znači da su mišićni simptomi vrlo vjerojatnu posljedica uzimanja statina. Ukoliko zbroj bodova iznosi 7 ili 8, moguće je da se radi o nuspojavi vezanoj za mišiće. Ako je pak zbroj bodova manji od 7, trebalo bi uzrok bolesnikovim mišićnim tegobama tražiti drugdje (52).

Od ostalih dijagnostičkih alata mogu se koristiti još i laboratorijske pretrage, elektromiografija te biopsija mišića (24).

Od laboratorijskih nalaza najvažnija je serumska koncentracija CK. U općoj populaciji normalni raspon koncentracije serumske CK iznosi od 35 do 175 ij/L (53). Mjerenje koncentracije CK ne preporučuje se rutinski, nego samo kod simptomatskih pacijenata. Rutinsko mjerenje CK kod svih pacijenata koji uzimaju statine donosi više štete nego

koristi (lažno pozitivni nalazi koji zahtijevaju nepotrebnu daljnju obradu, negativni psihološki utjecaj na bolesnika te posljedično tome slabljenje suradljivosti bolesnika, kao i lažno negativni nalazi) (24). Karakteristika CK jest i da njena koncentracija u serumu može porasti i nakon intenzivne fizičke aktivnosti. Zabilježeno je da je taj porast veći u pacijenata kojima su uvedeni statini u terapiju (25). Koncentracija CK pozitivno korelira sa stupnjem mišićnog oštećenja i važan je faktor koji određuje daljnji tijek liječenja statinima (24). U doba moderne medicine pružaju se mogućnosti određivanja korelacije serumske razine CK s dnevnom dozom korištenog statina te mjerenje CK nedugo nakon izvođenja ekscentričkih vježbi (hodanje nizbrdo, spuštanje niz stepenice,...) (25). Kod sumnje na rabdomiolizu mogu se mjeriti i koncentracije mioglobina u krvi i urinu, a koncentracije elektrolita nužno je odrediti kod bolesnika koji imaju simptome i znakove akutnog bubrežne ozljede. Ako ni nakon ukidanja terapije statinima ne dolazi do regresije mišićnih simptoma, moguće je odrediti titar protutijela na HMG-CoA reduktazu (27). Od laboratorijskih pretraga važne su i neke koje nam daju podatke o prisutnosti nekih predisponirajućih faktora za nastanak nuspojava vezanih za mišiće. Valja odrediti sljedeće: TSH (hipotireoza), KKS, DKS, CRP (akutna infekcija), jetreni panel (kronična jetrena bolest, opstrukcija bilijarnog sustava, alkoholizam), ureu, kreatinin (kronična bubrežna bolest), GUK (šećerna bolest), razinu vitamina D (nedostatak vitamina D) (24).

Što se EMG tiče, ne postoji specifičan nalaz za miopatiju induciranu statinima. EMG nalaz najčešće pokazuje obrazac karakterističan za miopatije. U nekim mišićima potvrđeno je sniženje amplitude, kao i skraćenje potencijala motoričke jedinice. Zamijećena je i pojava polifazičnih potencijala i fibrilacija.

Ako su simptomi prisutni ili razina CK povišena i nakon prestanka uzimanja statina, može se napraviti biopsija mišića. Patološki nalaz napravljene biopsije često je nespecifičan. Većinom se nađe nekroza, degeneracija i regeneracija vlakana te infiltrat fagocita. Mogu se naći i fibroza te zamjena mišićnog masnim tkivom (vakuolacija) (54). Kod bolesnika koji su razvili imunološki posredovanu nekrotizirajuću miopatiju, u nalazu biopsije vide se nekrotična mišićna vlakna i njihova regeneracija, kao i upalni infiltrat. Na malim krvnim žilama i ne-nekrotičnim mišićnim vlaknima se mogu naći depoziti MAC-a i *up-regulacija* MHC klase I (27).

### 7.1.6. LIJEČENJE

Otpriblike 60% pacijenata kao razlog prekidanja terapije statinima navodi nuspojave vezane za mišiće (25). Ova činjenica dovoljno govori o važnosti učinkovitog liječenja nuspojava vezanih za mišiće.

Pacijenta koji je na terapiji statinima valja educirati o mogućem nastanku nuspojava te ga potaknuti da prijavi novonastale mišićne simptome (23). Za dijagnozu nuspojava vezanih za mišiće kod gotovo svih bolesnika potrebno je obratiti pažnju i na fazu ukidanja statina. Nedugo nakon ukidanja statina očekuje se regresija mišićnih simptoma, kao i pad koncentracije CK u serumu (25). Prisutstvo mišićnih simptoma nekoliko mjeseci od prestanka terapije statinima sugerira nastanak imunološki-posredovane nekrotizirajuće miopatije (55) ili prisustvo drugih uzroka oštećenja mišića. Takvog je bolesnika potrebno uputiti na daljnju subspecijalističku obradu (25).

Nadalje, potrebno je liječiti i druge bolesti i stanja koja mogu precipitirati nastanak nuspojava vezanih za mišiće (hipotireoza, nedostatak vitamina D, mišićne bolesti, korištenje nekih lijekova...) (23, 25). Mišićni simptomi i razina CK u serumu evaluiraju se i nakon ponovnog uvođenja statina u terapiju. Tada je važno ocijeniti nadmašuje li blagotvorni učinak statina na kardiovaskularni sustav rizik od nastanka težih nuspojava. Kompromis se može postići smanjenjem doze ranije korištenog statina ili čak zamjenom tog statina nekim drugim, za koji se smatra da bi mogao biti manje toksičan za pojedinog bolesnika (pravastatin, fluvastatin) (25). Statini dužeg trajanja kao što su rosuvastatin i atorvastatin mogu se uzimati svaki drugi dan ili čak rjeđe (23, 25). Na taj način se smanjuje akumuliranje statina u organizmu, a time i potencijalni rizik od nastanka nuspojava.

Ukoliko je potrebno ukinuti statine, moguće je u terapiju uvesti ezetimib ili PCSK9 inhibitore. ACC savjetuje uvođenje ezetimiba u svrhu postizanja optimalne koncentracije LDL kolesterola u krvi (56). Istraživanja su pokazala da ezetimib ne povećava rizik od nastanka nuspojava vezanih za mišiće kod pacijenata koji ne podnose statine. Također, odobreni su i PCSK9 inhibitori alirocumab te evolocumab. PCSK9 inhibitori mogu sniziti koncentraciju LDL kolesterola za dodatnih 50-70% kod pacijenata koji koriste statine ili druge antilipemike.

U zadnje vrijeme provode se brojna istraživanja kojima je cilj utvrditi utjecaj suplementacije koenzima Q10 na nuspojave vezane za mišiće. Neka od tih istraživanja pokazuje korisnost ove suplementacije u vidu olakšavanja kliničke slike nuspojava vezanih za mišiće, smanjenja boli, jačanja mišićne snage i aerobnog kapaciteta, no u mnogim istraživanjima nije utvrđena statistički značajna razlika u težini nuspojava vezanih za mišiće kod pacijenata koji su uzimali koenzim Q10 i kod onih koji koenzim Q10 nisu uzimali. Vidljivo je da su rezultati kontradiktorni i potrebna su daljnja istraživanja suplementacije koenzima Q10 kao moguće terapije nuspojava vezanih za mišiće (25).

U početnoj procjeni nuspojava vezanih za mišiće nužno je pratiti i koncentraciju vitamina D u krvi, budući da je nedostatak vitamina D jedan od glavnih rizičnih faktora za nastanak nuspojava vezanih za mišiće (23). No, i nedostatak vitamina D kod pacijenata koji ne koriste statine povezan je s većom učestalošću pojave miopatije i slabljenjem mišićne snage. Stoga, suplementacija vitamina D može ublažiti mišićne simptome kod nekih bolesnika. Slično kao i kod suplementacije koenzima Q10, postoje brojna istraživanja koja ne idu u prilog ovoj teoriji pa su potrebna daljnja klinička istraživanja koja bi sa sigurnošću potvrdila korist od suplementacije vitamina D.

U slučaju potvrđene rabdomiolize, od presudne je važnosti nadoknada tekućine koja će povećati protok krvi kroz bubrege, a time i izlučivanje mioglobina. Tom nadoknadom volumena, uz ispravljanje elektrolitnih poremećaja, može se značajno smanjiti rizik od nastanka akutne bubrežne ozljede. Kod životno ugroženih bolesnika moguće je provesti dijalizu (25). Dijalizom se iz krvi uklanja mioglobin, a moguće je ispraviti i spomenute elektrolitne disbalanse.

