Metabolizam statina

Odak, Stjepan

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:448683

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Stjepan Odak

Metabolizam statina

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Biokemija lijekova, Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmaceutsku kemiju, pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Mirze Bojića

Zahvaljujem prije svega svom mentoru doc. dr. sc. Mirzi Bojiću na uputama i strpljenju tijekom izrade ovog diplomskog rada.
Zahvaljujem i svojoj Ani na bezuvjetnoj podršci tijekom svih ovih godina, zahvaljujem roditeljima, bratu i sestri, prijateljima koji su me pratili na akademskom putu.
Zahvaljujem i mome Dominiku, koji me dodatno motivirao.
I ponajviše zahvaljujem Bogu, po kojem je sve ovo bilo moguće.

SADRŽAJ

1. UVOD ... 1
1.1. Kolesterol ... 1
1.1.2. Biosinteza kolesterola ... 2
1.2. Statini ... 4
1.1.2. Otkriće statina ... 5
1.3. Klinička uporaba statina ... 7
1.4. Odnos strukture i djelovanja ... 7
1.5. Prirodni izvori statina ... 9
1.6. Najkorišteniji statini u Hrvatskoj ... 10
2. OBRAZLOŽENJE TEME ... 12
3. MATERIJALI I METODE ... 13
4. REZULTATI I RASPRAVA ... 14
4.1. Razlike u farmakološkim osobinama statina ... 14
4.2. Farmakokinetika statina ... 15
4.2.1. Atorvastatin ... 15
4.2.2. Simvastatin ... 17
4.2.3. Fluvastatin ... 19
4.2.4. Rosuvastatin ... 21
4.3. Transporteri statina ... 23
4.4. Farmakokinetske interakcije ... 25
4.5. Nuspojave statina ... 26
5. ZAKLJUČAK ... 27
6. LITERATURA ... 29
7. SAŽETAK / SUMMARY ... 35

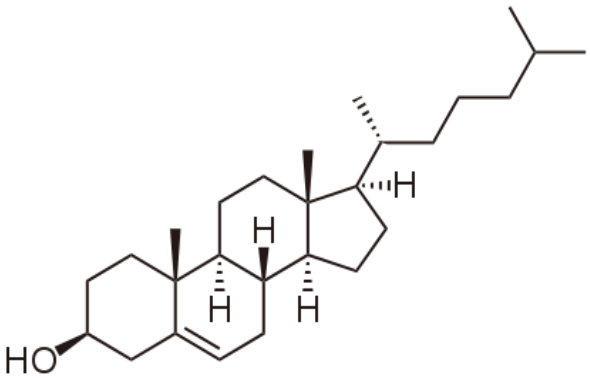
1. UVOD

1.1. Kolesterol

Kolesterol (Slika 1.) je esencijalna molekula za normalan rad organizma. Uključen je u brojne funkcije, kao što su izgradnja staničnih membrana, proizvodnja vitamina D i hormona, te mnoge druge.

Kolesterol je također i važna sastavnica ljudskog mozga - mozak je organ najbogatiji kolesterolom, koji se u njemu sintetizira *de novo* (kolesterol iz cirkulacije ne prelazi krvno-moždanu barijeru) (Orth i Bellosta, 2012).

Nedavne studije pokazuju da kolesterol provodi većinu svojih funkcija održavanjem sfingolipidnih splavi u funkcionalnom stanju (Simons i Ikonen, 2000). Lipidne splavi su dinamički sklopovi proteina i lipida koji slobodno plutaju u tekućem neurednom dvosloju staničnih membrana, ali se također mogu klasterirati radi stvaranja većih, organiziranih platformi (Simons i Ehehalt, 2002). Kako točno te splavi pridonose metabolizmu kolesterola i dalje je predmet istraživanja (Simons i Ikonen, 2000).



Slika 1. Struktura kolesterola.

Homeostaza kolesterola temelji se na metabolizmu lipoproteina, koji transportiraju lipide prema tkivima i od tkiva (Daniels i sur, 2009).

Lipoproteini su hidrofilne, kuglaste čestice, na čijoj su površini proteini (apoproteini), kofaktori i ligandi enzima koji obrađuju lipide. Lipoproteine razvrstavamo po veličini i po gustoći (omjer lipida i proteina) na lipoproteine visoke gustoće (eng. *high density lipoproteins,* HDL), lipoproteine niske gustoće (eng. *low density lipoproteins,* LDL) i lipoproteine vrlo niske

gustoće (eng. *very low density lipoproteins*, VLDL) (Tablica 1). Ta nam je podjela važna, jer su visoke razine LDL-a te niske razine HDL-a vodeći čimbenici rizika aterosklerotske bolesti srca (www.msd-prirucnici.placebo.hr).

Tablica 1. Svojstva plazmatskih lipoproteina (Berg i sur., 2012).

Plazmatski lipoprotein	Gustoća ($g\ ml^{-1}$)	Promjer (nm)	Apolipoprotein	Fiziološka uloga
Hilomikron	<0.95	75–1200	B-48, C, E	Prijenos masti iz hrane
VLDL	0.95–1.006	30–80	B-100, C, E	Transport endogenih masti
IDL	1.006–1.019	15–35	B-100, E	LDL prekursor
LDL	1.019–1.063	18–25	B-100	Transport kolesterola
HDL	1.063–1.21	7.5–20	A	Obrnuti prijenos kolesterola

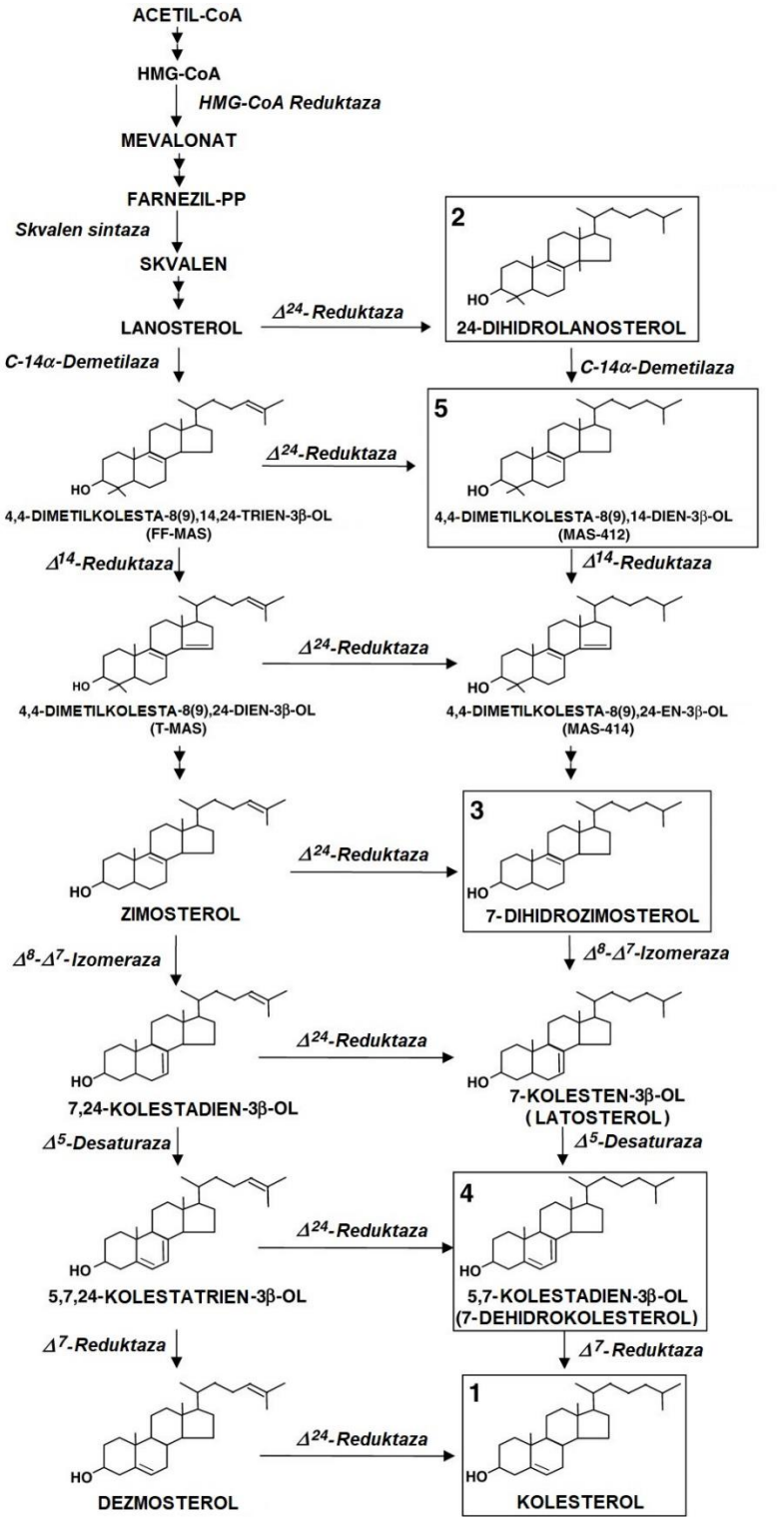
Epidemiološka povezanost između razina HDL-a (ili njegovog glavnog apolipoproteina) je snažna i koherentna u ljudi. Čestice HDL-a posreduju efluks kolesterola iz stanica, imaju antioksidativna svojstva i moduliraju vaskularnu upalu i trombozu (Hafiane i Genest, 2013).

