Farmakogenetika rosuvastatina

Hrvoj, Janko

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:734409

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Janko Hrvoj

Farmakogenetika rosuvastatina

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Janko Hrvoj

Farmakogenetika rosuvastatina

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za bolesti metabolizma

Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb

pod vodstvom doc. dr. sc. Ivete Šimić

i predan na ocjenu

u akademskoj godini 2013./2014.

Popis i objašnjenje kratica

ABC engl. ATP-binding cassette

ACE engl. angiotensin converting enzyme

AUC engl. area under the curve

CIMT engl. carotid intima-media thickness

C_{max} maksimalna koncetracija koju lijek postiže u krvi nakon primjene jedne doze

CPIC engl. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

CRP C-reaktivni protein

EM engl. extensive metabolizer

GUK glukoza u krvi

GST glutation S-transferaze

h sat

HAART engl. highly active antiretroviral therapy

HDL engl. high-density lipoprotein

HMG – CoA engl. 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A

ICAM – 1 engl. Intercellular Adhesion Molecule 1

JUPITER engl. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial

KKS kompletna krvna slika

LDL engl. low-density lipoprotein

Lp(a) engl. lipoprotein(a)

METEOR engl. Measuring Effects on Intima Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin

MR engl. metabolic ration

mRNA engl. messenger ribonucleic acid

MSCT engl. multislice computed tomography

NAT 2 N - acetiltransferaza 2

NO dušikov(II) oksid

PAI – 1 engl. plasminogen activator inhibitor-1

PCR engl. polymerase chain reaction

PDGF engl. platelet-derived growth factor

Pgp engl. permeability glycoprotein

PM engl. poor metabolizer

RH Republika Hrvatska

SLC engl. solute carrier

SNP engl. single-nucleotide polymorphism

TPMT tiopurin - metil - transferaza

UGT1A1 UDP - glukoroniziltransferaza

UM engl. ultra-extensive metabolizer

VCAM – 1 engl. vascular cell adhesion molecule 1

VLDL engl. very-low-density lipoprotein

1. Sažetak

Farmakogenetika rosuvastatina

Janko Hrvoj

Ateroskleroza je bolest u podlozi većine kardiovaskularnih bolesti. Posljedica je brojnih čimbenika, a jedan od glavnih je dislipidemija, koji dovode do oštećenja i promjena funkcije endotela arterija. Liječenjem se nastoji usporiti progresija ili postići regresija bolesti i u tome su danas najuspješniji statini. Statini su inhibitori HMG-CoA reduktaze, enzima koji je limitirajući korak u sintezi kolesterola. Smanjenom sintezom kolesterola u hepatocitima, utječu na koncentracije lipida u krvi, snižavaju razine LDL-a i triglicerida, a povisuju razine HDL-a. Lijekovi su koji se dobro toleriraju i imaju rijetke nuspojave. Nuspojave su posljedica djelovanja lijeka u mišičnim stanicama i mogu biti u rasponu od blagih, mialgija, pa do vrlo teških, rabdomioliza. Rosuvastatin je lijek nove generacije statina, koji zbog promjena u kemijskoj strukturi, ima veću lipofilnost i jači afinitet za ciljni enzim. Farmakološka svojstva mu se razlikuju od drugih statina, ima jači učinak na razine lipida u krvi i manji broj nuspojava, dokazano kroz brojne kliničke studije. Farmakogenetika je znanstvena disciplina koja proučava utjecaj gena na farmakološka svojstava lijeka, a polazi od toga kako su interindividualne razlike u farmakološkim svojstvima lijeka među pojedincima posljedica različitosti u genomu osoba. Povezujući određene genotipove s određenim fenotipovima omogućava prepoznavanje osoba u populaciji koje će imati različit odgovor na lijek (smanjeni učinak ili češće nuspojave). Takvim pojedincima će se temeljem smjernica moći individualno prilagoditi način uzimanja lijeka kako bi se provela uspješna farmakoterapija. Farmakogenetska istraživanja rosuvastatina utvrdila su gene koji utječu na farmakodinamiku (geni za HMG-CoA reduktazu, LDL receptor, KIF6 protein, proteine APOE, APOC1, APOC2, Lp(a) i CYP7A1) i gene koji utječu na farmakokinetiku rosuvastatina (geni za SLCO1B1, ABCG2, CYP2C9 i CYP2C19). Osobe s polimorfizmom Rs2231142 na genu ABCG2 imaju rizik od viših koncentracija rosuvastatina u krvi od ostatka populacije i veću vjerojatnost pojave težih nuspojava.

Ključne riječi: ateroskleroza, rosuvastatin, statini, farmakogenetika

2. Summary

The pharmacogenetics of rosuvastatin

Janko Hrvoj

Atherosclerosis is a disease in the main of the most cardiovascular disease. It is a result of many factors, one of the major is dyslipidemia, which leading to damages and changes in arterial endothelial function. Treatment aims are to slow the progression or to regression of the disease. The most successful treatment to achieve this are statins. Statins are inhibitors of HMG-CoA reductase, the enzyme which is the limiting step in cholesterol synthesis. Reducing cholesterol synthesis in hepatocytes, they are affecting on lipids in blood plasma, lowering levels of LDL and triglyceride and increasing HDL levels. They are the drugs that are well tolerated and side effects are rare. Side effects are a consequence of drug activity in muscle cells and they can range from mild, myalgia, to the very serious, rhabdomyolysis. Rosuvastatin is a statin drug of a new generation. It has a higher lipophilicity and stronger affinity for the target enzyme. Pharmacological properties are different from other statins, it has a stronger effect on blood lipid levels and less side effects. This has been proved by numerous clinical studies. Pharmacogenetics is a scientific discipline that studies the influence of genes on the pharmacological properties of the drug. It bases on that interindividual differences in pharmacological properties are result of the genome diversity of people. By linking specific genotypes with specific phenotypes, it allows identification persons in the population that will have a different response to the drug (reduced effect or frequent side effects). Terapy of this individuals will be based on the guidelines, which will customize the way of taking the drug to conduct an effective pharmacotherapy. Pharmacogenetic study of rosuvastatin determine the genes that affect on the pharmacodynamics (genes for HMG-CoA reductase, the LDL receptor, KIF6 protein, APOE, APOC1, APOC2, Lp (a) and CYP7A1) and genes that affect on the pharmacokinetics of rosuvastatin (SLCO1B1, ABCG2, CYP2C9 and CYP2C19 genes). People with polymorphism Rs2231142 of the ABCG2 gene have a risk of higher concentrations of rosuvastatin in the blood than the general population and a higher chance of severe side effects.

Keywords: atherosclerosis, rosuvastatin, statins, pharmacogenetics

Popis i objašnjenje kratica

1. Sažetak
2. Summary
3. Uvod 1
4. Ateroskleroza 2
5. Rosuvastatin 6
    5.1. Farmakodinamička svojstva 6
    5.2. Farmakokinetička svojstva 7
    5.3. Kliničke studije 8
        5.3.1. JUPITER 8
        5.3.2. METEOR 9
    5.4. Nuspojave 11
    5.5. Terapijska učinkovitost 12
    5.6. Terapijske indikacije 13
6. Statini 14
7. Farmakogenetika 17
8. Farmakogenetika rosuvastatina 21
    8.1. Geni s utjecajem na farmakodinamiku rosuvastatina 21
    8.2. Geni s utjecajem na farmakokonetiku rosuvastatina 24
        8.2.1. Klinička studija 26
9. Zaključak 27
10. Zahvale 28
11. Literatura 29
12. Životopis 34

3. Uvod

Kronične nezarazne bolesti vodeći su javno zdravstveni problem u razvijenim zemljama svijeta. Kardiovaskularne bolesti među njima zauzimaju prvo mjesto i u fokusu su većine zdravstvenih sustava razvijenih zemalja. Liječenje i rehabilitacija osoba oboljelih od kardiovaskularnih bolesti predstavlja veliko opterećenje za zdravstvene sustave, ali i društvo u cjelini, pa se oni okreću prema prevenciji tih bolesti. Bolest je uvijek posljedica interakcije nasljednih i okolišnih čimbenika, stoga su i u slučaju kardiovaskularnih bolesti to polazišne točke preventivnih mjera. Okolišni rizični čimbenici kardiovaskularnih bolesti posljedica su suvremenog načina života i vrlo teško je na njih utjecati, smanjiti ih. Zadatak medicine je pronaći zaštitni čimbenik koji će osobama pod rizikom smanjiti vjerojatnost oboljevanja od kardiovaskualrnih bolesti. Velik zadatak, jer potrebno je prepoznati rizičnu populaciju i pronaći tvar koja svojim karakteristikama ispunjava uvjete zaštitnog čimbenika. Zaštitni čimbenik mora biti lako dostupan svim rizičnim osoba, u svih osoba smanjiti vjerojatnost oboljevanja, imati minimalne negativne učinke i prihvatljive troškove za zdravstveni sustav. Rosuvastatin je nova generacija statina koja učinkovito liječi poremećaje lipida (jedan od glavnih rizičnih čimbenika), a ima i druge pleomorfne učinke za koje se smatra da smanjuju rizik oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti. Rosuvastatin je zbog tih osobina potencijalni zaštitni čimbenik od kardiovaskularnih bolesti i cilj ovog rada je razmotriti njegova farmakološka svojstva u tome kontekstu. Farmakogenetika je relativno nova znanstvena disciplina čije spoznaje doprinose većoj učinkovitosti i sigurnosti farmakoterapije. Farmakogenetskim metodama moguće je prepoznati interindividualne razlike u populaciji koje utječu na učinkovitost i sigurnost primjene lijeka, ali i osobe koje zbog svojih genetskih osobina imaju predispoziciju za razvoj bolesti. Farmakogenetska istraživanja rosuvastatina mogući su put prema otkriću učinkovite mjere prevencije kardiovaskularnih bolesti. Ateroskleroza je osnovni proces u patofiziologiji većine kardiovaskularnih bolesti, a učinkovita preventivna mjera je ona koja zaustavlja patofiziološki proces, pa ovaj rad započinjem pregledom karakteristika ove bolesti.

4. Ateroskleroza

Ateroskleroza je bolest u kojoj dolazi do oštećenja stijenke arterija. Oštećenje je izazvano sustavnim upalnim i fibroproliferativnim promjenama u kojima sudjeluju stanice stijenke krvnih žila (endotelne i glatko mišićne stanice), leukociti (monociti i limfociti T) i trombociti. Ateroskleroza zahvaća velike i srednje velike arterije, a najvažnije kliničke manifestacije su tri skupine bolesti: 1. koronarna bolest srca (najčešće infarkt miokarda), 2. cerebrovaskularne bolesti (najčešće ishemijski moždani udar) i 3. opstrukcije perifernih krvnih žila koje se najčešće prezentiraju u obliku klaudikacija ili gangrene (Reiner 2008).