Ukoliko se razvije imunološki-posredovana nekrotizirajuća miopatija, prekidanje terapije statinima i izbjegavanje njihove ponovne upotrebe je prvi i najvažniji korak u njezinom liječenju. Ponekad će nakon ukidanja statina postepeno doći do jačanja mišićne snage i regresije mišićnih simptoma, no u glavnini slučajeva ipak će biti nužno započeti imunosupresivnu terapiju (55, 57). Prema ENMC-ovim smjernicama kao inicijalnu terapiju valja koristiti kombinaciju kortikosteroida i metotreksata. Umjesto metotreksata mogu se koristiti i azatioprin, mikofenolat-mofetil, takrolimus, ciklosporin ili ciklofosfamid. Ukoliko nije postignut dobar odgovor bolesnika na ovu terapiju, liječnik u terapiju može uvesti rituksimab. Davanje intravenskih imunoglobulina preporuča se

u slučaju refrakterne bolesti ili u pacijenata kod kojih je upotreba kortikosteroida kontraindicirana (58).

## 7.2. NUSPOJAVE VEZANE ZA JETRU

Medikamentozna terapija statinima također se povezuje s nastankom nuspojava vezanih za jetru. Nuspojave vezane za jetru mogu se prezentirati u nekoliko različitih formi, od asimptomatskog povišenja koncentracije aminotransferaza u serumu, što je ujedno i daleko najčešći oblik, pa sve do fulminantnog hepatitisa i ciroze jetre (59). Isto kao i nuspojave vezane za mišiće, nuspojave vezane za jetru su značajan uzrok prekida terapije statinima.

Nuspojave iz ove skupine nastaju izrazito rijetko. Blago povišenje serumskih aminotransferaza zamijećeno je u svega 0,5-2% pacijenata koji koriste neki lijek iz skupine statina, a do tog porasta najčešće dolazi u prva tri mjeseca korištenja statina (60). Čini se da incidencija porasta aminotransferaza nije značajno veća nego uz primjenu placeba, a taj porast najčešće nije klinički značajan i prolaznog je karaktera (61). Klinički značajno perzistentno povišenje razine aminotransferaza u serumu je iznimno rijetko. Prema 49 istraživanja provedenih na ukupno više od 14 000 pacijenata, perzistentno povišenje koncentracije aminotransferaza ( $>3 \times \text{ULN}$ ) zabilježeno je u 0,1% pacijenata koji su koristili atorvastatin u dozi od 10 mg, u 0,6% pacijenata koji su koristili atorvastatin u dozi od 80 mg, te u 0,2% pacijenata koji su primali placebo (62). Gotovo sva istraživanja slažu se u činjenici da su nuspojave statina vezane za jetru iznimno rijetke, kao i u činjenici da njihova incidencija raste s dozom korištenog statina (60).

Prema nekim istraživanjima incidencija je ponešto veća kod primjene atorvastatina i simvastatina nego kod primjene ostalih statina (63). Rizik nastanka nuspojava vezanih za jetru veći je i kod pacijenata koji istodobno koriste fibrate i neke druge lijekove koji su ili induktori ili inhibitori citokroma P450. O takvim je lijekovima već bilo govora u poglavlju o interakcijama statina. Pod većim rizikom su i pacijenti sa hepatalnom ili renalnom disfunkcijom (64).

Etiopatogeneza nuspojava vezanih za jetru nije još u potpunosti razjašnjena. Predloženi su brojni mehanizmi za koje se smatra da bi mogli biti u podlozi. Mnogi od tih potencijalnih mehanizama nisu potkrijepljeni s dovoljno čvrstim dokazima i potrebna su daljnja istraživanja mogućih uzroka nastanka nuspojava vezanih za jetru (64). Teorija o disfunkciji mitohondrija jedna je od najvažnijih. Zbog upotrebe statina dolazi do pojačanog stvaranja slobodnih radikala kisika u hepatocitima i posljedično tome do peroksidacije lipida i smanjenja potencijala na mitohondrijskoj membrani. Još jedan od mogućih uzroka štetnog djelovanja statina na jetru jest i sposobnost statina da induciraju apoptotsku smrt stanice. Ostali mehanizmi za koje se smatra da bi mogli biti odgovorni za hepatotoksičnost statina su inhibicija kompleksa I i III respiracijskog lanca, depolarizacija mitohondrijske membrane, te otpuštanje kalcija (65). Najveća količina slobodnih radikala nastaje kod primjene simvastatina (66). Nije razjašnjen niti fenomen adaptacije. Riječ je o spontanom vraćanju koncentracije serumskih aminotransferaza na normalne vrijednosti nakon njenog porasta. Također, nije potvrđen niti mehanizam koji dovodi do asimptomatskog prolaznog povišenja razine serumskih aminotransferaza. Smatra se da bi ono moglo biti posljedica farmakodinamskih učinaka svih antilipemika (64). Idiosinkratski i imunoalergijski mehanizmi mogli bi pak biti odgovorni za nastanak klinički značajne jetrene ozljede (67).

Spektar kliničkih manifestacija nuspojava statina vezanih za jetru jako je širok (59). Najčešće se može zamijetiti samo asimptomatski porast koncentracije serumskih aminotransferaza (23). Njihove razine će se u većine pacijenata vratiti na normalu čak i uz nastavak primjene statina. Ponekad će razine aminotransferaza ostati trajno povišene (64). Teže nuspojave vezane za jetru mogu se očitovati znakovima i simptomima hepatocelularnog (57,8%) ili kolestatskog oštećenja (18,3%), a ponekad će u kliničkoj slici biti vidljiv miješani uzorak (23,2%) (68). Stoga iskusan liječnik uz pomoć anamneze i fizikalnog pregleda može uvidjeti postojanje simptoma karakterističnih za bolesti jetre kao što su umor, gubitak apetita, bol u gornjem desnom kvadrantu abdomena, tamno obojeni urin, svijetla stolica te žutica. Hepatocelularni uzorak je češće vidljiv nakon primjene simvastatina, dok su kolestatski i miješani uzorci češće javljaju nakon primjene fluvastatina i atorvastatina (69). Kod pacijenata koji koriste statine ponekad se može razviti fulminantno zatajenje jetre i autoimuni hepatitis

(70). No, utvrđeno je i da je stopa mortaliteta zbog bolesti jetre značajno niža kod pacijenata koji koriste statine nego kod onih koji statine nikada nisu koristili (71).

Ponekad liječnici odustaju od propisivanja statina upravo zbog straha od nastanka nuspojava vezanih za jetru. Također, skloni su propisati i niže doze od onih potrebnih za odgovarajuće snižavanje kardiovaskularnog rizika (72). Koncentracije jetrenih enzima potrebno je odrediti prije uvođenja statina u terapiju. Prema novim smjernicama FDA nije potrebno rutinski određivati koncentraciju aminotransferaza nakon uvođenja statina u terapiju, osim kod pacijenata koji su razvili neke od simptoma koji bi mogli upućivati na hepatocelularni ili kolestatski uzrok oštećenja jetre. Nadalje, prema FDA, periodično određivanje koncentracija jetrenih enzima nije učinkovito u detekciji i prevenciji ozbiljne jetrene bolesti. Kod pacijenata na statinima koji se prezentiraju kliničkom slikom oštećenja jetre, kao i kod pacijenata s novonastalom hiperbilirubinemijom ili žuticom, potrebno je prekinuti medikamentozno liječenje statinima. Ukoliko se ne utvrdi prisutnost nekog drugog uzroka ovog klinički značajnog oštećenja jetre, terapiju statinima ne bi se smjelo ponovno započinjati (73). Važno je spomenuti da porast koncentracije aminotransferaza 1-3 puta iznad gornje granice normalnog raspona, nije indikacija za prekidat terapije statinima. Ukoliko je taj porast veći od 3 puta iznad gornje granice i nije utvrđeno postojanje drugog uzroka oštećenja jetre, terapiju statinima potrebno je prekinuti (23).

Provedena su i mnoga istraživanja kojima je cilj bio utvrditi utjecaj statina na jetru pacijenata koji već od ranije imaju dijagnosticiranu neku jetrenu bolest ili povišene razine aminotransferaza u serumu (74). Dugotrajno povišene koncentracije jetrenih enzima u krvi često su posljedica nekih komorbiditeta kao što su: dislipidemija, pretilost i šećerna bolest. Statini se stoga smatraju lijekovima koji su sigurni za primjenu i kod pacijenata koji boluju od nealkoholne masne bolesti jetre (75). Prisustvo nealkoholnog steatohepatitisa također ne smije obeshrabriti kliničara u propisivanju statina. Neka istraživanja su pokazala da statini mogu doprinijeti optimiziranju koncentracija jetrenih proba u krvi i poboljšanju steatoze. Potrebna su dodatna istraživanja koja će moći odgovoriti na pitanje mogu li statini naći svoje mjesto u terapiji nealkoholne masne bolesti jetre i nealkoholnog steatohepatitisa (69). Uvođenje terapije statinima kod pacijenata koji su pod povećanim kardiovaskularnim rizikom, a boluju od hepatitisa C, također treba uzeti u obzir (76). Prema nekim izvorima statini se smatraju sigurnima za korištenje u pacijenata sa kroničnim hepatitisom B ili C. No, imajući na umu

krucijalnu ulogu jetre u metaboliziranju statina, potrebno je biti pažljiv kako koncentracije statina ne bi dozele previsoke vrijednosti (75). Kod cirotičara, terapija statinima se ne dovodi u vezu s povećanim mortalitetom, a čak može i odgoditi jetrenu dekompenzaciju (77). Rezultati case-control studije provedene na Tajvanu govore u prilog činjenici da upotreba statina može smanjiti rizik od nastanka hepatocelularnog karcinoma (78).