1.1.2. Biosinteza kolesterola

Kolesterol se sintetizira iz acetil-koenzima A u tri koraka (Slika 2.), od kojih se prvi odvija u citoplazmi, a druga dva u endoplazmatskom retikulumu:

1. Sinteza izopentenil pirofostfata, aktiviranog izoprena. Ovaj korak počinje formiranjem 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzima A iz acetil koenzima A i acetoacetil-koenzima A, koji se dalje reducira do mevalonata.Taj je korak ključan jer je ireverzibilan. Mevalonat se dalje pretvara u aktivirani izopren, 3-izopentenil pirofostat trima konsekutivnim reakcijama koje zahtjevaju ATP.
2. Kondenzacija šest molekula izopentenil pirofosfata (C5) u skvalen (C30), što započinje izomerizacijom izopentenil pirofosfata u dimetilalil pirofosfat. Jedna molekula izopentenil pirofosfata i jedna molekula dimetilalil pirofosfata kondenziraju se u geranil pirofosfat (C10), koji se s još jednom molekulom izopentenil pirofosfata kondenzira u farnezil pirofosfat (C15). Zatim se dvije molekule farnezil pirofosfata reduktivno kondenziraju u skvalen (C30), uz NADPH i pomoću enzima skvalen sintaza.
3. Ciklizacija skvalena i pretvorba u kolesterol, što započinje aktivacijom skvalena pretvorbom u skvalen epoksid uz kisik i NADPH. Skvalen epoksid se ciklizira u lanosterol, koji se daljnjim

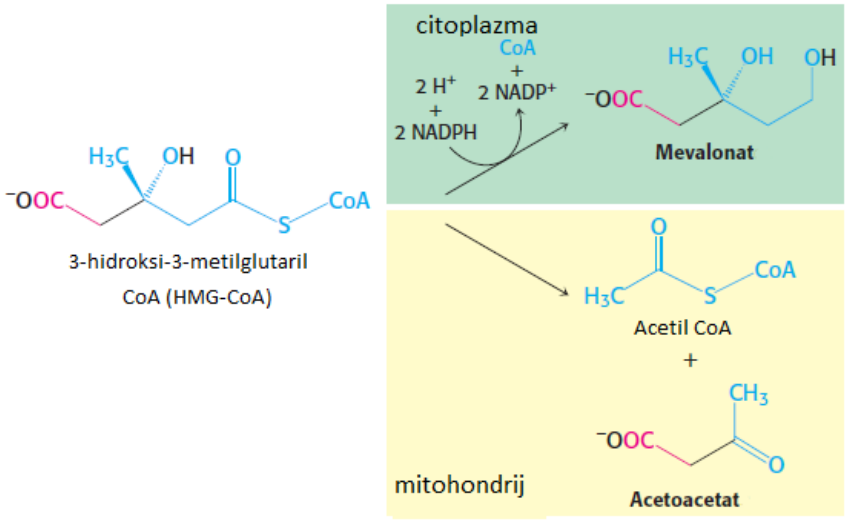
koracima pretvara u kolesterol uklanjanjem triju metilnih skupina, redukcijom jedne i migracijom druge dvostruke veze (C=C). (Berg i sur., 2012).



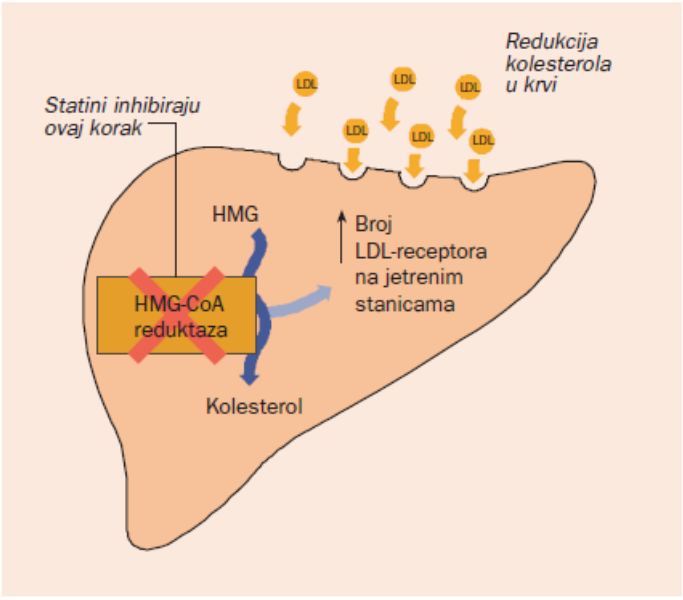
Slika 2. Biosinteza kolesterola (Fernández i sur., 2005).

1.2. Statini

Statini su male molekule koje u krvi reduciraju razine kolesterola koji potiče aterosklerotske bolesti. Oni djeluju na enzim hidroksi-metilglutaril-koenzim A-reduktaza koji katalizira pretvorbu HMG-CoA u mevalonat (Slika 3.), što je rani stupanj u sintezi kolesterola. Time se smanjuje količina unutarstaničnog kolesterola, čime se posljedično poveća sinteza LDL-receptora što uzrokuje povećano vezanje i ulazak LDL-a u jetrene stanice, što rezultira sniženjem ukupnog i LDL-kolesterola u serumu (Slika 4.) (Francetić i sur., 2015).