Epidemiološki podaci za aterosklerozu ne postoje, već se bolest prati epidemiologijom najčešćih kliničkih manifestacija. U 2009. godini u RH na prvom je mjestu među 10 vodećih uzroka smrti ishemijska bolest srca. U istoj godini u RH je svaka druga osoba umrla od cirkulacijskih bolesti koje su uglavnom uzrokovane aterosklerozom. Iz ovih podataka je vidljivo kako ateroskleroza predstavlja veliki javnozdravstveni problem. U razvijenim zemljama se posljednjih godina bilježi pad stope smrtnosti od cirkulacijskih bolesti i to je u najvećoj mjeri rezultat uspješnih preventivnih mjera koje uključuju: prestanak pušenja, regulaciju povišenog krvnog tlaka, povećanih količina masnoća u krvi i šećerne bolesti (Reiner 2012).

Patofiziološki proces ateroskleroze započinje oštećenjem ili promjenom funkcije endotelnih stanica. Čimbenike tih promjena, odnosno etiološke čimbenike ateroskleroze, možemo podijeliti u 3 osnovne grupe: 1. kemijski – hiperkolesterolemija (povećana količina LDL-a u krvi), homocisteinemija, pušenje; 2. mehanički - najčešće hipertenzija i 3. infektivni (potencijalno Chlamdia pneumoniae, Helicobacter pylori). Aktivacija endotelnih stanica najčešći je uzrok kojim započinje patofiziološki proces, a u slučaju hiperkolesterolemije do nje dolazi zbog povećane količine slobodnih radikala u endotelnim stanicama koji nastaju djelovanjem LDL-a. Hiperkolesterolemija dovodi i do povećane izmjene s lipidima membrana endotelnih stanica, pa se promjenom sastava lipida membrane, mijenja i viskoznost membrana, a time i njihova funkcija. Aktivirane endotelne stanice pojačano luče upalne posrednike i na membrani povećavaju količinu adhezijskih molekula, najčešće

VCAM-1, ICAM-1 i E selektine. Monociti i limfociti se posredstvom tih molekula vežu za endotel i migriraju u subendotelni prostor. U subendotelnom prostoru se nalaze i molekule LDL-a u izmjenjenom obliku – oksidirani LDL, jer više nisu zaštićene antioksidacijskim čimbenicima iz krvi. Oksidirani LDL ima promjenjenu funkciju: smanjuje sintezu NO (mehanizam kojim djeluje i arterijska hipertenzija), veliki afinitet za „receptore čistače“ makrofaga (nastaju iz monocita) i fagocitiran aktivira makrofage koji počinju lučiti različite citokine. Smanjena količina NO djeluje na endotelne stanice, i mijenja njihovu funkciju (luče vazokonstrikcijske čimbenike). HDL za razliku od LDL-a, koji je rizični čimbenik, ima zaštitnu funkciju: protuoksidacijskim djelovanjem, uklanjanjem kolesterola iz lipidima pretrpanih stanica i inhibicijom LDL-om potaknute aktivacije glatko mišićnih stanica. HDL je iz tih razloga važan čimbenik u sprječavanju razvoja ateroskleroze. Sljedeći korak u procesu ateroskleroze je migracija i proliferacija glatkomišićnih stanica iz tunike medije arterije u intimu pod utjecajem čimbenika rasta (najvažniji PDGF), LDL-a i hormona. Čimbenike rasta luče aktivirani makrofazi, endotelne stanice i trombociti. Trombociti se nakupljanju na mjestu oštećenja endotela jer su izloženi trombogenom izvanstaničnom matriksu bazalne membrane i aktivirane endotelne stanice luče PAI-1 što smanjuje fibrinolitičku aktivnost endotela. Glatkomišićne stanice jednako kao i makrofazi akumuliraju lipide i postaju pjenaste stanice (stanice u kojima se nagomilao kolesterol iz LDL čestica). Nakupina pjenastih stanica naziva se „masna pruga“ i rana je faza u procesu ateroskleroze, reverzibilna ukoliko prestane djelovanje čimbenika oštećenja, odnosno ako se uspostavi normalna funkcija endotela. Pojedine pjenaste stanice propadaju apoptozom što dovodi do povećanja količine lipida, čimbenika upale i rasta u izvanstaničnom prostoru. Glatko mišićne stanice sintetiziraju izvanstanični matriks (kolagen, proteoglukani, elastin), a lipidi se nakupljaju u kašastu tvorbu i počinje se formirati patološka promjena specifična za aterosklerozu, aterom ili plak (Reiner 2008).

Aterom, promjena karakteristična za uznapredovalu aterosklerozu, u središtu ima meku kašastu nakupinu lipida, rubno okruženu makrofazima i drugim upalnim stanicama, a prema lumenu krvne žile prekrivena je „kapom“ koja se sastoji od izvanstaničnog matriksa i aktiviranih glatko mišićnih stanica. S obzirom na sastav, aterome dijelimo na: 1. nestabilne – velika količina lipida, tanka vezivna kapa i 2. stabilne – velika količina veziva. Sastav ateroma i veličina su čimbenici koji određuje

vjerojatnost kliničke manifestacije ateroskleroze, a danas se zna i kako sastav pri tome ima znatno veći utjecaj. Nestabilni plakovi, tanke fibrozne kape, lakše pucaju jer su manje otporni na mehaničke pritiske i fibrozna kapa se brže razgradi djelovanjem enzima (elastaza, kolagenaza) makrofaga. Kliničke manifestacije nastaju kao posljedica: 1. suženja lumena – aterom raste intraluminalno u arteriji i dovodi do ishemije tkiva koji arterija opskrbljuje i 2. pucanja ateroma. Pucanje ateroma može dovesti do aneurizmatskih promjena krvnih žila, stvaranja tromba (oslobađaju se trombogeni čimbenici koji dovode do nastanka ugruška u krvnoj žili) i embolusa (otkidanjem dijela ugruška). Ovim mehanizmom objašnjavaju se promjenje koje nastaju u patofiziologiji angine pektoris, infarkta miokarda i cebrovaskularnog inzulta. Mali nestabilni aterom često dovodi do život opasnih promjena za razliku od velikog ateroma koji značajno sužava krvnu žilu, ima izražene kliničke manifestacije, ali rjeđe izaziva za život opasne posljedice (Reiner 2008).

Nastanku i razvoju ateroskelore doprinose brojni čimbenici rizika čije je poznavanje važno jer se učinci pojedinih čimbenika ne samo zbrajaju već umnažaju, što značajno povećava brzinu napredovanja bolesti kod osoba izloženih tim čimbenicima. Dislipidemija označava poremećenu koncentraciju lipida u krvi i brojnim studijama je dokazana pozitivna korelacija između povišene koncentracije LDL-a i ateroskleroze (dokaz da je povišeni LDL rizični čimbenik), a negativna korelacija između visokih vrijednosti HDL-a i ateroskleroze (povišeni HDL zaštitni čimbenik). U skupinu najvažniji čimbenika rizika, uz dislipidemiju, spadaju i arterijska hipertenzija (mehaničko oštećenje endotela), pušenje cigareta (kemijsko oštećenje endotela i snižava koncentraciju HDL-a) i šećerna bolest. U pacijenta oboljelih od šećerne bolesti dokazano postoji povećana količina VLDL čestica u krvi, hipertrigliceridemija, iz kojih nastaju aterogene LDL čestice. Dugotrajna hiperglikemija brojnim mehanizmima ostvaruje aterogeno djelovanje, a među njima treba izdvojiti pojačanu oksidaciju LDL-a, inhibiciju umnažanja endotelnih stanica i neenzimsku glukolizaciju kolagena (takav promjenjeni kolagen ima jako trombogeno djelovanje i snažno veže LDL). U čimbenike rizika spadaju još muški spol (estrogen u žena povećava koncentraciju HDL-a, a smanjuje LDL i Lp(a)), rana menopauza, smanjena tjelesna aktivnost, psihosocijalni čimbenici, pretilost, bolesti bubrega, imunoreakcije, povećana koncentracija hocisteina u krvi, povećani fibrinogen u plazmi i naslijeđe (Reiner 2008).

Klasični dijagnostički postupak kojim se dokazuje ateroskleroza je angiografija, radiološki postupak kojim se uz pomoć kontrasta vizualizira suženje lumena arterije. Nedostatak metode je nemogućnost određivanja sastava ateroma (važan čimbenik u prognozi razvoja bolesti) i nemogućnost vizualizacije ateroma koji rastu ekstraluminarno (ne sužavaju značajno arteriju, a imaju veliki rizik za razvoj komplikacija). Na pojedinim lokalizacija se pomoću ultrazvuka može mjerenjem brzina protoka i debljina intime i medije procjeniti stupanj ateroskleroza. MSCT je metoda kojom se danas može odrediti stupanj stenoze, veličina ateroma i njegov sastav, parametre važne za određivanje prognoze bolesti i komplikacija, odnosno odgovarajuće terapijske mjere (Reiner 2008).

Prevencija ateroskleroze je danas glavni terapijski pristup ovoj bolesti. Primarna prevencija podrazumjeva uklanjanje ili smanjenje izloženosti čimbenicima rizika prije nego što je započne proces ateroskleroze i najbolji je oblik prevencije. Sekundarna prevencija znači sprječavanje daljnjeg razvoja bolesti i komplikacija u pacijenata koji već imaju simptome ili znakove ateroskleroze. Sekundarna prevencija je ono što smatramo liječenjem ateroskleroze u žem smislu. Ono je ograničeno samo na ranu fazu ateroskleroze, kada se nastoji ostvariti regresija aterosklerotskih promjena odnosno usporiti progresija. Takav učinak na aterosklerozu dokazan je za statine, dijelom i za inhibitore kalcija i ACE inhibitore. Rane promjene, masne pruge, mogu potpuno regredirati, ali uznapredovali oblici, ateromi, koji u svojoj strukturi sadrže vezivo ne mogu. Statinima se u takvim promjenama smanjuje količina lipida, time se smanjuje njegova veličina, ali i mijenja sastav (povećava udio veziva), pa nestabilni plak prelazi u stabilni. U uznapredovalim oblicima ne postoji učinkovita terapija, već je liječenje usmjereno na liječenje komplikacija bolesti (Reiner 2008).

5. Rosuvastatin

Rosuvastatin je lijek nove generacije statina, inhibitora HMG-CoA reduktaze, koji pokazuje neke specifične famakodinamičke i farmakokinetičke karakteristike. Statini su najvažnija skupina lijekova koja spušta razinu lipida u krvi (poboljšavaju funkciju endotela i povećavaju stabilnost aterosklerotskog plaka), smanjuje upalnu i trombogenu aktivnost u stijenci arterija (Durrington 2007). Statine dijelimo prema podrijetlu u dvije skupine: 1. dobiveni fermentacijom (simvastatin, lovastatin, pravastatin) i 2. dobiveni kemijskom sintezom (atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, pitavastatin). Lovastatin je jedini prirodni statin, dok su simvastatin i pravastatin polusintetski oblici, dobiveni kemijskom modifikacijom. Kemijsku strukturu statina možemo podjeliti na 3 dijela: 1. strukturni analog supstrata ciljnog enzima, 2. struktura hidrofobnog prstena (određuje vezanje na ciljni enzim) i 3. funkcionalne grupe na prstenu (određuju lipofilnost lijeka). Danas se statini dijele prema lipofilnosti u dvije grupe: 1. hidrofilni (rosuvastatin i pravastatin) i 2. lipofilni (svi ostali). Lipofilnost određuje brojna farmakokinetička svojstva lijeka (Nigović et al. 2007). Rosuvastatin je sintetički derivat heptenske kiseline s dodanom metan–sulfonamid grupom, koja određuje njegovu nisku lipofilnost i povećani afinitet za ciljni enzim (Luvai et al 2012).