### 7.3 NUSPOJAVE VEZANE ZA BUBREG

Za statine se smatra da imaju i neke negativne učinke na funkciju bubrega. Nuspojave statina vezane za bubreg jako su rijetke i često im se pridaje manje pažnje nego onima vezanima za skeletne mišiće i jetru. Novija istraživanja pokazuju da statini kod određenih bolesnika imaju i značajnu protektivnu ulogu na funkciju bubrega, koja često nadmašuje rizik od nastanka nuspojava vezanih za bubreg (79,80).

U poglavlju u kojem se govori o nuspojavama statina vezanima za skeletne mišiće objašnjeni su etiologija, rizični faktori, patologija, klinička slika, te postavljanje dijagnoze i terapija rabdomiolize, koja je ujedno i najteža nuspojava vezana za mišiće. Rabdomioliza kod nekih bolesnika može dovesti do nastanka akutne bubrežne ozljede i narušiti funkciju bubrega.

Velika retrospektivna kohortna studija je pokazala da je incidencija nastanka akutne i kronične bubrežne bolesti veća u grupi pacijenata koja je dugoročno koristila statine od incidencije u grupi pacijenata koji nisu koristili statine (81). Zaključak nedavno objavljene metaanalize, koja je uključivala 143 888 odraslih pacijenata, jest da upotreba statina ne sprječava nastanak akutne bubrežne ozljede, ali i da blago smanjuje proteinuriju i usporava pad stupnja glomerularne filtracije kod pacijenata koji ne primaju dijalizu (82). Drugo retrospektivno kohortno istraživanje imalo je za cilj utvrditi povezuju li se neki od statina češće sa nastankom zatajenja bubrega i potrebe za dijalizom. Pokazalo se da su korisnici atorvastatina i rosuvastatina pod 13% višim rizikom od nastanka ESRD od korisnika simvastatina, pravastatina i fluvastatina (83). Također se pokazalo da su visokopotentni statini (rosuvastatin>10 mg, atorvastatin>20 mg ili simvastatin>40 mg) povezani sa 34% većom vjerojatnošću hospitalizacije zbog



akutne bubrežne ozljede nastale unutar 120 dana od početka primjene statina od manje potentnih doza statina (89). U PLANET I studiji zamijećeno je da doza atorvastatina od 80 mg smanjuje omjer proteina i kreatinina u urinu nakon godinu dana primjenjivanja statina više nego doze rosuvastatina od 10 mg i 40 mg. Značajno je da primjena niti jedne doze od navedenih nije rezultirala pogoršanjem omjera (90). Metaanaliza je pak pokazala da je novonastala proteinurija češća kod primjene rosuvastatina nego kod primjene atorvastatina. No kada se rosuvastatin koristio u dozi od 40 mg ova razlika je nestala (22). Neke studije impliciraju da postoji i poveznica između korištenja statina i nastanka (sub)akutnog tubulo-intersticijskog nefritisa. Nefritis je potvrđivan biopsijom, povlači se nakon ukidanja statina i vraća nakon ponovnog uvođenja, te odgovara na liječenje kortikosteroidima. Smatra se da je ovdje riječ o učinku koji je ovisan o dozi primijenjenog statina (84, 85). Još uvijek nije jasan utjecaj koji statini imaju na bubrege bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem.

Smjernice KDOQI za liječenje dislipidemije iz 2003. preporučuju korištenje statina kod svih bolesnika sa kroničnim bubrežnim zatajenjem (86). No redukcija razine serumskog LDL kolesterola uz pomoć simvastatina i ezetimiba, iako je dovela do smanjenja kardiovaskularnog rizika, nije usporila progresiju bubrežnog zatajenja u velikog broja pacijenata sa uznapredovalim kroničnim bubrežnim zatajenjem (87). Stoga je prema novijim smjernicama KDOQI iz 2012. potrebno snižavati koncentraciju LDL kolesterola u krvi kod svih bolesnika sa kroničnim zatajenjem bubrega, osim kod onih kod kojih je započeta dijaliza (88).

#### 7.4. ŠEĆERNA BOLEST

FDA je 2012. godine izdala upozorenje za upotrebu statina zbog mogućeg povišenja glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) u nekih bolesnika, što implicira povećani rizik od nastanka šećerne bolesti, ali i lošu kontrolu glikemije kod onih bolesnika koji već od ranije boluju od šećerne bolesti tipa 2 (73).

Iako su i ranije postojali neki izvještaji o povećanom riziku od nastanka DM2 kod pacijenata koji su primali statine, nije im se posvećivalo mnogo pažnje (91). Tek su 2008. objavljeni rezultati ispitivanja JUPITER, velikog, randomiziranog, placebo-

kontroliranog ispitivanja koje je uključivalo 17 802 ispitanika (92). Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine. Istraživanje je trajalo gotovo dvije godine, a 26% veća incidencija DM2 zabilježena je u skupini ispitanika koji su primali rosuvastatin od 20 mg (93). Također, zaključak post-hoc analize ispitivanja JUPITER jest da su skloniji nastanku DM2 ispitanici koji su uz primjenu statina imali jedan ili više predisponirajućih faktora za razvoj DM2. Isto tako, pokazalo se da koristi od terapije statinima nadmašuju rizik od nastanka DM2 čak i kod pacijenata s nekim od rizičnih faktora (94). Drugo randomizirano kontrolirano istraživanje, SEARCH istraživanje istaknulo je činjenicu da je primjena simvastatina u višoj dozi povezana s povećanim rizikom od nastanka DM2. Tako je DM2 dijagnosticiran u 11,6% ispitanika koji su primali simvastatin u dozi od 80 mg i u 10,9% ispitanika koji su primali simvastatin u dozi od 20 mg (95). Nakon toga su se korisnima pokazale metaanalize kojima je cilj bio potvrditi povezanost terapije statinima s nastankom DM2. CTT metaanaliza je obuhvatila randomizirana kontrolirana istraživanja s više od 1000 ispitanika koji su primali statine, kojima je učinak barem jedne intervencije bio usmjeren na snižavanje lipidemije. Također, uključena su samo ona istraživanja u kojima su ispitanici statine primali kroz period od minimalno dvije godine. Metaanaliza je pokazala da upotreba statina izravno korelira s povećanim rizikom od nastanka DM2 (96). Druge metaanalize su potvrdile da je taj dijabetogeni potencijal statina ovisan o dozi, pa je tako utvrđena i veća incidencija DM2 kod bolesnika koji su primali statine u višim dozama (97). Nadalje, nedavno provedena metaanaliza, koja se sastojala od 17 randomiziranih kontroliranih studija, istaknula je da rosuvastatin u dozi od 20 mg povećava rizik od nastanka DM2 za 25%, atorvastatin u dozi od 80 mg za 15% te pravastatin u dozi od 40 mg za 7% (98). Podaci dobiveni iz randomiziranih kontroliranih istraživanja podsjećaju da, iako statini mogu inducirati DM2, se i učestalost komplikacija DM2 smanjuje s upotrebom statina (93). Sattar i suradnici, uzevši u razmatranje 255 ispitanika iz 13 randomiziranih kontroliranih istraživanja, izračunali su da terapija statinima prevenira 5,4 važna kardiovaskularna incidenta u usporedbi sa samo jednim slučajem novonastalog DM2 (99). Također, Ridker i suradnici su obznanili da je u ispitivanju JUPITER, unatoč povećanju relativnog rizika od nastanka DM2, zamijećeno sniženje rizika od nastanka kardiovaskularnog incidenta i u bolesnika koji su razvili DM2 (94). Konačno, novi podaci dobiveni iz kohortnog istraživanja u kojem je sudjelovalo više od 15 000 ispitanika na terapiji statinima, zamijećen je značajan pad rizika od nastanka mikrovaskularnih komplikacija DM2 (retinopatija, neuropatija) (100). Iz ovih podataka je jasno da dijabetogeni

potencijal statina ne smije biti prepreka njihovom korištenju u prevenciji od nastanka značajnog kardiovaskularnog incidenta.