Slika 3. Pretvorba HMG-CoA u mevalonat pomoću HMG-CoA reduktaze, integralnog membranskog proteina endoplazmatskog retikuluma (Berg i sur., 2012).



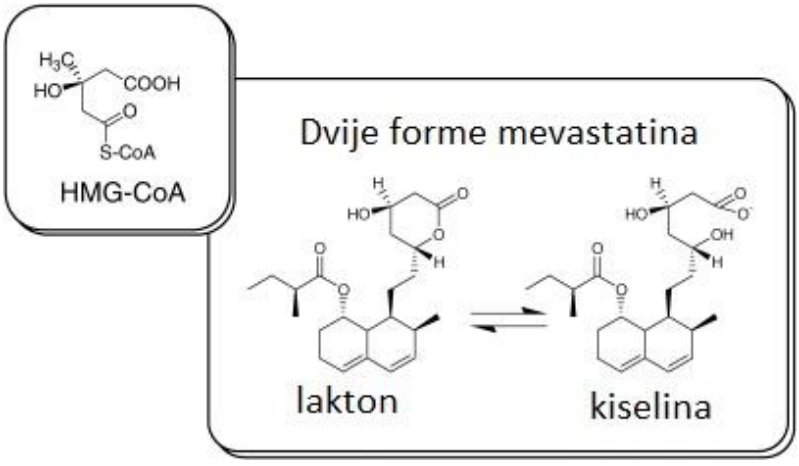
Slika 4. Inhibicija HMG-CoA reduktaze statinima u jetri (Reiner, 2013).

U 14 kliničkih studija koje su uključile 91000 pacijenata sa prisutnom aterosklerozom, dokumentirano je smanjenje srčanih udara za 30%, uz terapiju statinima. Nadalje, milijuni ljudi koriste statine u primarnoj prevenciji čime je srčani udar izbjegnut (Steinberg, 2007).

U hrvatskim smjernicama za liječenje poremećaja serumskih lipida vrijedi pravilo da je osnovna mjera dislipidemijska dijeta te ostale nefarmakološke mjere (povećanje tjelesne aktivnosti, smanjenjen prekomjerne tjelesne mase), a ako takva promjena stila života ne bi pomogla, uvode se statini. (Francetić i sur., 2015).

1.1.2. Otkriće statina

Za otkriće statina odgovoran je japanski znanstvenik Akira Endo. Radeći u farmaceutskoj kompaniji Sankyo na istraživačkoj poziciji, kroz dvije godine proučio je 6000 ekstrakata gljiva tražeći inhibitore biosinteze kolesterola. Oktrio je da spoj ML-236B izoliran iz gljivice *Penicillium citrinum*, nazvan „compactin“ (Slika 5.), a kasnije preimenovan u mevastatin, kompetitivno inhibira 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG CoA) reduktazu, enzim uključen u biosintezu kolesterola (Stossel, 2008).



Slika 5. Struktura mevastatina (Endo, 2010).

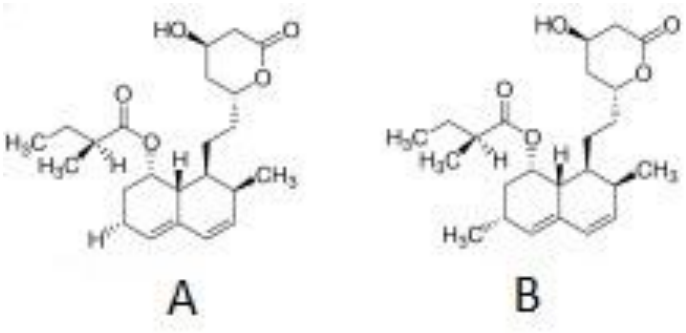
Ipak, prošlo je puno vremena do uključivanja statina u kliničku praksu; tadašnji lijekovi za snižavanje razine kolesterola u krvi imali su vrlo neugodne nuspojave i vjerovalo se da će takve, ako ne i teže nuspojave, imati i statini budući da se upliću u sintezu kolesterola koji je toliko esencijalan za ljudske stanice (Stossel, 2008).

Mevastatin je prvo ispitan na štakorima. U tom istraživanju nije potvrđeno smanjenje razine kolesterola u plazmi. Zaključeno je da mevastatin nema hipokolesterolemičko djelovanje na tu životinjsku vrstu (Endo i sur., 1979).

Ipak, istraživanja su nastavljena i potvrđen je hipolipemički učinak na psima, kada je mevastatin primjenjivan u dnevnim dozama većim od 10 mg/kg. Smanjenje razine kolesterola u serumu bila je čak 44-45% pri dnevnim dozama 100-400 mg/kg primjenjivanim kroz 5 tjedana (Tsujita i sur., 1979). Učinak je potvrđen i na majmunima i kokošima, čime je mevastatin postao kandidat za novi lijek (Stossel, 2008).

Uskoro, mevastatin je ispitan na ljudima. Dr. Yamamoto tretirao je njime pet pacijenata s obiteljskom hiperkolesterolemijom i tri pacijenta s kombiniranom hiperlipidemijom. Razine njihovog kolesterola spustile su se prosječno za 30%, bez uočavanja ikakvih nuspojava (Yamamoto i sur., 1980). Godine 1980., unatoč dobrim rezultatima na ljudima, prekidaju se klinička ispitivanja na mevastatinu, zbog sumnji da u visokim dozama (100-200 mg/kg dnevno) primijenjivanim kroz 2 godine, izaziva limfom u pasa, iako je djelovanje na kolesterol dokazano i pri značajno nižim dozama (Endo, 2010).

Dramatični učinci mevastatina na spuštanje razina kolesterola ipak nisu prošli nezapaženi među farmaceutskim tvrtkama. Tvrtka Merck otkupila je od Sankyo-a uzorke mevastatina i o njemu prikupljene podatke, te su nastavili istraživanja u smjeru pronalaska novog statina (Endo, 2010). Godine 1979., izolirali su sličan spoj iz gljivice *Aspergillus terreus* i nazvali ga mevinolin (Slika 6.). Pokazao se vrlo uspješnim u snižavanju razina kolesterola na štakorima i psima (Alberts i sur., 1989). U isto vrijeme Akira Endo nastavlja svoj rad na istraživanju inhibitora HMG-CoA reduktaze, te iz kulture *Monascus ruber* izolira novi statin nazvan monakolin K. Uskoro je potvrđeno da su mevinolin i monakolin K ista supstanca, kasnije nazvana lovastatin (Endo, 2010).



Slika 6. Usporedba strukture mevastatina (*compactin*) (A) i lovastatina (mevinolin, monakolin K) (B) (Endo, 2010).

Godine 1981., Brown i Goldstein potvrdili su da lovastatin snižava razinu LDL-a u plazmi kod pasa, a isto je uskoro dokazano i na ljudima. Zatim Merck započinje s kliničkim studijama na pacijentima s visokim razinama LDL-a u plazmi, te studije dugoročne toksičnosti lovastatina na psima. Rezultati su pokazali dramatičnu redukciju LDL-a te dobru podnošljivost, a kod pasa nisu se pojavili nikakvi tumori. Merck šalje zahtjev FDA-u (Američka agencija za hranu i lijekove) za stavljanje u promet novog lijeka, što je i ostvareno u rujnu 1987 (Endo, 2010).

Lovastatin je nakon registracije pokazao odličan učinak, vrlo malo nuspojava, bio je jednostavan za uporabu pacijenima i široko prihvaćen i od strane pacijenata i od liječnika (Tobert, 2003).