5.1. Farmakodinamička svojstva

Rosuvastatin je selektivni kompetitivni reverzibilni inhibitor HMG-CoA reduktaze. Ova reduktaza je limitirajući korak u sintezi kolesterola, njezinom blokadom smanjuje se pretvorba mevalonske kiseline u kolesterol. Najveće količine kolesterola sintetiziraju se u hepatocitima (stanicama jetre) i to je glavno mjesto djelovanja rosuvastatina (Luvai et al. 2001). Rosuvastatin je lijek hidrofilne strukture stoga u stanice može ući samo aktivnim transportom posredstvom transportera organskih aniona, proteina OATP-1B1. Ovaj protein je izražen u velikoj količina na bazolateralnoj strani hepatocita, na drugim stanicama u puno manjoj količini, pa se rosuvastatin nakuplja u hepatocitima, dok se izvan njih, u drugim tkivima nalazi u niskim koncentracijama (McTaggart et al 2001). Smanjenom sintezom kolesterola u hepatocitima, smanjuje se količina kolesterola u njima i stanice na to reagiraju

povećanim brojem LDL receptora na membrani. Povećava se unos kolesterola posredstvom receptora u hepatocite, a smanjuje koncentracija LDL kolesterola u krvi (Istvan 2001). Rosuvastatin, u usporedbi sa drugim statinima, smanjuje i sintezu ApoB u hepatocitima što rezultira smanjenjem VLDL kolesterola i triglicerida u krvi, veće smanjenje kod viših razina triglicerida u krvi (Davidson et al. 2001). Rosuvastatin osim učinka na koncentraciju lipoproteina u krvi pokazuje i druge učinke: poboljšava funkciju endotela (smanjujući koncentraciju slobodnih radikala i povećavajući sintezu NO), protuupalne, antioksidacijske i antitrombotičke učinke (Grosser et al. 2004).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Rosuvastatin se uzima oralno, neovisno o obroku i dijelu dana, jer je dokazano da je njegov učinak neovisan o tim čimbenicima (White 2000). Bioraspoloživost nakon oralnog uzimanja iznosi 20 % i maksimalna koncentracija u plazmi se nakon uzimanja jedne doze postiže nakon 5 sati. 90 % rosuvastatina u plazmi se nalazi u vezanom obliku za albumine. Zbog niske topljivosti u lipidima, slabo prolazi kroz stanične membrane pasivnom dizufijom, stoga slabo prodire u stanice (tkiva), osim hepatocita, u kojima se nakuplja putem aktivnog transporta (Luvai et al. 2012)

Studijama na ljudskim hepatocitima istraživana je biotransformacija rosuvastanina. Utvrđeno je da samo 10% lijeka prolazi biotransformaciju i to putem citokrom enzima. CYP2C9 je glavni izoenzim koji metaboliza rosuvastatin, u manjoj mjeri uključen je i CYP2C19, dok je metabolizam putem CYP2D6 (sudjeluje u metabolimu brojnih lijekova) zanemariv . Glavni metabolit rosuvastatina je N-desmetil, aktivan metabolit, ali značajno slabijeg učinka na reduktazu od rosuvastatina (Martin et al. 2003).

Rosuvastatin se uglavnom izlučuje putem fecesa (90%), a manjim dijelom putem urina (10%). 72% apsorbiranog rosuvastatina izlučuje se putem žuči, a 28% putem bubrega. Poluvijek eliminacije iznosi 19 sati i najduži je među svim statinima (Martin et al. 2003).

5.3. Kliničke studije

Rosuvastatin je ispitivan u brojnim kliničkim studijama čiji je cilj bio utvrditi i usporediti njegove učinke i karakteristike sa drugim statinima ili placebom u različitim kliničkim uvjetima. Glavne terapijske indikacije rosuvastatina su hiperkolesterolemija i prevencija kardiovaskularnih događaja. METEOR I JUPITER su studije iz kojih je vidljiva klinička djelotvornost rosuvastatina za te indikacije (Luvai et al. 2012).

5.3.1. JUPITER

Cilj istraživača u ovoj studiji je bio ispitati učinak uzimanja 20 mg rosuvastatina dnevno na rizik od prvog velikog kardiovaskularnog događaja. Velikim kardiovaskularnim događajem se smatra infarkt miokarda, moždani udar i smrt uzrokovana kardiovaskularnom bolešću. JUPITER studija je bila randomizirana, duplo slijepa, plecebom kontrolirana, multicentrička studija, provodena u 26 zemalja, na 1315 mjestu. Uključeno je bilo 17 802 ljudi, od čega su 38,2% bile žene. Studiju je financirala farmaceutska kompanija Astra – Zeneca koja je sudjelovala i u nadzoru mjesta na kojima se studija provodila i skupljala je podatke, ali nije imala pristup analizi podataka i konačnim rezulatima prije njihove publikacije. Kriteriji uključivanja osoba su bili sljedeći: 1. muškarci 50 godina ili stariji i žene 60 godina ili starije; 2. negativna osobna anamneza na kardiovaskularne bolesti; 3. na inicijalnom pregledu LDL kolesterol niži od 3.4 mmmol/l i C – reaktivni protein viši od 2 mg/l; 4. ispitanici spremni sudjelovati u dugotrajnom istraživanju (informirani pristanak) i 5. razina triglicerida niža od 5.6 mmol/l. Istraživači su odredili brojne čimbenike isključivanja osoba iz istraživanja: korištenje hipolipemičke terapije, korištenje hormonskog nadomjesnog liječenja, jetrena disfunkcija, visoke vrijednosti kreatin kinaze, slabija bubrežna funkcija, šećerna bolest, nekontrolirana hipertenzija, rak otkriven unazad 5 godina, neliječeni hipotireoidizam, konzumacija alkohola i droga, kronična upalna stanja i imunosupresivna terapija. Ispitanici koji su ispunili kriterije bili su podjeljeni metodom randomizacije u dvije skupine. Rosuvastatin skupina je svaki dan uzimala 1 tabletu koja je sadržavala 20 mg rosuvastatina, dok je kontrolna grupa uzimala odgovarajući placebo. Ispitanici su redovito praćeni nakon radomizacije u unaprijed određenim intervalima. Pregledi praćenja uključivali su: laboratorijske pretrage (određivanje lipida u krvi, C-reaktivnog proteina, procjenu jetrene i bubrežne funkcije,

GUK i HbA1c), brojenje tableta i anamnestičku procjenu ishoda i potencijalnih nuspojava. Primarni ishod koji se pratio bila je pojava prvog velikog kardiovaskularnog događaja (infarkt miokarda koji nije izazvao smrt, moždani udar koji nije izazvao smrt, hospitalizacija zbog nestabilne angine, arterijske revaskularizacijske procedure i potvrđena smrt zbog kardiovaskularne bolesti) (Ridker et al. 2008).

Retrospektivno je utvrđeno da je prosječna vrijednost LDL-a u obje grupe bila 2.8 mmol/l, prosječna vrijednost HDL-a 1.3 mmol/l i triglicerida 1.3 mmol/L. U rosuvastatin skupini prosječna vrijednost C-reaktivnog proteina je bila 4.2 mg /l, a 4.3 mg/l u kontrolnoj. Studija je prekinuta nakon prosječnog praćenja u trajanju od 1.9 godina. Rosuvastatin je reducirao razinu LDL kolesterola za 50% i razinu C-reaktivnog proteina za 37%. Analizom podataka utvrđen je skoro dvostruko manji rizik od prvog kardiovaskularnog događaja u rosuvastatin skupini (0.77 na 100 osoba-godina) u odnosu na kontrolnu (1.36 na 100 osoba godina). Jednaki rezultati nađeni su i u daljnim analizama po pojedinim subgrupa. Ozbiljne nuspojave su rijetko i podjednako prijavljivane iz obje skupine (19 osoba iz rosuvastatin i 19 osoba iz kontrolne skupine su imale miopatiju). Samo jedna osoba je ima rabdomiolizu, iz skupine rosuvastatina, i bila je riječ o 90-godišnjem pacijentu s brojnim komorbiditetima (gripa, pneumonija i traumom inducirana miopatija). Između dvije skupine nije bilo značajne razlike u prijavi mišićne boli, bolesti hematološkog i gastrointestinalnog sustava, bolesti jetre i bubrega ili novodijagnosticiranih karcinoma, ali u obzir treba uzeti trajanje studije koje je bilo kratko (samo 2 godine). Jedina nuspojava koja je bila češće prijavljivana u rosuvastatin skupini je šećerna bolest, otkrivena pregledom liječnika (Ridker et al. 2008)

Ova studija je pokazala da svakodnevno uzimanje rosuvastatina u malim dozama utječe na koncentracije lipida u krvi, u zdravoj populaciji značajno smanjuje rizik od velikog kardiovaskularnog događaja i pri tome ima mali broj ozbiljnih nuspojava (Ridker et al. 2008).

5.3.2. METEOR

Ovom studijom ispitao se utjecaj rosuvastatina na debljinu sloja intime i medije karotide (CIMT) kroz dvije godine u pojedinaca srednjih godina niskog

kardiovaskularnog rizika sa subkliničkom aterosklerozom. Studija je bila multicentričko, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano istraživanje. U studiju su bila uključena 984 ispitanika, metodom randomizacije (u omjeru 5:2 kako bi se dobili statistički značajni rezultati) podijeljeni u dvije grupe: rosuvastatin skupina (624 ispitanika) i kontrolna skupina (252 ispitanika). Rosuvastatin skupina je kroz dvije godine svakodnevno uzimala 40 mg, a kontrolna skupina svakodnevno odgovarajući placebo. Kriteriji uključivanja u studiju su bili sljedeći: 1. muškarac u dobi između 45 i 70 godina ili žena između 55 i 70 godina; 2. LDL kolesterol na inicijalnom pregledu između 3.1 i 4.9 mmol/l za ispitanike kojima su samo godine rizični čimbenik za koronarnu bolest srca, između 3.1 i 4.1 mmol/l za ispitanike koji imaju 2 ili više rizična čimbenika ili ukupni kardiovaskularni rizik manji od 10%; 3. HDL kolesterol manji ili jednak od 1.6 mmol/l; 4. trigliceride niže od 5.7mmol/l i 5. CIMT između 1.2 i 3.5 mm na dva ultrazvučna pregleda. Kriteriji isključenja su bili: revaskularizacijska procedura u anamnezi, 10 godišnji ukupni kardiovaskularni rizik viši od 10%, šećerna bolest, nekontrolirana hipertenzija, uzimanje hipolipemičke terapije u zadnjih godinu dana, simpomatska koronarna bolest srca, periferna aterosklerotska bolest, obiteljska hiperkolesterolemija i vrijednosti kreatinina u krvi više od 2mg/dl. Ispitanici su praćeni kroz dvije godine, između kolovoza 2002. i ožujka 2004. godine. Praćenje je uključivalo ultrazvučni pregled karotida, laboratorijske testove (razinu lipida i lipoproteina u krvi, jetrene testove, procjenu bubrežne funkcije, koncentraciju kreatinin kinaze u krvi, KKS, elektrolite i analizu urina), bilježenje nuspojava i praćenje sigurnosti lijeka. Primarni ishod koji se pratio kroz dvije godine je bila promjena debljine intime – medije na karotidama (CIMT) (Crouse at al. 2007).