No, sada se postavlja pitanje na koji način bi statini mogli inducirati nastanak DM2? Neke eksperimentalne studije su podržale hipotezu da bi uzrok toj indukciji DM2 mogla biti poremećena sekrecija inzulina, ali i slabljenje osjetljivosti mnogih tkiva na inzulin, oboje uzrokovano statinima. Kao što znamo, glukoza je glavni i najvažniji signal za otpuštanje inzulina iz stanica gušterače. Molekule glukoze ulaze u beta stanice pomoću GLUT2 transportera. U beta stanicama gušterače, glukoza se fosforilacijom, pod djelovanje enzima glukokinaze, pretvara u glukoza-6-fosfat. U reakcijama koje slijede nastaje ATP koji zatvara kalijске kanale ovisne o ATP-u. Zbog tog zatvaranja kalijških kanala dolazi do depolarizacije membrane i pojačanog ulaska kalcija kroz L-tip kalcijških kanala. Egzocitoza granula koje sadrže inzulin uzrokovane je upravo tim ulaskom kalcija u beta stanice gušterače. Pokazalo se da lipofilni statini mogu blokirati L-tip kalcijških kanala u beta stanicama i time smanjiti lučenje inzulina (101). U procesu sinteze kolesterola u jetri normalno se stvaraju metaboliti kao što su izoprenoidi, farnezil pirofosfat i ubikvinon (91). Zbog inhibitornog djelovanja statina na enzim HMG-CoA reduktazu, statini neposredno inhibiraju i sintezu navedenih molekula. Te molekule imaju važan utjecaj na sekreciju i djelovanje inzulina na druga tkiva. Smanjena razina koenzima Q10 može rezultirati slabijom proizvodnjom ATP-a i kompromitirati lučenje inzulina (102). S druge strane pak, smanjena sinteza izoprenoida uzrokovana statinima dovodi do downregulacije GLUT4 transportera u adipocitima, koji je odgovoran za unos glukoze u stanice mišićnog i masnog tkiva pod stimulirajućim djelovanjem inzulina (103,104). Za rosuvastatin i simvastatin se pokazalo da smanjuju koncentraciju adiponektina u plazmi. Adiponektin, koji se otpušta iz stanica masnog tkiva, važan je za održavanje osjetljivosti brojnih tkiva na inzulin. Stoga, primjena navedenih statina može biti uzrok nastanka inzulinske rezistencije (105). Mitohondrijska disfunkcija, o kojoj je već ranije bilo govora kod nuspojava statina vezanih za mišiće, povezuje se s patogenezom šećerne bolesti. Disfunkcija mitohondrija se kod bolesnika sa šećernom bolesti može zapaziti u beta stanicama gušterače, u stanicama poprečnoprugastog mišićnog tkiva i u adipocitima (106). Smatra se da mehanizam kojim statini uzrokuju DM2 putem mitohondrijske disfunkcije jako nalikuje mehanizmu nastanka nuspojava statina vezanih za mišiće (107). Mogu se zamijetiti i neki indirektni mehanizmi koji bi mogli biti u podlozi

dijabetogenog djelovanja statina (108). Primjerice, nastanak nuspojava vezanih za mišiće može rezultirati smanjenjem fizičke aktivnosti bolesnika i pojavom pretilosti, što su ujedno i predisponirajući faktori za nastanak šećerne bolesti tipa 2.

Na kraju ovog poglavlja još bih želio naglasiti da postoje i neke grupe pacijenata kod kojih će rizik od nastanka DM2 biti veći od mogućeg blagotvornog djelovanja statina na smanjenje kardiovaskularnog rizika. Stoga se neizmijerno važno držati indikacija pri propisivanju statina (109). Ukoliko su statini određenom bolesniku stvarno potrebni, liječenje treba započeti s nižim dozama statina kako bi se rizik od nuspojava sveo na minimum. Prije uvođenja statina u terapiju potrebno je utvrditi boluje li pacijent od DM2, a za vrijeme korištenja statina u visokim dozama potrebno je redovito kontrolirati koncentraciju glukoze u plazmi i vrijednost glikoziliranog hemoglobina (91). Neka istraživanja su povezala nedostatak vitamina D sa nastankom inzulinske rezistencije (110). Stoga se smatra da bi i suplementacija vitamina D mogla putem smanjenja inzulinske rezistencije imati važnu ulogu u prevenciji nastanka DM2 uzrokovanog statinima, naročito kod bolesnika koji imaju nedostatak vitamina D (111).

## 7.5 KOGNITIVNA DISFUNKCIJA

Povišena koncentracija LDL kolesterola u krvi povezana je s povećanim rizikom od nastanka srčanih bolesti i ishemijskog moždanog udara, a statini, koji su i dalje temelj u liječenju hiperlipidemije, značajno smanjuju rizik od nastanka navedenih bolesti. Unatoč tome, ponekad se nuspojavama koje se mogu pojaviti kao posljedica korištenja statina pripisuje mnogo veći značaj nego što ga one uistinu imaju i najznačajniji su razlog slabog pridržavanja ili prekida terapije statinima (112). Jedna od tih nuspojava je i pojava kognitivne disfunkcije povezana s upotrebom statina. Iako ova nuspojava nije toliko značajna niti potvrđena kao dosada navedene, ponekad je prisutna bojazan i kod bolesnika, ali i kod nekih liječnika od nastanka kognitivne disfunkcije u bolesnika koji se liječe nekim od lijekova iz skupine statina (113).

Učinak statina na kognitivne sposobnosti temelj je proučavanja brojnih studija, uključujući i nekoliko randomiziranih kontroliranih istraživanja. Iako u tim studijama nije potvrđeno da statini zaista djeluju na smanjenje kognitivnih sposobnosti, i dalje postoji

zabrinutost zbog mogućeg štetnog djelovanja statina na kognitivne sposobnosti, naročito kod starijih bolesnika. Samaras i suradnici su pretpostavili da postoji povezanost upotrebe statina sa povećanom incidencijom nastanka kognitivne disfunkcije u starijih pacijenata. Provedena je longitudinalna analiza podataka dobivenih prospektivnom opservacijskom studijom koji su prikupljeni od 2005. godine. U analizu je uključeno 1037 ispitanika u dobi od 70-90 godina, koji su podvrgnuti neuropsihološkom testiranju (12 standardiziranih kognitivnih testova) svake dvije godine kroz period od 6 godina. Također, 529 bolesnika je urađen i MR mozga radi volumetrijske procjene regija odgovornih za kogniciju. Od ukupnog broja ispitanika, 395 njih nije nikada koristilo statine, a 642 bolesnika su koristila statine, od kojih 436 kontinuirano. Početna kognitivna funkcija bila je podjednaka u obje skupine ispitanika. Nije zabilježena povećana incidencija nastanka kognitivne disfunkcije u skupini ispitanika koji su dobivali statine. Također, ispitanici koji su primali statine imali su bolje rezultate na testovima pamćenja od bolesnika koji nisu dobivali statine. I kod nositelja gena APOE e4, koji je odgovoran za veću sklonost nastanku Alzheimerove bolesti, ali i Alzheimerove bolesti u mlađoj životnoj dobi, zabilježeno je usporenje opadanja kognitivnih sposobnosti (114). Dvije nedavno objavljene metaanalize su pokazale da je smanjenje rizika od nastanka Alzheimerove demencije ovisno o dozi statina (115, 116). Zanimljivo je da je kod bolesnika koji su na terapiji statinima zamijećeno smanjenje rizika od nastanka Alzheimerove demencije, ali ne o od nastanka vaskularne demencije (115). Uzrok tome je možda sposobnost statina da poboljšavaju klirens amiloida te smanjuju njegovo nakupljanje (117). Nadalje, nedavno su provedene i dvije velike, dvostruko-slijepo, placebo-kontrolirane randomizirane kontrolirane studije. Riječ je o HPS i PROSPER studiji. Iz rezultata HPS studije je izveden zaključak da simvastatin nema utjecaja na kognitivnu funkciju, dok je PROSPER studijom utvrđeno da terapija pravastatinom nije povezana sa slabljenjem kognitivnih funkcija (118, 119).

No unatoč svim navedenim rezultatima, ipak neki bolesnici koji se liječe statinima, a naročito oni starije životne dobi, povremeno prijavljuju simptome kao što su smetenost, zaboravljivost i gubitak pamćenja. Ti simptomi ponekad se javljaju nedugo nakon uvođenja statina u terapiju, a katkada se jave i s odgodom od nekoliko godina nakon početka uzimanja statina. Navedeni simptomi su blagi i nestaju unutar nekoliko tjedana nakon ukidanja statina. Zbog relativno visoke prevalencije kognitivne disfunkcije bilo

kojeg uzroka u općoj populaciji i rasprostranjene upotrebe statina, primjedbe pacijenta na promjene u kognitivnom statusu treba shvatiti ozbiljno, no nije opravdano pod svaku cijenu težiti ukidanju terapije statinima, naročito kod bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom (120).

## 7.6 RAK

Sumnje koje su se pojavile s početkom upotrebe statina u kliničkoj praksi da bi statini izravnim ili neizravnim mehanizmima mogli inducirati nastanak nekih vrsta raka još uvijek nisu potvrđene. Kliničke i opažajne studije nisu zamijetile povećanu incidenciju raka povezanu s primjenom statina. Novija istraživanja čak ističu moguću korist statina u prevenciji nastanka raka.