1.3. Klinička uporaba statina

Za primjenu svih statina bez obzira na kojoj se listi nalaze, HZZO je odredio smjernicu: indikacija:

1. Za sekundarnu prevenciju bolesnika koji su preboljeli infarkt miokarda, ishemijski cerebralni infarkt, tranzitorni ishemijski napadaj, ultrazvučno dokazani plak na karotidi ili ultrazvučno dokazanu perifernu arterijsku okluzivnu bolest ili boluju od koronarne bolesti dokazane koronarografijom ili testom opterećenja i za bolesnike koji boluju od šećerne bolesti uz vrijednosti ukupnog kolesterola više od 5 mmol/L.
2. U primarnoj prevenciji u bolesnika kojemu je nakon tromjesečnog pridržavanja dijete vrijednost ukupnog kolesterola viša od 7 mmol/L, i to u dva laboratorijska nalaza s razmakom od tri mjeseca.

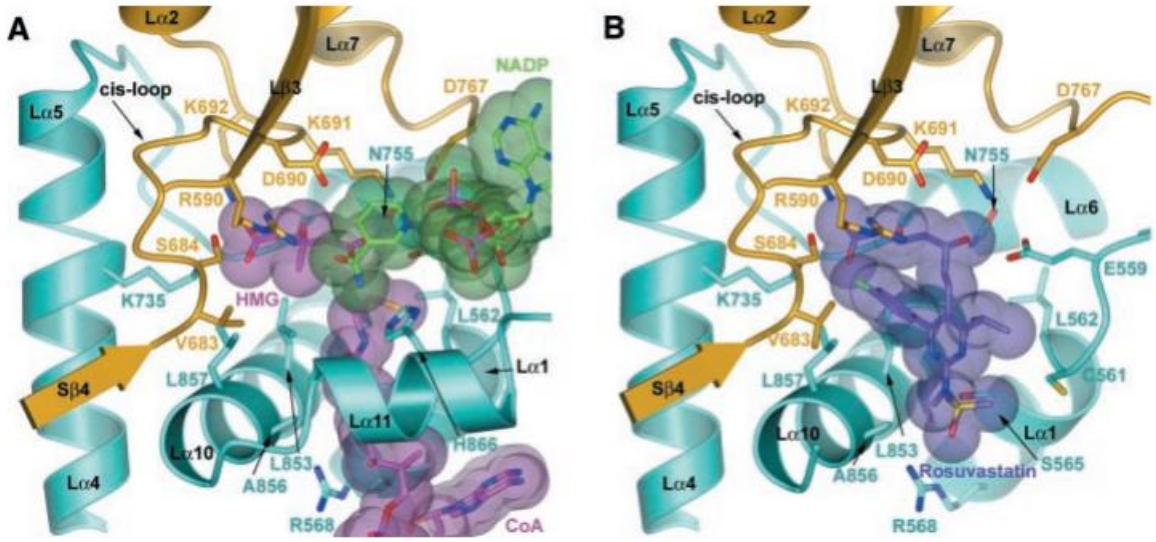
Terapija se može započeti u bolesnika mlađih od 70 godina (Francetić i sur., 2015).

1.4. Odnos strukture i djelovanja

HMGR enzim je tetramerni membranski protein koji se sastoji od dva dimera. Supstrat se veže na jedan monomer, a koenzim NADPH na susjedni monomer. Enzim je vrlo fleksibilan, što u konačnici omogućuje vezanje statina (ono bi inače bilo sterički spriječeno). Rendgenskom kristalografijom otkriveno je da statini sterički sprječavaju vezanje HMG, ali ne sprječavaju vezanje NADPH (Istvan i Deisenhofer, 2001).

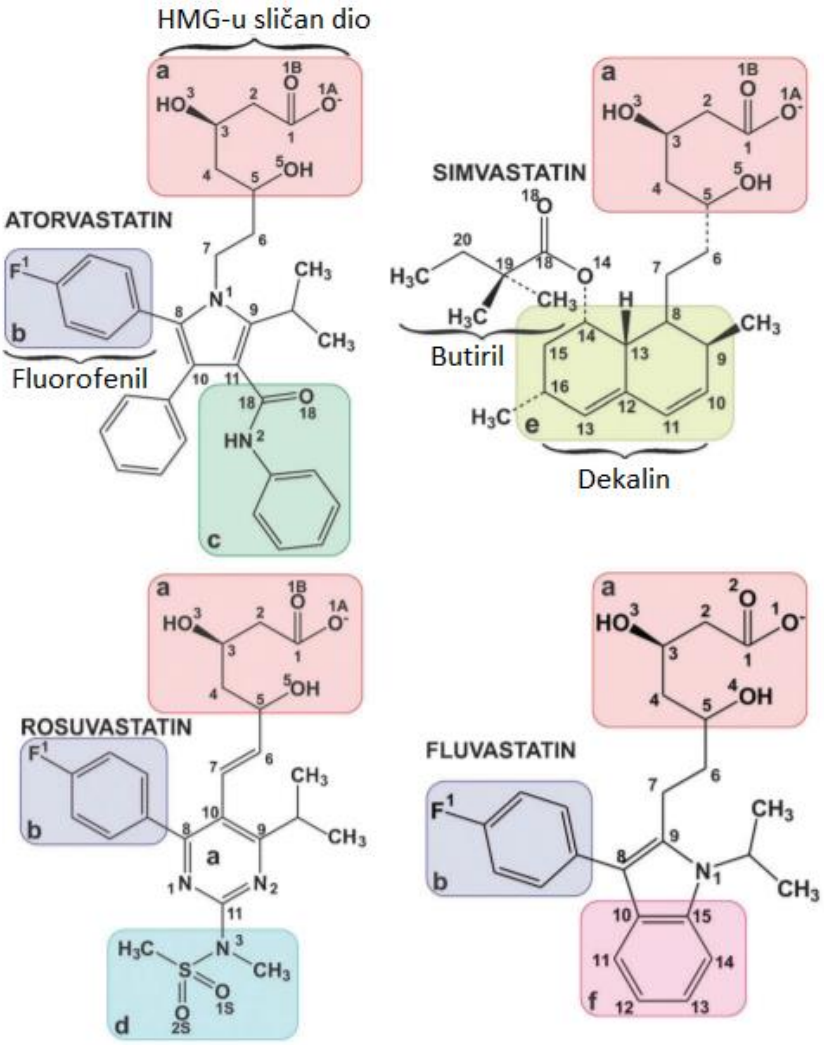
Rendgenskom kristalografijom također je utvrđena struktura katalitičkog mjesta HMG-CoA reduktaze u kompleksu sa statinom (Slika 7.). Pokazalo se da dio molekule statina nalik

na HMG okupiraju vezno mjesto za HMG, dok hidrofobne skupine statina okupiraju vezno mjesto na enzimu koje se otkriva pomakom uzvojnica Lα11 i Lα10 na katalitičkoj domeni enzima (Istvan, 2003).



Slika 7. Konformacijske promjene u molekuli HMG-CoA reduktaze uslijed vezanja statina: (A): aktivno mjesto enzima nakon vezanja HMG CoA i NADP (ljubičasto), (B): aktivno mjesto enzima nakon vezanja rosuvastatina (ljubičasto) (Istvan i Deisenhofer, 2001).