Retrospektivom analizom utvrđeno je kako su osnovne karakteristike ispitanika bile dobro ujednačene između pojedinih skupina. Razine ukupnog kolesterola, triglicerida i HDL kolesterola na početku istraživanja su bile slične između skupina, a prosječna vrijednost LDL kolesterola je bila 4 mmol/l u rosuvastatin skupini i 3,99 mmol/l u kontrolnoj. Rezultati studije mogu se analizirati kroz tri aspekta: učinak na razine lipida u krvi, učinak na CIMT i sigurnost lijeka. Rezultati su pokazali da je terapija rosuvastatinom snizila razinu ukupnog kolesterola u krvi za 34%, LDL kolesterola za 49% i triglicerida za 16%, a razinu HDL kolesterola povisila 8% u odnosu na kontrolnu skupinu. Rosuvastatin je pokazao značajno djelovanje na vrijednosti CIMT, zabilježeno je usporenje progresije, ali nije uočena regresija. U

placebo grupi došlo je do značajne progresije bolesti u odnosu na rosuvastatin grupu. Pojava nuspojava je praćena u obje skupine i frekvencija pojavnosti je bila slična. Najčešće je bila prijavljivana mialgija (bolovi u mišićima), a ozbiljne nuspojave su bile rijetke, nešto češće u rosuvastatin skupini. Tijekom studije umrla je jedna osoba u rosuvastatin skupini, 64 godišnji muškarac. On je tijekom studije prijavljivao parastezije, vizualne smetnje, sljepoću, što se nije moglo povezati s učincima rosuvastatina. Umro je 2 mjeseca nakon uzimanja posljedne doze rosuvastatina i kao uzrok smrti utvrđena je Creutzfeldt-Jakobova bolest, stoga istraživači smrt ne dovode u vezu sa terapijom. Ispitanici ni u jednom slučaju nisu prijavili simptome i nisu nađeni znakovi hepatisa, rabdomiolize ili zatajivanja bubrega (Crouse et al. 2007).

Studija je dokazala da rosuvastatin djeluje na koncentracije lipida u krvi, u skladu s ostalim studijama koje su napravljenje o rosuvastatinu. Osim učinka na lipide, dokazano je da rosuvastatin značajno usporava brzinu progresije ateroskleroze, ali svojim djelovanjem nije doveo do regresije bolesti. Rosuvastatin može djelovati na rane aterosklerotske promjene stijenke arterija i usporiti progresiju bolesti. Nuspojave su rijetko prijavljivane, a glavne nuspojave koje su se pojavile, bile su blagog do umjerenog inteziteta. Najčešće prijavljivana nuspojava u ovoj studiji je mialgija (Crouse et al. 2007).

5.4. Nuspojave

Rosuvastatin je lijek koji ima rijetke i blage nuspojave. Učestalost nuspojava je usporediva s učestalošću nuspojava drugih statina, pri čemu je najčešće prijavljivana nuspojava mialgija (bolovi u mišićima). Rizik pojave mialgije ovisi o dozi, vjerojatnost pojave veća je pri primjeni većih količina lijeka i ne postoji razlika u učestalosti s obzirom na spol. Primjena rosuvastatina povezana je s rizikom za oštećenje jetrene funkcije, a rizik je ovisan o dozi i rosuvastatin ima najmanji rizik za oštećenje među statinima. Osim ranije spomenutih, u rijetke nuspojave ubrajaju se katarakta, rak jednjaka i akutno zatajenje bubrega. Rosuvastatin povećava rizik od pojave šećerne bolesti. Teška nuspojava, rabdomioliza, opisana je samo u pacijenata kod kojih je došlo do interakcije s drugim lijekovima, pa su imali visoke koncentracije lijeka u plazmi. Rosuvastatin rijetko stupa u interakciju s drugim lijekovima, ali postoji nekoliko lijekova koji utječu na njegovu koncentraciju u krvi. Koncentraciju rosuvastatina u krvi povećavaju lijekovi koji se vežu na OATP-1B1, a to su:

gemfibrozil, inhibitori proteaza (ritonavir, liponavir) i ciklosporin. Antacidi i eritromicin su lijekovi koji smanjuju koncentraciju rosuvastatina u krvi. Niska koncentracija lijeka je odgovorna za slabije terapijske učinke, a visoke koncentracije povećavaju rizik od nuspojava (Luvai etal. 2012).

5.5. Terapijska učinkovitost

Rosuvastatin primjenjen u dozi od 10-20 mg dnevno izaziva smanjenje LDL kolesterola za 45-55% i najučinkovitiji je između svih statina trenutačno dostupnih na tržištu. U jednakoj dozi atorvastatin izaziva smanjenje LDL kolesterola za 35-45%, simvastatin za 25-35%, a pravastatin i lovastatin manje od 25%. U dozi od 40 do 80 mg dnevno rosuvastatin snižava razinu LDL kolesterola za 60 do 65%. Osim najvećeg učinka na LDL kolesterol, rosuvastatin značajno snižava trigliceride i povećava razinu HDL-a u krvi. Većina ovih učinaka na lipide, koji se mogu pratiti lipidogramom, zabilježena je već pri dozi od 10 mg rosuvastatina dnevno (Jones et al. 2003).

Manja studija razmatrala je intermitentnu terapiju s rosuvastatinom. Rosuvastatin se uzimao dvaputa tjedno, a s ciljem smanjena troškova liječenja, smanjenja broja nuspojava i povećanja suradljivosti pacijenta u uzimanju terapije. Dokazano je kako i u intermitetnom načinu primjene, rosuvastatin djeluje na koncentracije lipida (smanjuje LDL i trigliceride, a povećava HDL) (Gadarla et al. 2008). Rosuvastatin pored učinka na razine lipida ima i važno djelovanje na kardiovaskularni rizik, ali ovom studijom nije dokazano da takav alternativni način primjene lijeka ostvaruje i taj učinak (Luvai et al. 2012).

Monoterapijom rosuvastatinom ne uspijevaju se postići željeni ciljevi u liječenju pacijenata s vrlo teškim dislipidemija, stoga takvi pacijenti zahtjevaju kombiniranu terapiju sa više hipolipemika. Rosuvastatin se može u terapiji kombinirati sa fenobričnom kiselinom, ezetimibob i ribljim uljem. Jedna studija je ispitala učinkovitost kombinirane terapije rosuvastina i fenobrične kiseline i dokazala da takva terapija značajno spušta razine triglicerida u krvi, a povisuje razine HDL kolesterola. Kombiniranu terapiju pacijenti su tolerirali kao i pojedinačno uzimanje lijeka, nuspojave su bile jednake učestalosti, a učinak značajno veći nego što se postigao s monoterapijom rosuvastatinom (Jones et al. 2009). Kombinacija rosuvastina i

ezetimiba pokazuje jednaku vjerojatnost pojave nuspojava i terapijsku učinkovitost u liječenju teških dislipidemija (Ballantyne et al. 2007).

5.6. Terapijske indikacije

Rosuvastatin se može primjeniti u nekoliko skupina pacijenata:

1. u liječenju primarne hiperkolesterolemije (uključujući i obiteljsku hiperlipidemiju) i miješene dislipidemija;
2. u primarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti u pacijenata s niskim rizikom (dokazano kliničkom studijom, ali neki autori dovode u pitanje efikasnost lijeka u ovoj indikaciji zbog kratkog trajanja studije);
3. u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih događaja u osoba oboljelih od koronarne bolesti srca, šečerne bolesti, bolesti bubrega, srčanog zatajenja i cebrovaskularnog inzulta;
4. u liječenju dislipidemija pacijenata na HAART terapiji kada to njihova osnovna antiretroviralna terapija dopušta
5. u liječenju dislipidemija bubrežnih bolesnik i starijih osoba – zbog potentnosti rosuvastatin može biti primjenjen u malim dozama
6. pacijenata koji su pokazali intoleranciju prema drugim statinima
7. pacijenata koji imaju brojne komorbiditete, stoga i višestruke terapije (mali rizik stupanja u interakciju s drugim lijekovima) (Luvai et al. 2012).

Rosuvastatin je lijek nove generacije statina koji se svojim karakteristika izdvaja od ostalih predstavnika skupine. Rosuvastatin ima jaki učinak na razine lipida u krvi , slabo prodire u tkiva izvan jetre, stoga se dobro tolerira i ima rijetke nuspojave. Mali udio apsorbiranog rosuvastatina prolazi metabolizam putem CYP450 i razlog je rijetkih interakcija sa drugim lijekovima. Ima dugi poluvijek eliminacije, pa se uzima samo jednom dnevno, i budući da hrana nema utjecaja na apsorpciju, može se uzeti neovisno o obroku, a sve to poboljšava suradljivost pacijenata. Razvojem ove generacije statina, stvorena je kvalitetna druga linija lijeka dosadašnjoj terapiji i dobra metoda prevencije kardiovaskularnih bolesti (Luvai et al. 2012).

6. Statini

Rosuvastatin pokazuje neka farmakološka svojstva i karakteristike drugačije u odnosu na ostale dostupne statine, a koja ga približavaju svojstvima „idealnog statina“. Model idealnog statina koristi se u farmakologiji kako bi se prilikom kreiranja nove generacije lijekova, svojstva novog lijeka što više približile tim ciljevima. Idealan statin je lijek koji snažno djeluje na razine lipida u malim dozama, maksimalno djeluje na ciljnom mjestu (inhibira HMG-CoA reduktazu u jetri), a ima slabi učinak na taj enzim izvan jetre (najveće količine reduktaze izvan jetre su u skeletnim mišićima), dugi poluvijek eliminacije, nisku sistemsku raspoloživost aktivnog oblika i stupa rijetko u interakciju s malim brojem drugih lijekova (McTaggart 2003).

Kliničkim studijama dokazano je kako rosuvastatin primjenjen u jednakim dozama kao drugi statini ima značajno veći učinak na razine lipida u krvi: znatno reducira razinu LDL-a i triglicerida, a povisuje razinu HDL-a. Pojavnost nuspojava je pri tome jednaka među svim statinima (Brown et al. 2002).