Gwang Hun Jeong i suradnici su u ponovnoj analizi podataka dobivenih iz randomiziranih kontroliranih istraživanja i iz opažajnih studija utvrdili statistički značajan učinak statina na smanjenje incidencije 10 različitih tipova raka (121). Kao što je već rečeno u poglavlju o nuspojavama vezanim za jetru, upotreba statina ne povećava rizik od nastanka hepatocelularnog karcinoma (78). Naprotiv, smatra se da su bolesnici koji koriste statine izloženi 35% nižem riziku od nastanka hepatocelularnog karcinoma (122). U jednom drugom istraživanju nastojalo se povezati korištenje statina sa učestalošću nastanka bazocelularnog i planocelularnog karcinoma kože. Također, niti ovdje nije utvrđeno da upotreba statina povećava rizik od nastanka ovih nemelanomskih karcinoma kože (123). Tsuyoshi Hamada i suradnici nisu utvrdili postojanje statistički značajne razlike u riziku nastanka karcinoma gušterače u ispitanika koji su se liječili statinima i onih koji statine nisu koristili (124). Kod bolesnica s karcinomom jedne dojke, pokazalo se da bi statini, a naročito ako se primjenjuju kroz dulji vremenski period, mogli imati protektivno djelovanje na nastanak kontralateralnog karcinoma dojke. Smatra se i da bi statini mogli igrati značajniju ulogu u protekciji pacijentica oboljelih od karcinoma dojke čije stanice ne sadrže estrogenske receptore, no tu je pretpostavku potrebno potvrditi daljnjim istraživanjima (125). U velikoj case-control studiji koja je uključivala 2040 ispitanica s epitelnim karcinomom jajnika i još 2100 ispitanica bez dijagnoze epitelnog karcinoma jajnika zamijećeno je da su ispitanice koje su koristile statine imale 32% manji rizik od nastanka navedenog

tumora, neovisno o histološkom podtipu. Ovo smanjenje rizika bilo je najizraženije kod ispitanica koje su koristile lipofilne statine kao i kod ispitanica koje su statine počele koristiti nakon 49. godine. Smatra se da bi statini mogli djelovati izrazito protektivno posebno na nastanak mucinoznog i miješanog karcinoma jajnika (126). Druga važna case-control studija imala je za cilj utvrditi postoji li korelacija između uzimanja statina i nastanka multiplog mijeloma. Pokazalo se da je dugoročno korištenje statina (3 godine) povezano sa smanjenjem rizika od nastanka multiplog mijeloma. Ispitanici koji su koristili statine imali su 20-28% manji rizik za nastanak ovog tumora u usporedbi s ispitanicima koji statine nisu koristili. Smanjenje rizika povezano s upotrebom statina izraženije je kod starijih ispitanika (127).

O statinima kao potencijalnim kancerogenima još se uvijek ne zna dovoljno (121). No, iz navedenih istraživanja jasno je vidljivo da bi statini čak mogli donijeti više koristi nego štete u borbi protiv zloćudnih bolesti, osobito u prevenciji nastanka raka (121, 122, 123, 124, 125, 126, 127). Stoga je potrebno provesti daljnja istraživanja i definirati izravne i neizravne učinke statina na pojedine vrste tumora.

## 7.7 OSTALE NUSPOJAVE

Osim dosad navedenih, pojavljuju se još neke nuspojave koje se povezuju s upotrebom statina. Među njima najznačajnije su ruptura tetiva, hemoragijski moždani udar, intersticijske plućne bolesti, katarakta, depresija te problemi sa spavanjem (19, 22).

U nekim dosada provedenim istraživanjima uočena je povezanost statina s nastankom tendinopatije i rupture tetiva (128). Tendinopatija i ruptura tetiva najčešće se javlja uz primjenu simvastatina i atorvastatina (130). Iako je jedna studija izvijestila o 96 slučajeva rupture tetiva kod pacijenata na terapiji statinima (128), nedavna case-control studija nije pronašla veću učestalost ovih nuspojava u skupini koja je primala statine u usporedbi s kontrolom (130). Na kraju, nije dokazano da je upotreba statina značajan rizični čimbenik za nastanak navedenih nuspojava (129).

Otprije je poznato da statini smanjuju rizik od moždanog udara. Međutim, nekoliko istraživanja pokazalo je da su statini potencijalni induktori hemoragijskog moždanog

udara u bolesnika koji su preboljeli ishemijski moždani udar. Naprotiv, studije na ispitanicima bez prethodnih cerebrovaskularnih bolesti nisu primijetile porast incidencije hemoragijskog moždanog udara pri terapiji statinima (22). S druge strane, pokazalo se da statini smanjuju učestalost ishemijskog moždanog udara i drugih vaskularnih događaja kod ispitanika sa i bez prethodnih cerebrovaskularnih bolesti (118).

1995. godine statini su prvi puta dovedeni u svezu s nastankom intersticijske bolesti pluća (131). Pregled literature koji su napravili Thompson i suradnici govori o 162 slučaja statinima inducirane intersticijske bolesti pluća (132). Međutim, case-control (133) i kohortna (134) studija koje su istraživale mogući učinak statina na razvoj intersticijske plućne bolesti nisu pronašle značajnu povezanost. Nije još u potpunosti razjašnjeno kojim bi mehanizmom lijekovi iz skupine statina mogli inducirati nastanak intersticijske plućne bolesti, ali se smatra da je ovdje ključan modifikatorski utjecaj koji statini imaju na metabolizam lipida (135) kao i na cjelokupni imunološki sustav (136).

Nadalje, opservacijska istraživanja uočila su da upotreba statina može dovesti do povećanja rizika od nastanka katarakte (137, 138). Jedna analiza, provedena na 46 249 ispitanika od kojih je 13 262 koristilo statine, pokazala je da korisnici statina imaju 9% veću vjerojatnost pojave katarakte (139). Zaključak HOPE studije jest da upotreba statina povećava vjerojatnost potrebe za kirurškim uklanjanjem katarakte (140). S druge strane, većina randomiziranih kontroliranih istraživanja ne označuje upotrebu statina kao jedan od predisponirajućih faktora za razvoj katarakte (141, 142).

Smatra se da pojava depresivnih simptoma negativno korelira sa serumskim koncentracijama ukupnog, ali i LDL kolesterola, što je zamijećeno kod pripadnika oba spola (143, 144). Međutim, nedovoljno je istražen uzročno-posljedični odnos navedenih varijabli, pa je tako moguće da je zapravo depresija, zbog smanjene potrebe za hranom, uzrok spomenutom sniženju koncentracije kolesterola u krvi (22). Budući da je membranski kolesterol nužan za pravovaljanu funkciju serotoninskih receptora, a poremećaj serotoninske signalizacije povezan je s depresivnim simptomima, pretpostavlja se da bi se manjak kolesterola mogao negativno odraziti na čovjekovo raspoloženje (145).

Analizom podataka iz FAERS-a, prikupljenih između 2004. i 2014. godine, utvrđeno je da je upotreba statina povezana sa nastankom poteškoća sa spavanjem. Najčešće



prijavljivana nuspojava vezana za spavanje je nesanica (146). S druge strane pak, rezultati metaanalize koja je obuhvaćala 5 placebo kontroliranih istraživanja pokazali su da statini nemaju nikakav učinak na trajanje i kvalitetu sna, kao ni na brzinu usnivanja, a zamijećeno je da su se ispitanici koji su koristili statine rjeđe budili tijekom noći od onih koji su dobivali placebo (147).

## 8. ZAKLJUČAK

Iako se primjena lijekova iz skupine statina smatra vrlo sigurnom, važno je obratiti pažnju na mogućnost nastanka nuspojava, naročito kod pojedinaca koji su izloženi nekim od predisponirajućih faktora za njihov nastanak. Potrebno je obratiti pažnju na indikacije i kontraindikacije prije uvođenja statina u terapiju. Treba uzeti u obzir i činjenicu da su nuspojave koje se mogu javiti nakon primjene statina važan razlog slabog pridržavanja terapije statinima od strane pacijenata. Pacijenti su često obasipani pogrešnim informacijama o mogućnosti nastanka nuspojava statina, ponajviše putem masovnih medija. Također, i pojedini liječnici nuspojavama statina pridaju mnogo veći značaj no što bi ga one stvarno trebale imati. To može biti otežavajući faktor u propisivanju optimalne terapije dislipidemije. Neizmjeno je važno i kod pacijenata i kod liječnika osvijestiti činjenicu da u većini slučajeva nastanak nuspojava koje se pripisuju statinima ili uopće nisu nastale zbog upotrebe statina ili pak nisu indikacija za ukidanje terapije statinima. Također, treba imati na umu i da se nuspojave statina pojavljuju vrlo rijetko i da se često povlače nakon ukidanja statina. Stoga je, ukoliko postoji sumnja na neku od nuspojava ovih lijekova, potrebno pomoću anamnestičkih, kliničkih, laboratorijskih ili slikovnih metoda utvrditi radi li se upravo o nuspojavi novouvedenog statina. U slučaju nastanka nuspojava tek u rijetkim slučajevima potrebno je ukinuti terapiju statinima, zamijeniti jedan statin nekim drugim ili smanjiti dozu korištenog statina. Ponekad je potrebno objasniti pacijentima da korist od terapije statinima u vidu smanjenja kardiovaskularnog rizika daleko nadmašuje rizik od nastanka mogućih nuspojava.