Ovisno o kojem se statinu radi, stvaraju se različite interakcije. Statini tipa 1 (simvastatin, lovastatin i pravastatin) se vežu preko svojeg dekalinskog prstena, dok se statini tipa 2 (rosuvastatin, atorvastatin i fluvastatin) vežu preko svoje fluorofenilne skupine. Rosuvastatin se dodatno veže preko svoje elektronegativne sulfonske skupine. Te različitosti u strukturama statina (Slika 8.) uvelike utječu na njihovu potentnost u inhibiciji HMG-CoA reduktaze kao i na njihova farmakološka svojstva (Istvan, 2003).



Slika 8. Strukturne razlike statina (Da Costa i sur., 2012).

1.5. Prirodni izvori statina

Komercijalno najpoznatija namirnica koja snižava serumski kolesterol je crvena riža, a može naći na tržištu i u obliku dodatka prehrani. Popularna je među pacijentima koji odbijaju koristiti statine, bilo zbog straha od nuspojava ili zbog zahtjeva za „prirodnim“ načinom liječenja. Crvena riža sadrži gljivicu *Monascus purpureus*, istog roda iz koje je izoliran prvi statin (monakolin K ili lovastatin), i upravo njega ima u svojem sastavu. Zbog toga što sadržava lovastatin, crvena riža ima sličan terapijski učinak, ali i nuspojave i interakcije s drugim lijekovima kao i lovastatin. Varijabilnosti u udjelu lovastatina u različitim pripravcima crvene riže, vrlo je teško predvidjeti i razumjeti odnos doze i učinka takvih pripravaka. Učinak regulacije razine kolesterola u serumu uvelike se razlikuje od pripravka do pripravka, ovisno o prisutnoj dozi lovastatina (Dujovne, 2017).

Dodatci prehrani koji sadrže crvenu rižu (*Oryza sativa*) sadrže dozu lovastatina koja je niža od one u lijekovima čija je djelatna tvar lovastatin (za dodatak prehrani 3- 5mg u tableti, preporučena dnevna doza do 10 mg). Za usporedbu, jedna tableta lijeka obično sadrži 10 ili 20 mg lovastatina, a maksimalna dnevna doza, kreće se do 80 mg na dan. Ipak, s obzirom da je riječ o identičnoj djelatnoj tvari, treba imati na umu da uz nenaziranu primjenu ovakvog dodatka prehrani postoji određeni rizik za nastanak nuspojava i interakcija karakterističnih za lijekove iz skupine statina, osobito u bolesnika koji su prethodno iskusili nuspojave na statine (www.halmed.hr).

1.6. Najkorišteniji statini u Hrvatskoj

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) svake godine izrađuje izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj (Tablica 2). Prema najnovijim dostupnim podatcima (2016. godina), na popisu prvih 30 lijekova po broju definiranih dnevnih doza na 1000 stanovnika na dan, izdanih na teret HZZO-a, nalaze se atorvastatin (4. mjesto), rosuvastatin (10. mjesto) i simvastatin (28. mjesto), što pokazuje da je uporaba statina u RH široko rasprostranjena.

Tablica 2. Prvih 30 lijekova po DDD/1000 stanovnika/dan, na teret HZZO-a u 2016. godini (www.halmed.hr)

	ATK	INN	DDD/1000/dan
1	C09AA05	ramipril	61,72
2	C08CA01	amlodipin	46,31
3	N05BA01	diazepam	35,01
4	C10AA05	**atorvastatin**	34,87
5	C03CA01	furosemid	34,29
6	A02BC02	pantoprazol	30,18
7	N05BA12	alprazolam	25,10
8	A10BA02	metformin	21,85
9	M01AE01	ibuprofen	19,33
10	C10AA07	**rosuvastatin**	19,04
11	A11CC05	kolekalciferol	17,82
12	C09AA03	lizinopril	17,40
13	H03AA01	levotiroksin-natrij	16,42
14	C07AB07	bisoprolol	15,95
15	C08CA09	lacidipin	13,81
16	C07AB12	nebivolol	12,87
17	G04CA02	tamsulozin	11,97
18	M01AB05	diklofenak	11,76
19	C02AC05	moksonidin	11,64
20	A10BB09	gliklazid	10,73
21	R06AX13	loratadin	9,70
22	A10BB12	glimepirid	9,63
23	J01CR02	amoksicilin i inhibitor enzima	9,39
24	B01AA03	varfarin	9,24
25	C08CA13	lerkanidipin	8,99
26	C09CA03	valsartan	8,33
27	N05CF02	zolpidem	8,31
28	C10AA01	**simvastatin**	8,14
29	M01AE03	ketoprofen	7,98
30	C09CA01	losartan	7,76

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Inhibitori HMG-CoA reduktaze pripadaju u najpropisivanije lijekove kako u Republici Hrvatskoj, tako i u svijetu. Zbog svog učinka na smanjenje LDL kolesterola i brojnih pleiotropnih učinaka, zastupljeni su u primarnoj, kao i u sekundarnoj prevenciji brojnih kardiovaskularnih bolesti.

Iako se nalaze u istoj terapijskoj skupini, statini se međusobno razlikuju u lipofilnosti, načinu dobivanja, kliničkim učincima, metabolizmu i interakcijama u koje stupaju.

Cilj ovog rada bio je dati pregled farmakokinetike i farmakodinamike statina, s naglaskom na biotransformacije četiri statina registrirana na hrvatskom tržištu, te njihove puteve ulaska i izlaska iz stanice.

3. MATERIJALI I METODE

U izradi ovog rada korišteni su znanstveni radovi iz časopisa dostupnih u indeksnim bazama literature PubMed i Mendeley, te udžbenici i ostala dostupna literatura.

Ključne riječi korištene pri pretraživanju:

statins,
pharmacokinetic of statins,
pharmacology of statins,
statin transporters,
statin interactions,
HMG-CoA inhibitors,
atorvastatin metabolism,
simvastatin metabolism,
fluvastatin metabolism,
rosuvastatin metabolism,
discovery of statins,
statin side effects

Razdoblje pretraživanja: kolovoz 2018. - rujan 2018. godine.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Razlike u farmakološkim osobinama statina

Statini su heterogena skupina lijekova koja se razlikuje po načinu dobivanja; prirodnim ili sintetskim postupkom (Tablica 5.), prema strukturnim-fizikalno-kemijskim svojstvima te prema kliničkim učincima koji proizlaze iz navedenih svojstava (Tablica 3., Tablica 4.).

Tablica 3. Farmakološke osobine statina (Fabijanić, 2010).

Osobina	Atorvastatin	Fluvastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
najčešća doza: • primarna prevencija • sekundarna prevencija	 10-20 mg 40-80 mg	 20-40 mg 80 mg	 10 mg 20-40 mg	 20 mg 40-80 mg
smanjenje LDL % (maksimalna doza)	60	36	63	47
povećanje HDL % (maksimalna doza)	5%	6%	15%	8%
smanjenje triglicerida % (maksimalna doza)	28	16	26	18

Tablica 4. Podjela statina na temelju terapijske učinkovitosti doza pojedinih lijekova (Fabijanić, 2010).

Niska učinkovitost	Umjerena učinkovitost	Visoka učinkovitost
	atorvastatin 10 mg	atorvastatin 20-80 mg
simvastatin 10 mg	simvastatin 20 mg	simvastatin 40-80 mg
lovastatin 10-20 mg	lovastatin 40 mg	lovastatin 80 mg
pravastatin 10 mg	pravastatin 20-40 mg	
fluvastatin 20-40 mg	fluvastatin 80 mg	
	rosuvastatin 10 mg	rosuvastatin 20-40 mg

Tablica 5. Kemijska svojstva statina (Nigović i sur., 2007).