Rosuvastatin zbog svoje kemijske strukture (dodane metan –sulfonamid grupe) sa HMG-CoA reduktazom ostvaruje dvije dodatne nekovaletne veze i time ima najviše veza sa ciljnim enzimom među statinima (Istvan & Deisenhofer 2001). Veći broja veza koje ostvaruje s HMG-CoA reduktazom su objašnjanje visoki afiniteta rosuvastatina za enzim. In vitro istraživanjima ispitano je kolika je najmanja koncentracija rosuvastatina potrebna za postizanje 50% inhibicije enzima i iznosi 5 nM, značajno manje nego za druge statine: atorvastatin (8nM), cerivastatin (10nM), simvastatin (11nM), fluvastatin (28nM) i pravastatin(44nM) (Holdgate et al. 2001).

Selektivnost rosuvastatina za jetru proizlazi iz njegove hidrofilne kemijske strukture. Hidrofilnost smanjuje sposobnost pasivne difuzije kroz stanične membrane, stoga rosuvastatin slabo prodire u stanice, osim u hepatocite, koji na membrani sadrže transportne proteine, pa je moguć aktivni transport u stanice. U niskim koncentracijama rosuvastatina prevladava aktivni transport, a porastom koncentracije povećava se udio koji ulazi u stanice pasivnom difuzijom (McTaggart 2003). Transportni protein odgovoran za aktivan transport rosuvastatina u jetru je organ

specifičan OATP-C protein (McTaggart et al. 2001). Vjerojatnost veće učestalosti nuspojava pri višim dozama rosuvastatina i ovisnost pojave o dozi, dokazana je studijom kojom su određivane količine rosuvastatina koje su potrebne za 50% inhibciju HMG-CoA reduktaze u hepatocitima i fibroblastima. Rosuvastatin je pokazao 1000 manju potentnost u fibloblastima i za jednak učinak u fibrostatima onom u hepatocitima (5 nM) bila je potrebna količina lijeka od 331 nM (Chapman & McTaggart 2002). Studijom na kulturi ljudskih miocita dokazano je da su hidrofilni statini (rosuvastatin i pravastatin) 50 do 1000 puta manje potentni u inhibiciji HMG-CoA reduktaze od lipofilnih statina (atorvastatin, simvastatin i cerivastatin), što objašnjava češće mišićne nuspojave u lipofilnih statina (McTaggart 2003).

Rosuvastanin zbog svoje hidrofilne građe prolazi minimalni metabolizam putem ciktokromskog enzimskog sustava. CitokromP450 su enzimi koji sudjeluju u metabolizmu brojnih ljekova, pa lijekovi koji pojačavaju ili inhibiraju njihovu funkciju često imaju interakcije s drugim lijekovima. Rosuvastatin se, za razliku od ostalih statina, minimalno metabolizira putem ovih enzima, stoga rijetko stupa u interakciju s drugim lijekovima (Martin et al. 2000). U hepatocitima se metabolizira mali dio apsorbiranog rosuvastatina i to putem CYP2C9, a još manji udio prolazi biotransformaciju putem CYP2C19 (McTaggart 2003).

Rosuvastatin nakon oralnog uzimanja pokazuje nisku sistemsku bioraspoloživost u odnosu na druge statine (osim pravastatina). Razlog niskih vrijednosti nije u slaboj apsorpciji lijeka u probavnom sustavu, već je posljedica pojačane eliminacije iz krvotoka. Hepatociti putem transportnih proteina ukljanjaju rosuvastatin aktivnim transportom iz cirkulacije i on se nakuplja u jetri. U slučaju statina ovo je poželjna osobina, jer je jetra glavno mjesto sinteze kolesterola u organizmu i ciljno mjesto djelovanja statina (HMG-CoA reduktaza). Niska sistemska bioraspoloživost se osim toga smatra prednošću jer je slabija distribucija lijeka u druga ekstrahepatična tkiva, a djelovanje na ta tkiva uzrokuje važne nuspojave. Danas dostupna literatura ne navodi nikakve dokaze postojanja različitih izoformi HMG-CoA reduktaze u jetri i izvanhepatalnih tkiva, a koje bi onda omogućile sintezu inhibitora za organ-specifičnu reduktazu (McTaggart 2003).

Rosuvastatin ima poluvijek eliminacije od 19h i ako se uspoređuje s poluvijekom eliminacije atorvastatina (14 h), cerivastatin (23 h) i poluvijekom

eliminacije od 1 do 2 h za fluvastatin, pravastatin i simvastatin, rosuvastatin ima najduži poluvijek eliminacije (Warwick et al. 2000). Dugačak poluvijek eliminacije omogućava kontinuiranu inhibiciju enzima što je važno za učinak statina. Kontinuiranom inhibicijom, koncentracije kolesterola u hepatocitima su stalno niske što je poticaj za pojačanu ekspresiju LDL receptora na membrama hepatocita. LDL se pojačano uklanja iz krvi i na taj način se postiže glavni učinak lijeka (McTaggart 2003).

7. Farmakogenetika

Farmakogenetika je znanstvena disciplina koja istražuje ulogu nasljedstva u različitim odgovorima (od izostanka terapijskog učinka do brojnih nuspojava) pojedinaca na određeni lijek. Povezujući genotipove s određenim odgovorima, cilj je prepoznati osobe u kojih će izostati učinak lijeka, odnosno osobe koje su pod velikim rizikom za pojavu teških nuspojava (Plebani 2009). Otkrića omogućuju da se terapija prilagodi svakom pacijentu i ostvare optimalni rezultati liječenja (postizanje terapijskog učinka sa što manjom dozom lijeka i manjim brojem popratnih nuspojava), ali i otvara put prema stvaranju i otkrivanju novih lijekova. Geni određuju strukturu i funkciju metaboličkih enzima, receptora i transportnih staničnih sustava, a svi ti proteini su važni u farmakodinamici i farmakokinetici lijekova. Polimorfizmi (genetičke varijacije) dovode do interindividualnih, međuetničkih i međurasnih razlika u terapijskoj učinkovitosti i toksičnosti mnogih lijekova (Božina 2008). U pacijenata koji pripadaju jugoistočno azijskoj etničkoj skupini potrebno je propisati niže doze rosuvastatina u odnosu na druge pacijenta zbog različitog metabolizma rosuvastatina i većeg rizika za pojavu teških nuspojava pri standardnim dozama (Luvai et al. 2012). Ova preporuka proizašla je iz farmakogenetskih testiranja i istraživanja.

Pojam farmakogenetike stvoren je 50-tih godina 20. stoljeća kad je uočena češća hemolitička anemija (hemoliza eritrocita) kod određenih pacijenata na terapiji antimalaricima. Proučavane su karakteristike tih pacijenata i utvrđena je njihova zajednička poveznica, manjak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze. Hemolitička anemija posljedica je nasljeđenog polimorfizma koji rezultira manjkom enzima (smanjena antioksidacijska aktivnost eritrocita) i djelovanja vanjskog čimbenika (lijeka) koji povećava oksidaciju u eritrocitima i hemolizu. Stvoren je i potvrđen koncept kako nasljeđe ima utjecaj na farmakokinetska i farmakodinamska svojstva lijeka (Kalow 2001).

Farmakodinamska svojstva lijeka određena su ciljnim mjestom djelovanja (različiti receptori, transportni proteini, enzimi), njegovom struktorom i funkcijom. Svojstva ciljnog mjesta za većinu lijekova određena su genima i vjerojatnost interindividualnih razlika ovisi o broju polimorfizama gena za određeni protein. Na

primjer, terapijska učinkovitost agonistima i blokatorima u liječenju arterijske hipertenzije pokazuje značajne interindividualne razlike. Razlike učinka objašnjavaju se postojanjem polimorfizama β_1 i β_2 adrenoceptora (Božina 2008).

Apsorpcija, raspodjela u organizmu, metabolizam i izlučivanje lijeka spadaju u farmakokinetiku, a genetski polimorfizmi mogu utjecati na regulaciju svih tih procesa. Metabolizam I. faze (oksidacijski procesi) u 86% osoba se odvija putem citrokrom (CYP) P450 porodice enzima. CYP enzim je određen jednim genom (dva alela) i danas su otkrivena 3 genetske inačice: aktivan alel, alel reducirane aktivnosti i inaktivni alel. Fenotipski, prema sposobnosti i brzini metaboliziranja lijeka, razlikujemo 4 tipa metabolizatora: 1. spori ili slabi metabolizator (PM); srednje brzi metabolizator (IM); 3. brzi metabolizator (EM) i 4. vrlo brzi metabolizator (UM). PM imaju smanjeni metabolizam zbog dva inaktivna gena i veće koncentacije lijeka u organizmu, pa pri prosječnim dozama imaju više nuspojava ili slabiji učinak ako prime prolijek. IM imaju nuspojave u manjem obujmu od PM jer imaju dva alela reducirane aktivnosti ili jedan inaktivni i drugi aktivni alel. EM pokazuje očekivani učinak i učestalost nuspojava pri prosječnim koncentracijama jer ima dva aktivna alela. UM imaju ubrzani metabolizam jer imaju više od dvije kopije aktivnih alela, pa pri primjeni prosječnih doza može izostati očekivani učinak ili u slučaju primjene prolijeka mogu češće iskusiti nuspojave. U kliničkoj praksi od CYP P450 porodice važni su CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4/5 (Božina 2013). CYP2D6 sudjeluje u metabolizmu brojnih lijekova (25%), a brojni od njih su i često propisivani: antiaritmici, antidepresivi, neuroleptici i blokatori β-adrenoceptora. Fenitoin (antikonvulzivi) i varfarin (antikoagulanti) su iz skupina lijekova koji često imaju usku terapijsku širinu, pa je brzina metabolizma važna jer određuje koncentraciju lijeka i vjerojatnost nuspojava. Metaboliziraju se putem CYP2C9. Gen CYP2C19 pokazuje različitu distribuciju sporih metabolizatora u međuetničkim skupinama. U orjentalnoj populaciji je učestalost sporih metabolizatora između 13-23% i najčešće je pronađen mutirani alel CYP 2C19*3, rjeđe CYP 2C19*2. U metabolizmu II. faze (konjugacijski procesi) sudjeluju brojni enzimi, među kojima su važniji: TPMT, UGT1A1, NAT 2 i GST. Navedeni enzimi imaju brojne polimorfizme, stoga pokazuju značajne interindividualne razlike (Božina 2013). Transportni proteini reguliraju apsorpciju, distribuciju u organizmu i eliminaciju (izlučivanje), nazivaju se i III. fazom biotransformacije. Dvije su važne superporodice transportnih proteina za koje postoje

dokazi da genetske inačice utječu na terapijsku učinkovitost i učestalost nuspojava: ABC transporteri i SLC. U porodici ABC transportera (o ATP-u ovisni transporteri) najbolje je istražen polimornim genom ABCB1 (MDR 1) kodiran P-glikoprotein (Pgp). P – glikoprotein se nalazi na membranama stanica mnogih tkiva i organa i prenosi različite tvari iz stanice. Postojanje povećane količine ovog proteina na membranama stanica (posljedica pojedinih polimorfizama) rezultira smanjenom gastrointestinalnom apsorpcijom, pojačanom eliminacijom (putem žuči ili urina) i slabijim prodiranjem lijeka kroz krvnomoždanu barijeru u CNS (Božina 2008). U SLC porodici je važan protein OATP1B1 koji kodira gen SLCO1B1, a sudjeluje u transportu, između ostalog i statina. Različiti polimorfizmi ovog gena utječu na farmakokinetiku statina (Božina 2013).