Kroz ovaj pregled literature vidljivo je da mnoge nuspojave koje se pripisuju statinima nisu utemeljene niti dovoljno istražene. Štoviše, pokazalo se da statini čak mogu djelovati preventivno na nastanak nekih bolesti za koje se prethodno smatralo da mogu

biti inducirane statinima. Takav je slučaj primjerice kod malignih bolesti. Najvažnije nuspojave statina su one vezane za skeletne mišiće. Njihovu važnost dodatno potencira mogući nastanak akutne bubrežne ozljede uzrokovane rabdomiolizom, koja se pojavljuje vrlo rijetko. Druge nuspojave mnogo su blaže i potrebna je detaljna klinička prosudba prije ukidanja statina. Takva je situacija primjerice kod asimptomatskog povišenja koncentracije aminotransferaza u serumu, kao i kod novonastale šećerne bolesti nakon započinjanja medikamentozne terapije statinima. Na kraju ovog pregleda, želio bih naglasiti činjenicu da iskusan kliničar mora imati na umu potencijalne nuspojave statina, ali mu one ne smiju biti prepreka u propisivanju terapije za optimalno snižavanje kardiovaskularnog rizika ukoliko je ona potrebna.

## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. sc. Iveti Merčep na izdvojenom vremenu i pomoći pri izradi mog diplomskog rada.

Posebno se želim zahvaliti svojoj obitelji na ljubavi, podršci, razumijevanju i strpljenju jer bez toga ne bi bio ovdje gdje jesam.

Želim se zahvaliti i jednoj djevojci prekrasnog srca jer mi je dopustila da je upoznam i jer me učinila boljom osobom.

Hvala i svim mojim prijateljima i kolegama zbog kojih će mi vrijeme provedeno na fakultetu ostati u prelijepom sjećanju.

## 10. LITERATURA

1. Baza lijekova. HALMED [Internet]. Pristupano 24.2.2021. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>
2. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. godini. HALMED [Internet]. Pristupano: 24.2.2021. Dostupno na: <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/lzvjesca-o-potrosnji-lijekova/lzvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2019/>
3. Nicholls M. German chemist Adolf Otto Reinhold Windaus received the 1928 Nobel Prize in Chemistry for his contribution to research into the structure of sterols and their connections with vitamins. *Eur Heart J.* 2019;40(32):2659-2660
4. Pownall HJ, Gotto AM. Cholesterol: Can't Live With It, Can't Live Without It. *Methodist Deakey Cardiovasc J.* 2019;15(1):9-15. doi:10.14797/mdcj-15-1-9
5. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L. Landmark studies in coronary heart disease epidemiology. The Framingham Heart Study after 70 years and the Seven Countries Study after 60 years. *Kardiol Pol.* 2019;77(2):173-180. doi:10.5603/KP.a2019.0017
6. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(5):484-493. doi:10.2183/pjab.86.484
7. Bansal AB, Cassagnol M. HMG-CoA Reductase Inhibitors. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; November 4, 2020.*
8. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):229-243. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
9. Karaźniewicz-Łada M, Bąba K, Dolatowski F, Dobrowolska A, Rakicka M. The polymorphism of statins and its effect on their physicochemical properties. *Polim Med.* 2018;48(2):77-82. doi:10.17219/pim/102978
10. Katzung BG, ed. *Basic and clinical pharmacology.* 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2015. 625-627 p.
11. McIver LA, Siddique MS. Atorvastatin. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 27, 2020.*
12. Karaźniewicz-Łada M, Bąba K, Dolatowski F, Dobrowolska A, Rakicka M. The polymorphism of statins and its effect on their physicochemical properties. *Polim Med.* 2018;48(2):77-82. doi:10.17219/pim/102978
13. Ramsamooj H, Preuss CV. Fluvastatin. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 17, 2021.*
14. *Drugs and Lactation Database (LactMed)* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>

15. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS i sur. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Jun 18;139(25):e1082-e1143. doi: 10.1161/CIR.0000000000000625.
16. Adamkiewicz K, Płatek AE, Szymański FM. Risk assessment according to the SCORE risk chart - from history, through present, to the future. *Kardiol Pol*. 2018;76(1):63-68. doi:10.5603/KP.a2017.0202
17. Sizar O, Khare S, Jamil RT, Talati R. Statin Medications. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; January 3, 2021.
18. Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32(6):631-639. doi:10.6515/acs20160611a
19. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(10):398-402. doi:10.1016/j.medcli.2017.11.030
20. Toth PP, Banach M. Statins: Then and Now. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2019;15(1):23-31. doi:10.14797/mdcj-15-1-23
21. Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and Management of Statin Intolerance. *J Atheroscler Thromb*. 2019;26(3):207-215. doi:10.5551/jat.RV17030
22. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(20):2395-2410. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.071
23. Bielen L. Nuspojave statina. *Medicus [Internet]*. 2017 [pristupljeno 25.06.2021.];26(1 Farmakovigilancija):41-46. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/185269>
24. Alfirevic A, Neely D, Armitage J, et al. Phenotype standardization for statin-induced myotoxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(4):470-476. doi:10.1038/clpt.2014.121
25. Taylor BA, Thompson PD. Statin-Associated Muscle Disease: Advances in Diagnosis and Management. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):1006-1017. doi:10.1007/s13311-018-0670
26. Turner RM, Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J Clin Med*. 2019;9(1):22. Published 2019 Dec 20. doi:10.3390/jcm9010022
27. Tiniakou E. Statin-Associated Autoimmune Myopathy: Current Perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:483-492. Published 2020 May 27. doi:10.2147/TCRM.S197941
28. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W; Immune-Mediated Necrotizing Myopathies Working Group. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(1):87-99. doi:10.1016/j.nmd.2017.09.016
29. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on

- statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012-1022.  
doi:10.1093/eurheartj/ehv043
30. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114(25):2788-2797.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624890
  31. Wei MY, Ito MK, Cohen JD, Brinton EA, Jacobson TA. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol*. 2013;7(5):472-483.  
doi:10.1016/j.jacl.2013.03.001
  32. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof EL, Freeman WK, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). *Circulation* 2007;116:1971–1996.
  33. Thompson PD, Zmuda JM, Domalik LJ, Zimet RJ, Staggers J, Guyton JR. Lovastatin increases exercise-induced skeletal muscle injury. *Metabolism*. 1997;46(10):1206-1210.  
doi:10.1016/s0026-0495(97)90218-3
  34. Broniarek I, Jarmuszkiewicz W. Statyny a mitochondria [Statins and mitochondria]. *Postepy Biochem*. 2016;62(2):77-84.
  35. Skottheim IB, Gedde-Dahl A, Hejazifar S, Hoel K, Asberg A. Statin induced myotoxicity: the lactone forms are more potent than the acid forms in human skeletal muscle cells in vitro. *Eur J Pharm Sci*. 2008;33(4-5):317-325. doi:10.1016/j.ejps.2007.12.009
  36. Schirris TJ, Renkema GH, Ritschel T, et al. Statin-Induced Myopathy Is Associated with Mitochondrial Complex III Inhibition. *Cell Metab*. 2015;22(3):399-407.  
doi:10.1016/j.cmet.2015.08.002
  37. Deichmann R, Lavie C, Andrews S. Coenzyme q10 and statin-induced mitochondrial dysfunction. *Ochsner J*. 2010;10(1):16-21.
  38. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V, et al. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. *Arch Neurol*. 2005;62(11):1709-1712. doi:10.1001/archneur.62.11.1709
  39. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):329-335.  
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.016
  40. Gluba-Brzozka A, Franczyk B, Toth PP, Rysz J, Banach M. Molecular mechanisms of statin intolerance. *Arch Med Sci*. 2016;12(3):645-658. doi:10.5114/aoms.2016.59938
  41. Santos PC, Gagliardi AC, Miname MH, et al. SLCO1B1 haplotypes are not associated with

- atorvastatin-induced myalgia in Brazilian patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(3):273-279. doi:10.1007/s00228-011-1125-1
42. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(6):565-581. doi:10.1016/j.clpt.2006.09.003
43. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(6):403-414. doi:10.1007/s10557-005-5686-z
44. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis.* 2011;215(1):23-29. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.11.039
45. Wang Z, Schuetz EG, Xu Y, Thummel KE. Interplay between vitamin D and the drug metabolizing enzyme CYP3A4. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:54-58. doi:10.1016/j.jsbmb.2012.09.012
46. Tiniakou E, Pinal-Fernandez I, Lloyd TE, et al. More severe disease and slower recovery in younger patients with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(5):787-794. doi:10.1093/rheumatology/kew470
47. 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
48. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA.* 2004;292(21):2585-2590. doi:10.1001/jama.292.21.2585
49. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(3):567-572. doi:10.1016/s0735-1097(02)02030-2
50. Thompson R, Straub V. Limb-girdle muscular dystrophies - international collaborations for translational research. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(5):294-309. doi:10.1038/nrneurol.2016.35
51. Laufs U, Scharnagl H, März W. Statin intolerance. *Curr Opin Lipidol.* 2015;26(6):492-501. doi:10.1097/MOL.0000000000000236
52. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol.* 2014;8(3 Suppl):S58-S71. doi:10.1016/j.jacl.2014.03.004
53. Baird MF, Graham SM, Baker JS, Bickerstaff GF. Creatine-kinase- and exercise-related muscle damage implications for muscle performance and recovery. *J Nutr Metab.* 2012;2012:960363. doi:10.1155/2012/960363