Podrijetlo	Lovastatin	Simvastatin	Pravastatin	Fluvastatin	Atorvastatin
	mikrobiološko	polusintetsko	polusintetsko	sintetsko	sintetsko
Prolijek (lakton)	da	da	ne	ne	ne
Lipofilnost (log P)	4.3	4.7	-0.2	3.2	4.1

Kada promatramo statine i njihovu lipofilnost (Tablica 5.), primijećujemo da simvastatin i lovastatin imaju znatno višu log*P* vrijednost. Zbog toga se ta dva lijeka (u RH samo simvastatin) primijenjuju u obliku prolijekova sa strukturom laktonskog prstena. Inače, kao i svi lijekovi s visokom vrijednosti log*P*, vrlo bi lako prolazili lipidne membrane u organizmu pasivnom difuzijom, čime bi njihovo dijelovanje bilo izrazito nespecifično (Shitara i Sugiyama, 2006).

4.2. Farmakokinetika statina

Svi se statini brzo apsorbiraju i unutar četiri sata postižu maksimalnu koncentraciju u plazmi. Bioraspoloživost je unutar skupine vrlo različita, ali s obzirom na to da je ciljni organ za statine jetra, bioraspoloživost ne možemo izravno povezati s njihovom djelotvornosti. Eliminacija se uglavnom vrši putem žuči (Nigović i sur., 2007).

4.2.1. Atorvastatin

4.2.1.1. Apsorpcija

Farmakodinamski učinci i farmakokinetika atorvastatina proučavani su na 16 ispitanika. Uzimali su 40 mg atorvastatina dnevno ujutro ili navečer. Pokazala se vrlo slična promijena serumskih vrijednosti lipida i apolipoproteina, iako je apsorpcija atorvastatina bila nešto manja nakon jutarnjeg uzimanja lijeka. Zaključak studije je da vrijeme uzimanja atorvastatina nema ključnu ulogu u njegovoj učinkovitosti, što je rijetkost u ovoj terapijskoj skupini (Cilla i sur., 1996).

Apsorpcija i bioraspoloživost lijeka se uzimanjem s hranom smanjuje (Nigović i sur., 2007).

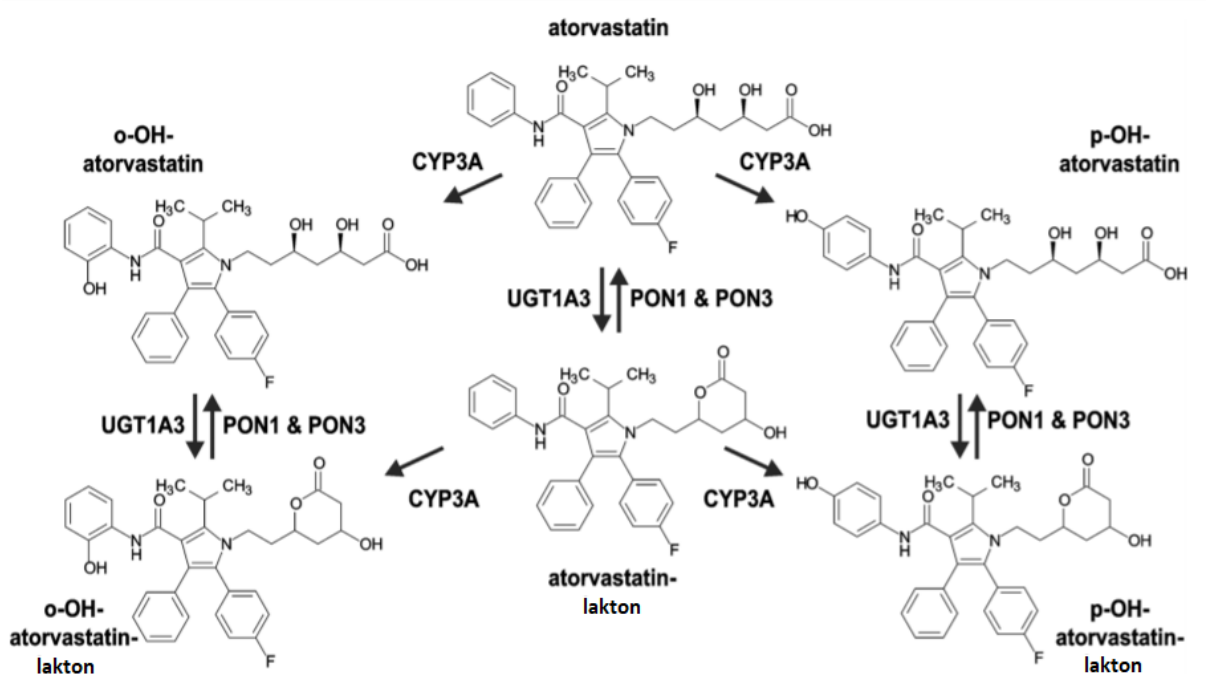
4.2.1.2. Raspodjela

Prosječni volumen raspodjele atorvastatina je otprilike 381 L. Atorvastatin se veže na proteine plazme u postotku od ≥ 98% (www.halmed.hr).

4.2.1.3. Metabolizam i biotransformacije

Atorvastatin se primjenjuje u obliku kalcijeve soli atorvastatin-hidoksikiseline, koja se u organizmu prevodi u laktonski oblik (Kearney i sur., 1993). Ta se reakcija odvija uz enzim UDP-glukuronoziltransferazu (UGT1A3), dok se povratna reakcija (hidroliza laktona) odvija uz paraoksonaze PON1 i PON3 (Reidmaier i sur., 2011).

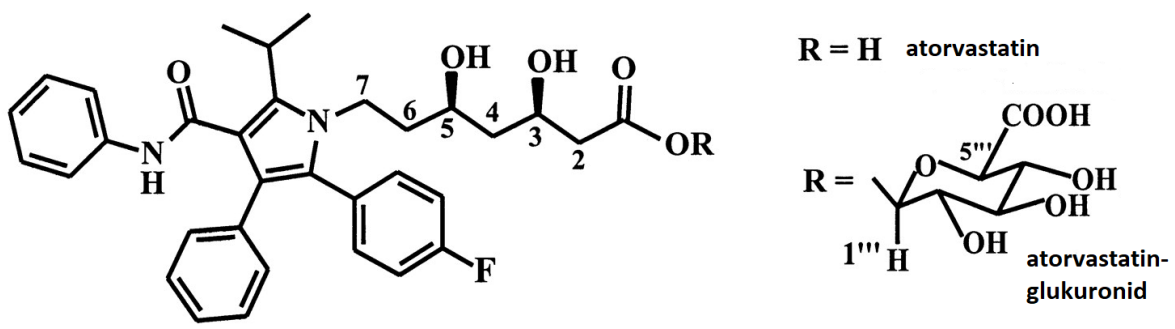
U *in vitro* studiji promatrano je ponašanje atorvastatina u formi kiseline te u formi laktona u mikrosomima ljudske jetre. Metabolizmom nastaju para-hidroksi i orto-hidroksi metaboliti (Slika 9). Glavni enzimi koji u tome sudjeluju su CYP3A4 i CYP3A5 (Jacobsen i sur., 2000).