U kliničkom pristupu pacijentu važno je poznavati njegov fenotip (tip metabolizatora) kako bi se terapija prilagodila (odredila doza) za postizanje terapijskih učinaka sa što manje popratnih nuspojava. Fenotip pacijenta može se odrediti dvijema metodama: 1. fenotipizacijom i 2. genotipizacijom. Probni lijek je lijek koji se metabolizira isključivo putem ispitivanog enzima. U serumu ili urinu pacijenta određuju se koncentracije lijeka i njegova metabolita i izračunava se metabolički omjer (MR). MR je omjer koncentracije lijeka i njegova metabolita i prema njemu se zatim procjeni fenotip pacijenta. Fenotipizacija ima svoje prednosti (istovremeno određivanje interakcija s drugim lijekovima) i nedostatke (utjecaj bolesti, drugih lijekova) što može rezultirati dobivajem nepouzdanih rezultata. Dekstrometorfanom je primjer probnog lijeka za određivanje fenotipa pacijenta za CYP2D6. Genotipizacija se provodi metodom PCR-a koja otkriva alelske mutacije odnosno genetske inačice. Određuje se genetski status pacijenta (homozigot ili heterozigot) koji se zatim, temeljem studija, povezuje s određenim fenotipom. Prednost ove studije je što na rezultate ne utječe uzimanje lijekova ili zdravstveni status pacijenta (Božina 2008).

Važnost i ulogu farmakogenetike je najbolje objasniti na primjeru. Varfarin je peroralni antikoagulans koji se često koristi u liječenju i prevenciji tromboembolijskih bolesti. Nuspojave se kreću od okultnog (blaga nuspojava) do masivnog krvarenja (teška nuspojava) koja može životno ugroziti pacijenta. Nuspojave su relativno česte jer lijek ima usku terapijsku širinu (raspon koncetracija između kojih se postiže učinak bez pojave nuspojava). Metabolizam varfarina se odvija pomoću CYP2C29 koji lijek

pretvara u inaktivne metabolite. Farmakogenetskim studijama otkrivene su dvije mutirane alelne varijante: CYP2C29*2 i CYP2C29*3. Mutirane varijante povezane su sa smanjenom enzimskom aktivnošću: 25- 35% populacije ima nedostatnu aktivnost enzima, a 3-4% značajno sniženu enzimsku aktivnost (≤ 20% normalne aktivnosti enzima). Smanjena enzimska aktivnost rezultira povećanom količinom aktivnog lijeka pri standardnoj proskripciji koji uzrokuje prekomjernu antikoagulatnu aktivnost, odnosno teške nuspojave. Ciljno mjesto djelovanja varfarina, enzim vitamin-K-reduktaza, podjedinica 1, kodirana je genom VKORC1. Genetski polimorfizam ove regije dovodi do otpornosti pojedinca na varfarin (missens mutacije) ili manjih doza potrebnih za terapijsku inhibiciju enzima (VKORC1*2) (Božina 2013). Iz predhodno navedenog, vidljivo je kako genetski polimorfizmi utječu na farmakokinetiku i farmakodinamiku lijeka i u populaciji stvaraju pojedince koji imaju znatno drugačiju terapijsku širinu lijeka od one za većinu populacije, dobivenu statističkim metodama. Pacijentima sa smanjenom enzimskom aktivnošću samo pristup kroz koncept personalizirane medicine može pružiti adekvatnu farmakoterapiju.

Otkrića iz farmakogenetike su dosad bila teško implementirana u kliničku praksu zbog manjka jasnih smjernica kako prilagoditi dozu lijeka dobivenim rezultatima genotipizacije. Dvije organizacije iz SAD-a ustanovile su konzorcij CPIC čiji je zadatak izdavanje uputa i smjernica za doziranje lijeka prema rezultatu genotipizacije. Smjernice su recenzirane, redovito ažurirane, temeljene na dokazima i slobodno dostupne. Takve smjernice će sigurno omogućiti širu primjenu farmakogenetike u svakodnevnoj kliničkoj praksi (Božina 2013).

8. Farmakogenetika rosuvastatina

Otkrićem značajnog utjecaja gena na farmakološki profil lijeka, započinje era kliničkih studija kojima je cilj identificirati gene koji utječe na farmakodinamska i farmakokinetička svojstva lijeka. Statini su široko propisivani lijekovi, rijetkih i blagih nuspojava, dokazane su efikasnosti u liječenju dislipidemija, redukciji kardiovaskularnog rizika, poboljšanju ishoda kardiovaskularnih bolesti, ali teško predvidiva odgovora na terapiju u pojedinog pacijenta (Gelissen & McLachlan 2014). Na istu dozu statina u većine pacijenata će se ostvariti terapijski učinak, ali u nekih će taj učinak biti praćen brojnim nuspojavama, a sve ovisno o genetskim predispozicijama pojedinca (Giorgi et al. 2011). Nedavno provedena klinička studija pokazala je kako ista doza statina ima velike razlike koncentracija u krvi (45 puta) između pojedinih ispitanika (u ispitivanju korišteni atorvastatin i rosuvastatin) (Degorter et al. 2013). Za takvu razliku u koncentraciji statina, odnosno posljedičnu razliku u terapijskom učinku i učestalosti nuspojava, odgovorno je 40 gena (dosad identificiranih) koji ostvaruju učinak na farmakokinetiku ili farmakodinamiku statina (Verschuren et al. 2012).

8.1. Geni s utjecajem na farmakodinamiku rosuvastatina

Geni koji određuju strukturu i funkciju HMG-CoA reduktaze, LDL receptora, KIF6 proteina, proteine APOE, APOC1, APOC2, Lp(a) i CYP7A1 odgovorni su za različite farmakodinamske interindividualne odgovore na statine. Zasad nije uočena povezanost između pojedinog genetskog polimorfizma, vrste statina i farmakodinamičkog svojstva, stoga se spoznaje iz studija za pojedini statin implementiraju na cijelu skupinu statina (Gelissen & McLachlan 2014).

Glavno mjesto djelovanja svih statina (i rosuvastatina) je HMG-CoA reduktaza. Statini inhibiraju aktivnost reduktaze vežući se za katalitičko mjesto i sprječavaju vezanje supstrata (Istvan & Deisenhofer 2001). Nekoliko studija je otkrilo kako postoji više polimorfizama za reduktazu i oni su posljedica promjene jednog nukleotidnog para (SNP). Za neke od tih SNP-ova u pojedinim je studijama, ne svim, dokazana povezanost s manjim terapijskim učinkom, slabije snižavanje razine LDL kolesterola

(Gelissen & McLachlan 2013). Najbolje je istražena varijanta Rs3846662 koja se nalazi unutar 13 egzona gena za reduktazu i odgovorna je za alternativno izrezivanje što rezultira nastankom HMGCRV_1, izoforme reduktaze. Ova izoforma reduktaze razlikuje se od normalne po katalitičkoj regiji (nedostaju 53 aminokiseline), a to je vezno mjesto statina (Medina et al 2008). Alternativno izrezivanje je ključni korak u sintezi HMG-CoA reduktaze što potvrđuje otkriće iz nedavno provedenog istraživanja. Istraživanje je povezalo polimorfizam Rs1920045 u genu HNRPA1 sa slabijim učinkom statina. HNRPA1 kodira ribonukleoprotein A1 koji regulira alternativno izrezivanje mRNA za reduktazu (Yu et al 2013). Krauss i suradnici proučavali su polimorfizam gena za HMG-CoA reduktazu kroz haplotipove i utvrdili postojanje dva haplotipa, H2 i H7, koji rezultiraju slabijim odgovorom pacijenta na terapiju simvastatinom. Prevalencja ovih haplotipova je češća u crne rase i smatraju se odgovornim za različiti učinka statina između pojedinih rasa (Gelissen & McLachlan 2014).

LDL receptori su važni u metabolimu lipoproteina i promjene u genima koji ih kodiraju mogu izazvati poremećaje u homeostazi kolesterola (dislipidemije), ali i utjecati na učinkovitost terapije statinima. U genu za LDL receptor otkriveno je mnogo SNP-ova, a najbolje istražen je Rs688 smješten u 12 egzonu gena i utječe na efikasnost alternativnog izrezivanja. Prisutnost ovog polimorfizma rezultira nastankom mRNA kojoj nedostaje 12 egzon, LDLR12(-)mRNA i takva mRNA razgrađuje se značajno brže od normalne mRNA ovog gena. Translacijom LDLR12(-)mRNA nastaje LDL receptor kojemu nedostaje regija važna za vezanje LDL kolesterola i recirkulaciju receptora (vezanje PCKS9 enzima) što uzrokuje drugačiju lokalizaciju receptora u stanici. PCKS9 enzim je uključen u posttranslacijsku degradaciju receptora (Gao et al. 2013). Na metabolizam lipoproteina i učinkovitost mogu utjecati SNP-ovi gena za PCSK9. Oni smanjuju aktivnost ovog enzima što rezultira slabijom degradacijom LDL receptora i hiperkolesterolemijom (Yue et al. 2006). Polimorfizam ovog enzima utječe i na učinkovitost terapije statinima (Pisciotta et al 2012). Nedavna istraživanja pokazuju da na alternativno izrezivanje mRNA za HMG-CoA reduktaze i LDLR-a utječe unutarstanična koncetracija kolesterola, što dodatno komplicira složenost metabolizma lipoproteina (Medina et al. 2011).

KIF6 protein je transportni protein uključen u unutarstanični transport tvari. Polimorfizmi gena za ovaj protein, Rs20455 ili W712R, dokazano su neovisni rizični čimbenici za kardiovaskularne bolesti (Shiffman et al. 2008). Farmakogenetska uloga ovih polimorfizama je zasada nejasna jer su novije studije opovrgnule ranije utvrđenu pozitivnu povezanost sa efikasnošću terapije statinima. Istraživanja in vitro pokazuju da polimorfizmi ovog gena utječu na unutarstanični transport, pa vjerojatno i na farmakološka svojstva statina, stoga ulogu ovog proteina treba dalje istraživati (Gelissen & McLachlan 2014). Nedavno provedena studija pokazala je kako genetsko testiranje za KIF6 gen utječe na suradljivost pacijenata. Pacijenti koji su bili podvrgnuti genetskom testiranju i upoznati s tim rezultatima (zbog polimorfizma veći rizik od kardiovaskularnih bolesti) pokazali su znatno veću suradljivost (redovito uzimanje statina) u odnosu na kontrolu (Charland et al 2013). Ovo istraživanje otkriva i novu ulogu farmakogenetike jer pokazuje kako otkrivanjem nasljednog rizičnog čimbenika (utvrđivanjem genotipa) povećavamo suradljivost pacijenta. Visoka suradljivost pacijenta preduvjet je uspješne farmakoterapije (Gelissen & McLachlan 2014).