54. Abdulrazaq M, Hamdan F, Al-Tameemi W. Electrophysiologic and clinico-pathologic characteristics of statin-induced muscle injury. *Iran J Basic Med Sci.* 2015;18(8):737-744.
55. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(4):21. Published 2018 Mar 26.  
doi:10.1007/s11926-018-0732-6
56. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly Jr DD, DePalma SM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016 April 1 [E-pub ahead of print];  
<http://content.onlinejacc.org/article.aspx?doi=10.1016/j.jacc.2016.03.519>.
57. Mohassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR Myopathy. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(1):11-20.  
doi:10.3233/JND-170282
58. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W; Immune-Mediated Necrotizing Myopathies Working Group. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(1):87-99.  
doi:10.1016/j.nmd.2017.09.016
59. Šimić I, Reiner Ž. Adverse effects of statins - myths and reality. *Curr Pharm Des.* 2015;21(9):1220-6. doi: 10.2174/1381612820666141013134447.
60. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J.* 2018;39(27):2526-2539.  
doi:10.1093/eurheartj/ehy182
61. Tolman KG. The liver and lovastatin. *Am J Cardiol.* 2002;89(12):1374-1380.  
doi:10.1016/s0002-9149(02)02355-x
62. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol.* 2006;97(1):61-67. doi:10.1016/j.amjcard.2005.07.108
63. Clarke AT, Johnson PC, Hall GC, Ford I, Mills PR. High Dose Atorvastatin Associated with Increased Risk of Significant Hepatotoxicity in Comparison to Simvastatin in UK GPRD Cohort. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151587. Published 2016 Mar 16.  
doi:10.1371/journal.pone.0151587
64. Karahalil B, Hare E, Koç G, Uslu İ, Şentürk K, Özkan Y. Hepatotoxicity associated with statins. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2017;68(4):254-260. doi:10.1515/aiht-2017-68-2994
65. Tolosa L, Carmona A, Castell JV, Gómez-Lechón MJ, Donato MT. High-content screening of drug-induced mitochondrial impairment in hepatic cells: effects of statins. *Arch Toxicol.*



- 2015;89(10):1847-1860. doi:10.1007/s00204-014-1334-3
66. Abdoli N, Azarmi Y, Eghbal MA. Protective Effects of N-acetylcysteine Against the Statins Cytotoxicity in Freshly Isolated Rat Hepatocytes. *Adv Pharm Bull.* 2014;4(3):249-254. doi:10.5681/apb.2014.036
67. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology.* 2005;41(4):690-695. doi:10.1002/hep.20671
68. Licata A, Minissale MG, Calvaruso V, Craxì A. A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: analysis of a prospective cohort. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(1 Suppl):112-121.
69. Jose J. Statins and its hepatic effects: Newer data, implications, and changing recommendations. *J Pharm Bioallied Sci.* 2016;8(1):23-28. doi:10.4103/0975-7406.171699
70. Bhardwaj SS, Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2007;11(3):597-vii. doi:10.1016/j.cld.2007.06.010
71. Younoszai Z, Li Z, Stepanova M, Erario M, Cable R, Younossi ZM. Statin use is not associated with liver related mortality. *Ann Hepatol.* 2013;13(1):84-90.
72. Arca M, Pigna G. Treating statin-intolerant patients. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:155-166. doi:10.2147/DMSO.S11244
73. Rockville, MD: Food and Drug Administration; 2012. [Last accessed on 2012 Apr 30]. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Important Safety Label Changes to Cholesterol. Lowering Statin Drugs. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm>
74. Abu Rajab M, Kaplan MM. Statins in primary biliary cirrhosis: are they safe?. *Dig Dis Sci.* 2010;55(7):2086-2088. doi:10.1007/s10620-009-0988-9
75. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(4):349-356. doi:10.4065/mcp.2009.0365
76. Segarra-Newnham M, Parra D, Martin-Cooper EM. Effectiveness and hepatotoxicity of statins in men seropositive for hepatitis C virus. *Pharmacotherapy.* 2007;27(6):845-851. doi:10.1592/phco.27.6.845
77. Kumar S, Grace ND, Qamar AA. Statin use in patients with cirrhosis: a retrospective cohort study. *Dig Dis Sci.* 2014;59(8):1958-1965. doi:10.1007/s10620-014-3179-2
78. Chiu HF, Ho SC, Chen CC, Yang CY. Statin use and the risk of liver cancer: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):894-898. doi:10.1038/ajg.2010.475
79. Verdoodt A, Honore PM, Jacobs R, et al. Do Statins Induce or Protect from Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease: An Update Review in 2018. *J Transl Int Med.*

- 2018;6(1):21-25. Published 2018 Mar 28. doi:10.2478/jtim-2018-0005
80. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2526-2539. doi:10.1093/eurheartj/ehy182
81. Acharya T, Huang J, Tringali S, Frei CR, Mortensen EM, Mansi IA. Statin Use and the Risk of Kidney Disease With Long-Term Follow-Up (8.4-Year Study). *Am J Cardiol*. 2016;117(4):647-655. doi:10.1016/j.amjcard.2015.11.031
82. Su X, Zhang L, Lv J, et al. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(6):881-892. doi:10.1053/j.ajkd.2016.01.016
83. Chung YH, Lee YC, Chang CH, Lin MS, Lin JW, Lai MS. Statins of high versus low cholesterol-lowering efficacy and the development of severe renal failure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(6):583-592. doi:10.1002/pds.3433
84. Annigeri RA, Mani RM. Acute interstitial nephritis due to statin and its class effect. *Indian J Nephrol*. 2015;25(1):54-56. doi:10.4103/0971-4065.136883
85. van Zyl-Smit R, Firth JC, Duffield M, Marais AD. Renal tubular toxicity of HMG-CoA reductase inhibitors. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(12):3176-3179. doi:10.1093/ndt/gfh474
86. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(4 Suppl 3):I-S91.
87. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-2192. doi:10.1016/S0140-6736(11)60739-3
88. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update [published correction appears in *Am J Kidney Dis*. 2013 Jun;61(6):1049]. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):850-886. doi:10.1053/j.ajkd.2012.07.005
89. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013;346:f880. Published 2013 Mar 18. doi:10.1136/bmj.f880
90. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(3):181-190. doi:10.1016/S2213-8587(14)70246-3

91. Aiman U, Najmi A, Khan RA. Statin induced diabetes and its clinical implications. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014;5(3):181-185. doi:10.4103/0976-500X.136097
92. Galicia-Garcia U, Jebari S, Larrea-Sebal A, et al. Statin Treatment-Induced Development of Type 2 Diabetes: From Clinical Evidence to Mechanistic Insights. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):4725. Published 2020 Jul 2. doi:10.3390/ijms21134725
93. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-2207. doi:10.1056/NEJMoa0807646
94. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012;380(9841):565-571. doi:10.1016/S0140-6736(12)61190-8
95. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage J, Bowman L, et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial [published correction appears in *Lancet.* 2011 Jan 8;377(9760):126]. *Lancet.* 2010;376(9753):1658-1669. doi:10.1016/S0140-6736(10)60310-8
96. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371(9607):117-125. doi:10.1016/S0140-6736(08)60104-X
97. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2009;32(10):1924-1929. doi:10.2337/dc09-0738
98. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2013;111(8):1123-1130. doi:10.1016/j.amjcard.2012.12.037
99. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375(9716):735-742. doi:10.1016/S0140-6736(09)61965-6
100. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):894-900. doi:10.1016/S2213-8587(14)70173-1
101. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca<sup>2+</sup> signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca<sup>2+</sup> channels in rat islet beta-cells. *Br J Pharmacol.* 1999;126(5):1205-1213. doi:10.1038/sj.bjp.0702397

102. Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, et al. Reduction of serum ubiquinol-10 and ubiquinone-10 levels by atorvastatin in hypercholesterolemic patients. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12(2):111-119. doi:10.5551/jat.12.111
103. Chamberlain LH. Inhibition of isoprenoid biosynthesis causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett.* 2001;507(3):357-361. doi:10.1016/s0014-5793(01)03007-1
104. Nakata M, Nagasaka S, Kusaka I, Matsuoka H, Ishibashi S, Yada T. Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia.* 2006;49(8):1881-1892. doi:10.1007/s00125-006-0269-5
105. Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Differential metabolic effects of pravastatin and simvastatin in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis.* 2009;204(2):483-490. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.021
106. Supale S, Li N, Brun T, Maechler P. Mitochondrial dysfunction in pancreatic  $\beta$  cells. *Trends Endocrinol Metab.* 2012;23(9):477-487. doi:10.1016/j.tem.2012.06.002
107. Sirvent P, Fabre O, Bordenave S, et al. Muscle mitochondrial metabolism and calcium signaling impairment in patients treated with statins. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;259(2):263-268. doi:10.1016/j.taap.2012.01.008
108. Srikanthan P, Hevener AL, Karlamangla AS. Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS One.* 2010;5(5):e10805. doi:10.1371/journal.pone.0010805
109. Johansen ME, Gold KJ, Sen A, Arato N, Green LA. A national survey of the treatment of hyperlipidemia in primary prevention. *JAMA Intern Med.* 2013;173(7):586-588. doi:10.1001/jamainternmed.2013.2797
110. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:351385. doi:10.1155/2010/351385
111. Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013;5(1):8. Published 2013 Feb 26. doi:10.1186/1758-5996-5-8
112. Bradley CK, Wang TY, Li S, et al. Patient-Reported Reasons for Declining or Discontinuing Statin Therapy: Insights From the PALM Registry. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(7):e011765. doi:10.1161/JAHA.118.011765
113. Iadecola C, Parikh NS. Statins and Cognitive Impairment: Not a Culprit, Protective in Some?. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(21):2569-2571. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.040
114. Samaras K, Makkar SR, Crawford JD, et al. Effects of Statins on Memory, Cognition, and Brain Volume in the Elderly. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(21):2554-2568. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.041
115. Chu CS, Tseng PT, Stubbs B, et al. Use of statins and the risk of dementia and mild

- cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):5804. Published 2018 Apr 11. doi:10.1038/s41598-018-24248-8
116. Zhang X, Wen J, Zhang Z. Statins use and risk of dementia: A dose-response meta analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(30):e11304. doi:10.1097/MD.00000000000011304
117. Buxbaum JD, Geoghagen NS, Friedhoff LT. Cholesterol depletion with physiological concentrations of a statin decreases the formation of the Alzheimer amyloid Abeta peptide. *J Alzheimers Dis.* 2001;3(2):221-229. doi:10.3233/jad-2001-3207
118. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9374):2005-2016. doi:10.1016/s0140-6736(03)13636-7
119. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9346):1623-1630. doi:10.1016/s0140-6736(02)11600-x
120. Li R, Wang TJ, Lyu PY, et al. Effects of Plasma Lipids and Statins on Cognitive Function. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(4):471-476. doi:10.4103/0366-6999.225062
121. Jeong GH, Lee KH, Kim JY, et al. Effect of Statin on Cancer Incidence: An Umbrella Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2019;8(6):819. Published 2019 Jun 8. doi:10.3390/jcm8060819
122. Tran KT, McMenamin ÚC, Coleman HG, et al. Statin use and risk of liver cancer: Evidence from two population-based studies. *Int J Cancer.* 2020;146(5):1250-1260. doi:10.1002/ijc.32426
123. Lin BM, Li WQ, Cho E, Curhan GC, Qureshi AA. Statin use and risk of skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(4):682-693. doi:10.1016/j.jaad.2017.11.050
124. Hamada T, Khalaf N, Yuan C, et al. Statin use and pancreatic cancer risk in two prospective cohort studies. *J Gastroenterol.* 2018;53(8):959-966. doi:10.1007/s00535-018-1430-x
125. Langballe R, Cronin-Fenton D, Dehlendorff C, et al. Statin use and risk of contralateral breast cancer: a nationwide cohort study. *Br J Cancer.* 2018;119(10):1297-1305. doi:10.1038/s41416-018-0252-1
126. Akinwunmi B, Vitonis AF, Titus L, Terry KL, Cramer DW. Statin therapy and association with ovarian cancer risk in the New England Case Control (NEC) study. *Int J Cancer.* 2019;144(5):991-1000. doi:10.1002/ijc.31758
127. Epstein MM, Divine G, Chao CR, et al. Statin use and risk of multiple myeloma: An analysis from the cancer research network. *Int J Cancer.* 2017;141(3):480-487. doi:10.1002/ijc.30745

128. Marie I, Delafenêtre H, Massy N, Thuillez C, Noblet C; Network of the French Pharmacovigilance Centers. Tendinous disorders attributed to statins: a study on ninety-six spontaneous reports in the period 1990-2005 and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 2008;59(3):367-372. doi:10.1002/art.23309
129. Kearns MC, Singh VK. Bilateral patellar tendon rupture associated with statin use. *J Surg Case Rep.* 2016;2016(5):rjw072. Published 2016 May 10. doi:10.1093/jscr/rjw072
130. Beri A, Dwamena FC, Dwamena BA. Association between statin therapy and tendon rupture: a case-control study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;53(5):401-404. doi:10.1097/FJC.0b013e3181a0ce8b
131. Hill C, Zeitz C, Kirkham B. Dermatomyositis with lung involvement in a patient treated with simvastatin. *Aust N Z J Med.* 1995;25(6):745-746. doi:10.1111/j.1445-5994.1995.tb02870.x
132. Fernández AB, Karas RH, Alsheikh-Ali AA, Thompson PD. Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and of food and drug administration adverse event reports. *Chest.* 2008;134(4):824-830. doi:10.1378/chest.08-0943
133. Ponnuswamy A, Manikandan R, Sabetpour A, Keeping IM, Finnerty JP. Association between ischaemic heart disease and interstitial lung disease: a case-control study. *Respir Med.* 2009;103(4):503-507. doi:10.1016/j.rmed.2009.01.004
134. Saad N, Camus P, Suissa S, Ernst P. Statins and the risk of interstitial lung disease: a cohort study. *Thorax.* 2013;68(4):361-364. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201823
135. Lantuejoul S, Brambilla E, Brambilla C, Devouassoux G. Statin-induced fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2002;19(3):577-580. doi:10.1183/09031936.02.00258802
136. Coward WR, Marei A, Yang A, Vasa-Nicotera MM, Chow SC. Statin-induced proinflammatory response in mitogen-activated peripheral blood mononuclear cells through the activation of caspase-1 and IL-18 secretion in monocytes. *J Immunol.* 2006;176(9):5284-5292. doi:10.4049/jimmunol.176.9.5284
137. Desai CS, Martin SS, Blumenthal RS. Non-cardiovascular effects associated with statins. *BMJ.* 2014;349:g3743. Published 2014 Jul 17. doi:10.1136/bmj.g3743
138. Hockwin O, Evans M, Roberts SA, Stoll RE. Post-mortem biochemistry of beagle dog lenses after treatment with Fluvastatin (Sandoz) for 2 years at different dose levels. *Lens Eye Toxic Res.* 1990;7(3-4):563-575.
139. Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, Mansi EA, Panday V, Mansi I. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(11):1427-1434. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.4575
140. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2021-2031.

doi:10.1056/NEJMoa1600176

141. Laties AM, Shear CL, Lippa EA, et al. Expanded clinical evaluation of lovastatin (EXCEL) study results. II. Assessment of the human lens after 48 weeks of treatment with lovastatin. *Am J Cardiol.* 1991;67(6):447-453. doi:10.1016/0002-9149(91)90002-3
142. Harris ML, Bron AJ, Brown NA, et al. Absence of effect of simvastatin on the progression of lens opacities in a randomised placebo controlled study. Oxford Cholesterol Study Group. *Br J Ophthalmol.* 1995;79(11):996-1002. doi:10.1136/bjo.79.11.996
143. Aijänseppä S, Kivinen P, Helkala EL, Kivelä SL, Tuomilehto J, Nissinen A. Serum cholesterol and depressive symptoms in elderly Finnish men. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17(7):629-634. doi:10.1002/gps.666
144. Fang CY, Egleston BL, Gabriel KP, et al. Depressive symptoms and serum lipid levels in young adult women. *J Behav Med.* 2013;36(2):143-152. doi:10.1007/s10865-012-94091
145. You H, Lu W, Zhao S, Hu Z, Zhang J. The relationship between statins and depression: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(11):1467-1476. doi:10.1517/14656566.2013.803067
146. Takada M, Fujimoto M, Yamazaki K, Takamoto M, Hosomi K. Association of statin use with sleep disturbances: data mining of a spontaneous reporting database and a prescription database [published correction appears in *Drug Saf.* 2014 Aug;37(8):653]. *Drug Saf.* 2014;37(6):421-431. doi:10.1007/s40264-014-0163-x
147. Broncel M, Gorzelak-Pabiś P, Sahebkar A, et al. Sleep changes following statin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled polysomnographic trials. *Arch Med Sci.* 2015;11(5):915-926. doi:10.5114/aoms.2015.54841

## 11. ŽIVOTOPIS

Rodio sam se 27. lipnja 1996. godine u Zagrebu. Osnovnu školu u Brezovici završio sam 2011. godine s odličnim uspjehom, a nakon toga sam upisao V. gimnaziju u Zagrebu koju sam završio četiri godine kasnije također s odličnim uspjehom. 2015. godine upisao sam studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, a uz školske i fakultetske obveze paralelno sam pohađao školu sviranja klasične gitare. Tijekom studiranja bio sam član Studentske sekcije za kardiologiju, a služim se engleskim i njemačkim jezikom u govoru i pismu.