Slika 9. Metabolizam atorvastatina (Reidmaier i sur., 2011).

Aktivni metaboliti atorvastatina (2-hidroksi i 4-hidroksi-atorvastatin) ukupno vrijeme inhibicije HMG-CoA reduktaze produljuju na čak 20-30 sati (Nigović i sur., 2007).

Daljnji metabolizam ide u smjeru glukuronidacije atorvastatina (Slika 10.) (www.halmed.hr).



Slika 10. Glukuronid atorvastatina (Prueksaritanont i sur., 2002).

4.2.1.4.. Eliminacija

Dugo poluvrijeme eliminacije (15-30h) omogućuje atorvastatinu ujednačeni učinak u snižavanju kolesterola tijekom 24-sata. Prvenstveno se uklanja putem žuči (Fabijanić, 2010).

4.2.2. Simvastatin

4.2.2.1. Apsorpcija

Optimalno vrijeme uzimanja lijeka je navečer prije spavanja, kad je najintenzivnija sinteza endogenog kolesterola, a apsorpcija i bioraspoloživost lijeka neovisni su o uzimanju hrane (Nigović i sur., 2007).

4.2.2.2. Raspodjela

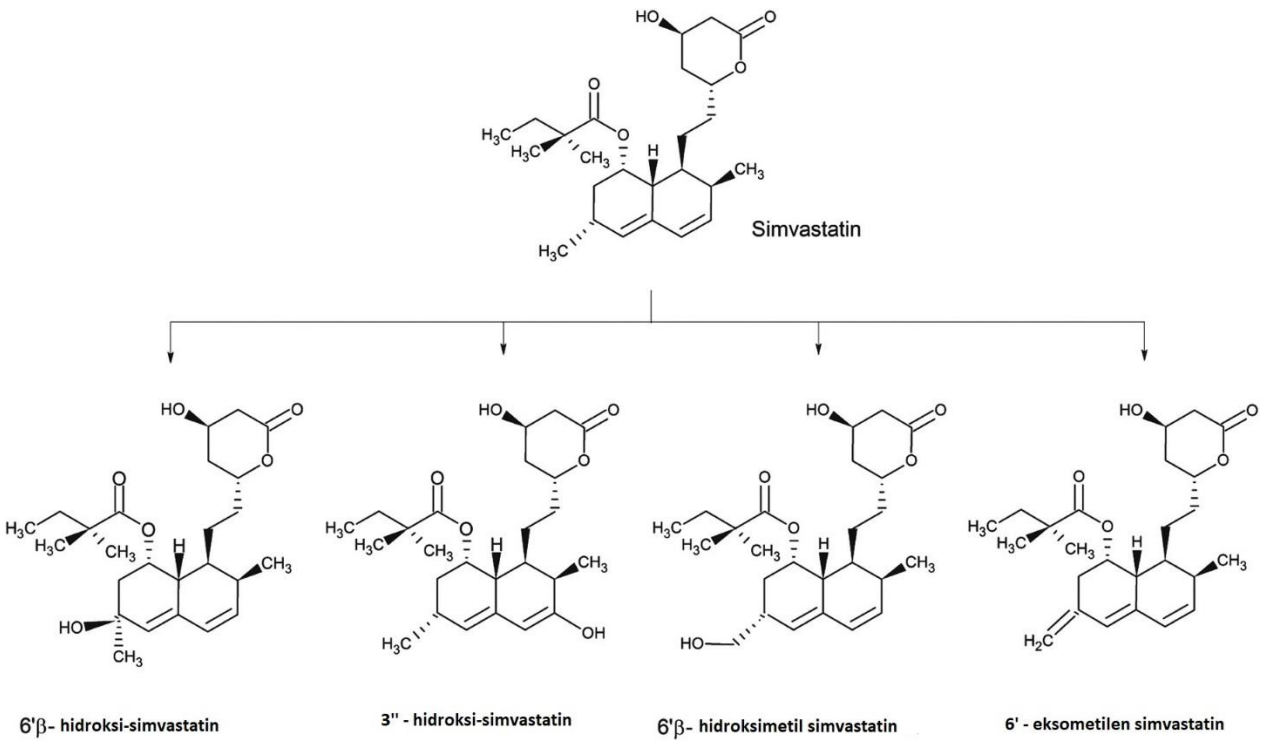
Više od 95% simvastatina i njegova aktivnog metabolita vezano je za bjelančevine plazme (Nigović i sur., 2007).

4.2.2.3. Metabolizam i biotranformacije

Simvastatin je, kao i lovastatin, vrlo lipofilan i zahtjeva enzimsku konverziju iz laktona prema formi otvorenog prstena, aktivnoj hidroksikiselini. Dakle, radi se o prolijeku (Sirtori, 1993). Simvastatin se metabolizira u minimalno četiri primarna metabolita, 6′β-OH simvastatin (glavni metabolit), 6′-eksometilen simvastatin, 6′β-hidroksimetil metabolit i 3″-OH

simvastatin. Smatra se da su ovi metaboliti aktivni i pridonose farmakološkoj aktivnosti simvastatina (Kim i sur., 2011).

Iako je CYP3A4 glavni enzim uključen u metabolizam statina, uključeni su i enzimi CYP2C8 (Tornio i sur., 2005), CYP2C9 i CYP2D6 (Transon i sur., 1996).

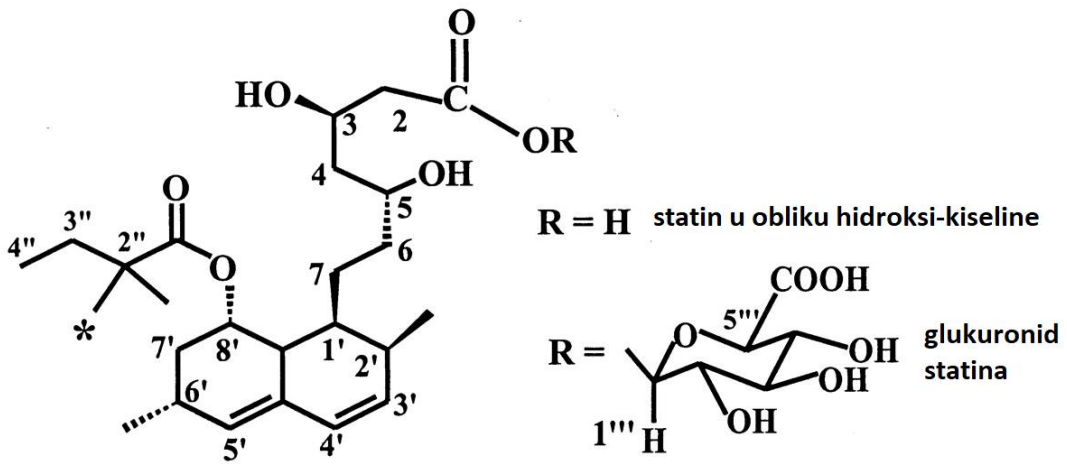


Slika 11. Metabolizam simvastatina (Kim i sur., 2011).

Laktonski prolijekovi prevode se u aktivan oblik i enzimatskom hidrolizom nespecifičnim karboksiesterazama u crijevnoj stijenci. Zbog toga varijacije u aktivnosti karboksiesteraza mogu utjecati na individualni odgovor na terapiju statinima (Nigović i sur., 2007).