APOE sudjeluje u procesu unosa lipoproteina putem receptora u jetru, APOC1 i APOC2 su proteini koji se nalaze u strukturi VLDL-a i HDL-a. Njihovi geni nalaze na u neposrednoj blizi na 19 kromosomu, stoga promjene na genima za ove proteine često budu udružene (najčešće se nalaze SNP-ovi). APOE ima tri izoformna oblika (ε2, ε3 i ε4) za koje je dokazano kako različito utječu na učinkovitost terapije statinima. U pacijenta koji imaju veću količinu ε2 izoforme APOE, statini (ispitano za pravastatin i atorvastatin) značajno jače reduciraju LDL kolesterol u odnosu na pacijente sa ε4 izoformom. Polimorfizmi na Rs7412 i Rs429358 gena za APOE i Rs4420638 gena za APOC pokazuju utjecaj na efikasnost terapije statinima (Gelissen & McLachlan 2014).

Lipoprotein(a) se smatra aterogenim (ubrzava razvoj ateroskleroze), a genetski je određen LPA genom. Polimorfizmi Rs10455872 i Rs3798220 gena LPA dokazano su čimbenici koji povećavaju rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti i sigurno utječu na efikasnost terapije statinima. Otkrivanjem ovih polimorfizama u pojedinaca, zbog moguće povezanosti sa većom učestalošću kardiovaskularnih

bolesti, potencijalno bi se mogle otkriti osobe visokog rizika (metoda probira) koje bi bile kandidati za primarnu farmakološku prevenciju (Gelissen & McLachlan 2014).

Nedavno provedena studija na ispitancima iz kineske Han populacije pokazala je povezanost polimorfizama gena za CYP7A1 i učinka statina na razinu LDL kolesterola. CYP7A1 je limitirajući enzim u sintezi žučne kiseline u jetri. Daljna istraživanja moraju utvrditi jačinu povezanosti između polimorfizama i pojedine vrste statina (Jiang et al. 2012).

8.2. Geni s utjecajem na farmakokinetiku rosuvastatina

Geni koji određuju strukturu i funkciju transportnih (SLCO1B1, SLCO1B3, SLCO2B1, ABCB1, ABCC2, ABCG2) i metaboličkih proteina (CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, CYP7A1) razlog su različitih farmakokinetičkih svojstava pojedinog statina između pojedinaca. Polimorfizmi ovih gena jedan su od razloga različitih koncentracija statina u krvi između pojedinaca nakon primjene iste doze jednakog statina. Rosuvastatin zbog svoje strukture ima nešto drugačiji farmakološki put kroz organizam u odnosu na druge statine, pa u njegovoj farmakokinetici važnu ulogu imaju samo sljedeći proteini: SLCO1B1, ABCG2, CYP2C9 i CYP2C19 (Gelissen & McLachlan 2014).

Najbolje istražen gen je SLCO1B1 koji kodira transportni protein OATP1B, najviše izražen na bazoleteralnoj strani hepatocita. Ovaj protein odgovoran je za aktivni unos različitih tvari u jetrene stanice, između čega i rosuvastatina. Polimorfizmi Rs4149056 i Rs2306283 dovode se u direktnu vezu s promjenjenim farmakokinetičkim svojstvima statina (Gelissen & McLachlan 2014). Polimorfizam Rs4149056 se nalazi u kodirajućem dijelu gena SLCO1B1 i promjena 521T>C rezultira smanjenom ekspresijom proteina na površini hepatocita (Pasanen et al. 2007). Promjena rezultira smanjenim unosom rosuvastatina u jetrene stanice i većoj koncentraciji u krvi nakon peroralne primjene (Choi et al. 2008). Polimorfizam Rs2306283 (388A>G9) rezultira promjenom u izvanstaničnom dijelu proteina nejasnog utjecaja na funkciju. Ova promjena smatra se potencijalno statin-specifičnom jer je nekoliko studija dokazalo utjecaj na farmakokinetiku pravastatina i nekih drugih neovisnih supstrata, a studija koja je ispitivala utjecaj na farmakokinetiku rosuvastatina isključila je povezanost (Gelissen & McLachlan 2014).

Transportni protein ABCG2 važan je u funkciji brojnih fizioloških barijera, sudjeluje u transportu lijekova, metabolita i drugih endogenih supstrata, a u najvećoj količini nalazi se na membranama stanica crijeva, jetre, bubrega i krvnomoždane barijere. Većina statina je supstrat ovog enzima, uključujući i rosuvastatin. Povećana aktivnost ovoga enzima smanjuje apsorpciju u crijevu i povećava izlučivanje rosuvastatina iz organizma, odnosno rezultira smanjenom koncentracijom rosuvastatina u krvi (Gelissen & McLachlan 2014). Za sada je otkriven samo jedan polimorfizam gena za ovaj protein koji utječe na farmakokinetiku statina. Polimorfizam Rs2231142 u kodirajućoj regiji gena u kojem dolazi do 421C>A rezultira u smanjenoj sposobnosti izbacivanja supstrata ovog enzima iz eritrocita i hepatocita (Morisaki et al. 2005). Smanjena sposobnost izbacivanja statina iz stanice u homozigota za ovaj gen s varijantom 421AA povećava AUC i C_{max} za većinu statina danas dostupnih na tržištu (Elsby et al. 2012). Populacija Jugoistočne Azije pokazuje najveću učestalost ovog polimorfizma i procjenjuje se kako od tri osobe jedna ima sigurno jednu varijantu ovog polimorfizma (Robey et al. 2009). Nedavno provedena studija pokazuje kako 10 mg rosuvastatina u osoba homozigota s varijantom 421A značajno više smanjuje kolesterol (za 7% više) u odnosu na one koji su homozigoti s varijantom 421C (Tomlinson et al. 2009). Osim što polimorfizmi gena za protein ABCG2 utječu na učinkovitost statina u smanjenju LDL kolesterola, povezani su i sa učestalošću pojave nuspojava (Gelissen & McLachlan 2014).

CYP2C9 sudjeluje u metabolizmu 3 statina: fluvastatina, rosuvastatina i pitavastatina. Kliničkim studijama utvrđena su dva haplotipa za ovaj protein: divlji tip CYP2C9*1 i mutirani CYP2C9*3 (polimorfizam Rs1057910). Nosioci homozigotnog genotipa mutiranog tipa CYP2C9*3/*3 imaju značajno smanjenu aktivnost enzima u odnosu na nosioce homozigotnog genotipa divljeg tipa CYP2C9*1/*1, pa postižu 3 puta veću AUC nakon uzimanja 40 mg fluvastatina. Nosioci genotipa CYP2C9*1/*3 imaju reduciranu aktivnost enzima, ali manje nego nosioci CYP2C9*3/*3 (Gelissen & McLachlan 2014).

Rosuvastatin je jedini od statina supstrat enzima CYP2C19 (Gelissen & McLachlan 2014) . Studijom je utvrđeno da polimorfizam ovog gena nema utjecaja na farmakokinetička svojstava rosuvastatina (Lee et al 2013).

8.2.1. Klinička studija

Lee sa suradnicima je u kliničkoj studiji ispitao kako i u kojoj mjeri danas poznati polimorfizmi gena ABCG2, SLCO1B1, SLC10A1, CYP2C9 i CYP2C19 utječu na farmakokinetiku rosuvastatina, odnosno na koncentraciju u plazmi, i koncentraciju lipida u krvi (Lee et al 2013).

U studiju je bio uključen 291 pacijent sa hiperkolesterolemijom, kineske etničke skupine. Ispitanici su uzimali 10 mg rosuvastatina navečer, svakodnevno kroz 4 tjedna. Uzorci krvi ispitanicima su uzimani ujutro natašte i koncentracije rosuvastatina i njegovog metabolita (N-desmetila) određivana kombinacijom metoda tekuće kromatografije i masene spektrofotometrije (Lee et al. 2013).

Rezultati su pokazali kako u pacijenata nosioca genotipa ABCG2 421AA (39 ispitanika) veću prosječnu koncentraciju rosuvastatina za 63% i N-desmetila za 41% u odnosu na genotip 421CA (108 ispitanika), a u odnosu na pacijente s genotipom 421CC (129 ispitanika) koncentracija rosuvastatina je bila veća za 120%, a N-desmetila za 99%. Ove povećana koncentracije rosuvastatina povezane su smanjenom koncentracijom LDL kolesterola ($r = -0.194$; $p = 0.001$), stoga je potvrđen je veći učinak rosuvastatina, ali nakon prilagodbe ovih rezultata prema ABCG2 polimorfizmu oni nisu više bili statistički značajni. Polimorfizam gena SLCO1B1 pokazao je značaj utjecaj na koncentraciju rosuvastatina i mali učinak na N-desmetil, a zanemariv učinak na smanjene koncentracije LDL kolesterola koje se inače postiže rosuvastatinom. Polimorfizmi ostalih gena CYP2C9, CYP2C19 and SLC10A1 pokazali su minimalni učinak na farmakokinetički profil rosuvastatina (Lee et al. 2013).

Ova klinička studija eksperimentalno je potvrdila pretpostavke o utjecaju gena na farmakokinetiku rosuvastatina, postavljene temeljem ranijih kliničkih studija o farmakološkim svojstvima rosuvastatina i farmakogenetičkih kliničkih studija gena proteina uključenih u farmakokinetiku statina. Farmakokinetička svojstva rosuvastatina u najvećoj mjeri određuje ABCG2 protein (apsorpciju i eliminaciju), stoga polimorfizmi gena ovog proteina najviše i mijenjaju farmakokinetiku rosuvastatina između pojedinaca.

9. Zaključak

Farmakogenetska istraživanja statina identificirala su i gene čiji polimorfizam utječe na farmakološka svojstva rosuvastatina. Danas ne postoji dovoljan broj farmakogenetskih studija rosuvastatina koje bi točno kvantificirale povezanost određenog genotipa s fenotipom, odnosno kvantificirale utjecaj genotipa na farmakokinetiku i farmakodinamiku rosuvastatina. Takvi podaci nužni su za stvaranje farmakogenetskih smjernica za rosuvastatin. Smjernice bi dale jasnu uputu kako provoditi terapiju s rosuvastatinom kod pacijenta određenog genotipa, a kako bi se postigao terapijski učinak i učestalost nuspojava jednaka onim u prosječnoj populaciji. Farmakogenetski pristup proskripciji rosuvastatina osigurao bi terapijsku učinkovitost kod svih pacijenta i dodatno smanjio učestalost pojavljivanja nuspojava.

Farmakogenetskim pristupom, rosuvastatin bi uz snažan učinak na razine lipida u krvi i na smanjenje rizika oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti u svih pacijenata u niskim dozama, imao i nisku učestalost pojave nuspojava, dobru suradljivost pacijenata (motivacijski učinak genetskog testiranja) i malu vjerojatnost interakcije s drugim lijekovima. Ispunio bi uvjete zaštitnog čimbenika od kardiovaskularnih bolesti i mogao bi postati uspješna javnozdravstvena mjera u borbi protiv ovih bolesti. Metoda kojoj bi se u budućnosti mogli ograničiti epidemijski razmjeri koje poprimaju kardiovaskularne bolesti u razvijenim državama svijeta.

10. Zahvale

Zahvaljujem se roditeljima, bratu i prijateljima na bezrezervnoj podršci koju su mi pružili tijekom cijelog studija, na motivaciji u izazovnim trenucima, na razumijevanju, na toleriranju brojnih obaveza i na poštivanju mojih odluka. Uz njih je lako savladat sve izazove.

Zahvaljujem se doc. Iveti Šimić na mentorstvu iz diplomskog rada i suradnji na demonstraturi u zadnje dvije godine. Suradnji kojom sam ovladao kliničkim vještina, stekao nova znanja i najbolje pripremio za izazove u karijeri koji dolaze. Da ponovno biram mentora, sigurno bih ponovio izbor.

I zahvaljujem se kolegama, profesorima i Medicinskom fakultetu na, sada kratkih, nekoliko godina studija, godina koje su doprinjele mojem osobnom i profesionalnom razvoju i napretku, godina koje će uvijek imati važno mjesto u sjećanjima.

11. Literatura

1. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F, Duffield E, EXPLORER Study Investigators (2007) Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination With Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the EXPLORER Study). Am J Cardiol 99: 673-680
2. Božina N (2008) Farmakogenomika. Vrhovac et al. Interna medicina, Zagreb, Naklada Ljevak
3. Božina N (2010) Farmakogenetika varfarina u kliničkoj praksi. Biochemia Medica 20: 33-44
4. Božina N (2013) Farmakogenetika u kliničkoj praksi. Liječničke novine 120: 76-81
5. Brown Wv, Bays HE, Hassman DR, McKenney J, Chitra R, Hutchinson H, Miller E (2002) Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patietns with hypercholesterolemia: a randomized, double blind, 52-week trial. Am Heart J 144:1036-1043
6. Chapman MJ, McTaggart F (2002) Optimizing the pharmacology of statins: characteristics of rosuvastatin. Atheroscler 2: 33-37
7. Charland SL, Agatep BC, Herera V, Schrader B, Frueh FW, Ryvkin M, et al. (2013) Providing patients with pharmacogenetic test results affects adherence to statin therapy: results of the Additional KIF6 Risk Offers Better Adherence to Statins (AKROBATS) trial
8. Choi JH, Lee MG, Cho JY, Lee JE, Kim KH, Park K (2008) Influence of OATP1B1 genotype on the pharmacokinetics of rosuvastatin in Koreans. Clin Pharmacol Ther 83: 251-257
9. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, et al. (2007) Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis: The METEOR Trial. JAMA 297: 1333-1353
10. Davidson MH, Ma PTS, Stein E, et al. (2001) Rosuvastatin is superior to atorvastatin in decreasing low density lipoprotein cholesterol and increasing high-density lipoprotein cholesterol in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 37:292

11. Degorter MK, Tirona RG, Schwarz UI, Choi YH, Dresser GK, Suskin N, et al. (2013) Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. Circ Cardiovasc Genet 6: 400-408
12. Elsby R, Hilgendorf C, Fenner K (2012) Understanding the critical disposition pathways of statins to assess drug – drug interaction risk during drug development: it's not just abou OATP1B1. Clin Pharmacol Ther 92: 584-598
13. Gadarla M, Kearns Ak, Thompson PD (2008) Efficacy of Rosuvastatin (5 mg and 10 mg) Twice a Week in Patients Intolerant to Daily Statins. Am J Cardiol 101: 1747-1748
14. Gao F, Ihm He, Medina MW, Krauss RM (2013) A common polymorphism in the LDL receptor gene has multiple effects on LDL receptor function. Hum Mol Genet 22: 1424-1431
15. Gelissen IC, McLachlan AJ (2014) The pharmacogenomics of statins. Pharmacol Res doi: 10.1016/j.phrs.2013.12.002. [Epub ahead of print]
16. Giorgi MA, Caroli C, Arazi HC, Di Girolamo G (2011) Pharmacogenomics and adverse drug reactiones: the case of statins. Expert Opin Pharmacother 12: 1499-1509
17. Grosser N, Erdmann K, Hemmerle A, et al. (2004) Rosuvastatin upregulates the antioxidant defense protein heme oxygenase-1. Biochem Biophys Res Commun 325: 871-876
18. Holdgate GA, Ward WHJ, Davidson M, Thorntom M, March R, McTaggart F (2001) Kinetics of inhiition of HMG-CoaA reductase by a new statin, rosuvastatin. Atherosclerosis 2: 174
19. Istvan ES, Deisenhofer J (2001) Structural mechanism or statin inhibition of HMG-CoA reductase. Science 292: 1160-1164
20. Jing XY, Zhang Q, Chen P, Li SY, Zhang NN, Chen XD, et al. (2012) CYP7A1 polymorhism influences the LDL cholesterol-lowering response to atorvastatin. J Clin Pharm Ther 37: 719-723
21. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. (2003) Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial). Am J Cardiol 92: 152-160

22. Jones PH, Davidson MH, Kashyap ML, et al. (2009) Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with rosuvastatin in patients with mixed hyperlipidemia: A phase 3 study. Atcherosclerosis 201: 208-215
23. Kalow W (2001) Pharmacogenetics, pharmacogenomics and pharmacobiology. Clin Pharmacol Ther 70:1-4
24. Lee HK, HuM, Lui SSH, Ho CS, Wong CK, Tomlinson B (2013) Effects of polymorphisms in ABCG2, SLCO1B1, SLC10A1 and CYP2C9/19 on plasma concentrations of rosuvastatin and lipid response in Chinese patients. Pharmacogenomics 14: 1283-1294
25. Luvai A, Mbagaya W,Hall AS, Barth JH (2012) Rosuvastatin: A Review of the pharmacology and Clinical effectiveness in Cardiovascular Disease. Clinical Medicine insights: Cardiology 6:17-33
26. Martin PD, Dane AL, Schneck DW, Warnick MJ (2000) Disposition of new HMG-CoA reductase inhibitor ZD4522 following dosing in Healthy subjects. J Clin Pharmacol 40: 1056
27. Martin PD, Warnick MJ, Dane AL, et al. (2003) Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. Clin Ther 25: 2822--2835
28. McTaggart F, Buckett L, Davidson R, Holdaget G, McCornick A, Schneck D, Smith G, Warwick (2001) Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. Am J Cardiol 87: 28 B-32B
29. McTaggart F. (2003) Comparative pharmacology of rosuvastatin. Atherosclerosis 4: 9-14
30. Medina MW, Gao F, Ruan W, Rotter JI, Krauss RM (2008) Alternative splicng of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase is associated with plasma low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin. Circulation 118: 355-362
31. Medina MW, Gao F, Naidoo D, Rudel LL, Temel RE, McDaniel AL, et al. (2011) Coordinately regulated alternative splicing of genes involved in cholesterol biosynthesis and uptake. PloS ONE 6: e19420
32. Morisaki M, Robey RW, Ozvegy-Laczka C, Honjo Y, Polgar O, Steadman K, et al. (2009) Single nucleotide polymorphisms modify the transporter activity of ABCG2. Cancer hemother Pharmacol 56: 161-172

33. Nigović B, Fabijanić P, Bačić-Vrca V (2007) Statini. Farm. Glas. 63: 315-331
34. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M (2006) SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. Pharmacogenet Genomics 16: 873-879
35. Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, Niemi M (2007) Different Effects of SLCO1B1 Polymorphism on the Pharmacokinetics of Atorvastatin and Rosuvastatin. Nature 82: 726-733
36. Pisciotta L, Sallo R, Rabacchi C, Wunsch A, Calandra S, Bertolini S (2012) Leucine 10 allelic variant in signal peptide of PCSK9 increases the LDL cholesterol-lowering effect of statins in patients with familial hypercholesterolemia. Nutr Metab Cardiovasc Dis 22: 831-835
37. Plebani M (2009) Farmakogenetski pristup u optimiziranju terapije. Biochemia Medica 19:S25-S26
38. Reiner Ž (2008) Ateroskleroza. Vrhovac et al. Interna medicina, Zagreb, Naklada Ljevak
39. Reiner Ž (2012) ATEROSKLEROZA – bolest od koje umire svaki drugi Hrvat. Radovi Zavoda za znanstveni i umjetnički rad u Požegi 1: 169-174
40. Ridker PM, Danielson E, Foncesca F, Genest J, Gotto AM, Jr. Kastelein JJP, Koening W, et al. (2008) Rosuvastatin to prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. N Engl J Med 359: 2195-2207
41. Robey RW, To KK, Polgar O, Dohse M, Fetsch P, Dean M, et al. (2009) ABCG2: a perspective. Adv Drug Deliv Rev 61: 3-13
42. Shiffman D, O'Meara ES, Bare LA, Rowland CM, Louie JZ, Arellano AR, et al. (2008) Association of gene variants with incident myocardial infarction in the Cardiovascular Health Study. Arterioscler Thromb Vas Biol 28: 173-179
43. Tomlinson B, Hu M, Lee VWY, Lui SSH, Chu TTW, Poon EWM, Ko GTC, Baum L, Tam LS, Li EK (2010) Nature 87: 558-562
44. Verschuren JJ, Trompet S, Wessels JA, Guchelaar HJ, De Maat MP, Simoons ML, et al. (2012) A systematic review on pharmacogenetics in cardiovascular disease: is it ready for clinical application? Eur Heart J 33: 165-175
45. Yu CY, Theusch E, Lo K, Mangravite LM, Naidoo D, Kutilova M, et al. (2013) HMGCR alternative splicing and modulates cellular cholesterol metabolism. Hum Mol Genet

46. Yue P, Averan M, Lin X, Schonfeld G (2006) The c.43_44insCTG variation in PCSK9 is associated with low plasma LDL-cholesterol in a Caucasian population. Hum Mutat 27: 460-466
47. Warnick MJ, Dane AL, Raza A, Schneck DW (2000) Single-and multiple –dose pharmacokinetics and safety of the new HMG-CoA reductase inhibitor ZD4522. Atherosclerosis 151: 39
48. White CM (2000) A pharmacokinetic comparision of HMG CoA reductase inhibitors. Connecticut Medicine 64: 533-535

12. Životopis

Rođen sam 21. prosinca 1988. godine u Zaboku. Završio sam OŠ Bedekovčinu, pohađao II. gimnaziju u Zagrebu, gdje sam i maturirao 2007. godine. Iste godine upisujem se na Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija sudjelovao sam na nekoliko studentskih kongresa, CROSS-a, i dvije godine bio demonstrator na Katedri za internu medicinu. Aktivno govorim engleski jezik i služim se Microsoft Office paketom.