Prema studiji iz 1998., sok od grejpa značajno smanjuje serumske koncentracije simvastatina. Pretpostavljeni mehanizam je preko inhibicije CYP3A4 metabolizma prvog prolaza. Istovremeno uzimanje simvastatina sa sokom od grejpa treba izbjegavati (Lilja i sur., 1998).

Uz metabolizam putem citokrom P450-sustava, u simvastatina često se viđa glukuronidacija (Slika 12.) (Prueksaritanont i sur., 2002).



Slika 12. Glukuronid simvastatina (Prueksaritanont i sur., 2002).

4.2.2.4. Eliminacija

Simvastatin se prvenstveno uklanja putem žuči (Fabijanić, 2010).

4.2.3. Fluvastatin

4.2.3.1. Apsorpcija

Optimalno vrijeme uzimanja lijeka je navečer prije spavanja, kad je najintenzivnija sinteza endogenog kolesterola (Nigović i sur., 2007).

Apsorpcija i bioraspoloživost lijeka se uzimanjem s hranom smanjuje (Nigović i sur., 2007).

4.2.3.2. Raspodjela

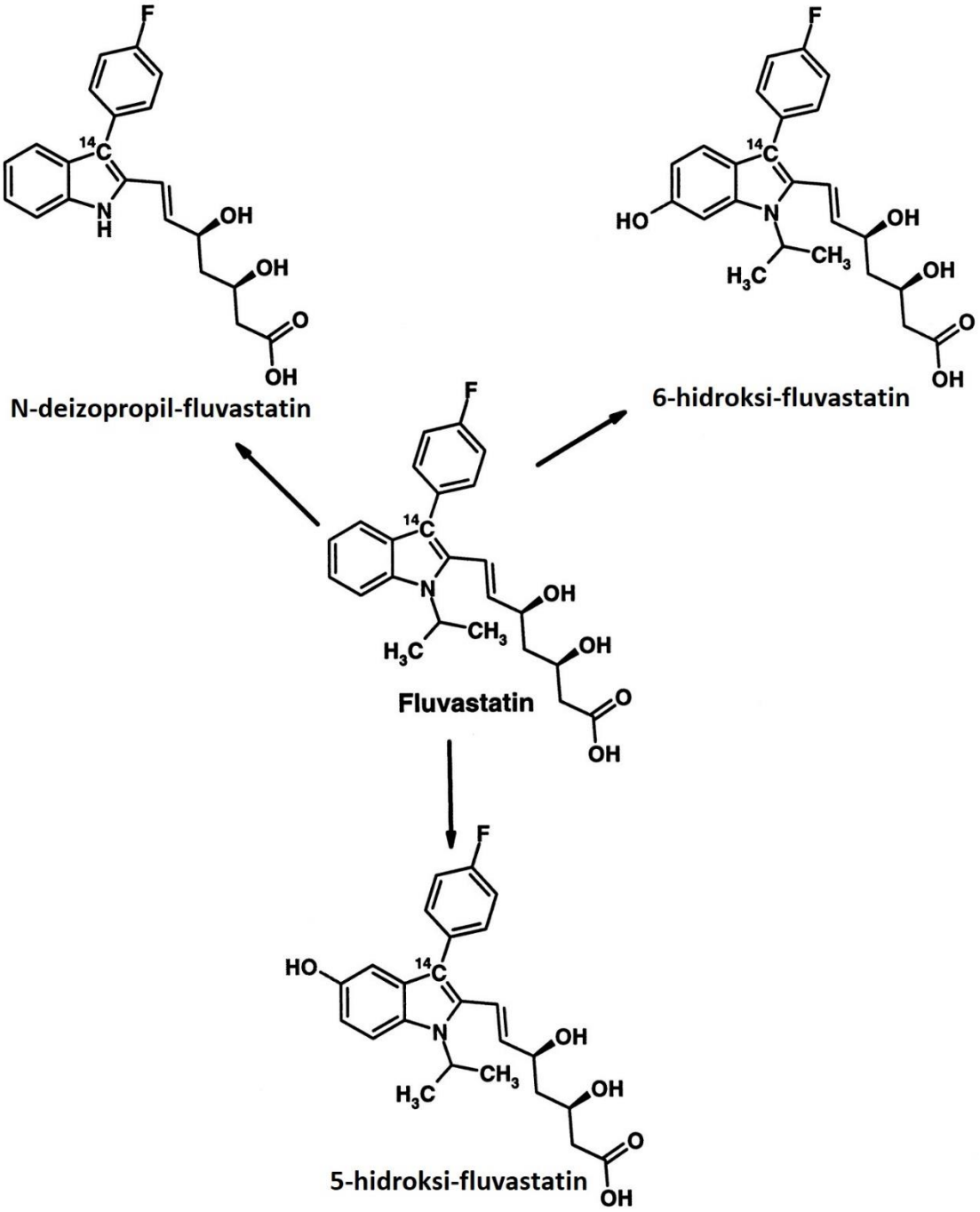
Apsolutna bioraspoloživost određena na temelju sistemske koncentracije u krvi je 24%. Prividni volumen raspodjele je 330 L. Oko 98% lijeka vezano je u krvotoku na proteine plazme (www.halmed.hr).

4.2.3.3. Metabolizam i biotranformacije

Glavni metaboliti fluvastatina su 5-hidroks, 6-hidroksi i *N*-deizopropil-fluvastatin (Slika 13.), što je pretežito katalizirano enzimom CYP2C9. Primjenom inhibitora CYP2C9,

kao što je sulfafenazol, inhibirano je nastajanje 6-hidroksi i *N*-deizopropil metabolita, dok je nastajanje 5-hidroksi metabolita inhibirano samo ako se uz CYP2C9 inhibiraju i CYP3A4 te CYP2C8. S obzirom na to da više CYP enzima sudjeluje u metabolizmu, manje su šanse za lijek-lijek interakciju koja bi smanjila metabolizam fluvastatina (Fischer i sur., 1999).

N-deizopropil-fluvastatin ne posjeduje farmakološku aktivnost, dok hidroksilirani metaboliti, iako farmakološki aktivni, ne ulaze u sistemski krvotok (Fischer i sur., 1999).



Slika 13. Metabolizam fluvastatina (Fischer i sur., 1999).

Intenzivan metabolizam preko CYP2C9 čini fluvastatin jedinstvenim među statinima (Shitara i Sugiyama, 2006).

4.2.3.4. Eliminacija

Fluvastatin je podložan glukuronidaciji putem UGT enzima (https://www.drugbank.ca). Uklanja se prvenstveno putem žuči (Fabijanić, 2010).

4.2.4. Rosuvastatin

4.2.4.1. Apsorpcija

U studiji provedenoj 2002. godine, na 24 sudionika ispitivane su farmakokinetske razlike i razlike u učinkovitosti rosuvastatina nakon jutarnje (07:00h), odnosno večernje (18:00h) primjene 10 mg rosuvastatina natašte. Praćeni parametri bili su smanjenje serumske koncentracije LDL-a, ukupnog kolesterola, triglicerida i apolipoproteina B. Rezultati su bili neznatno bolji nakon večernje primjene. Zaključak studije je da farmakodinamika i farmakokinetika rosuvastatina nisu ovisne o vremenu uzimanja, što ga čini uz atorvastatin, jedinim takvim lijekom u njihovoj terapijskoj skupini (Martin i sur., 2002).

Apsorpcija i bioraspoloživost lijeka neovisni su o uzimanju hrane (Nigović i sur., 2007).

4.2.4.2. Raspodjela

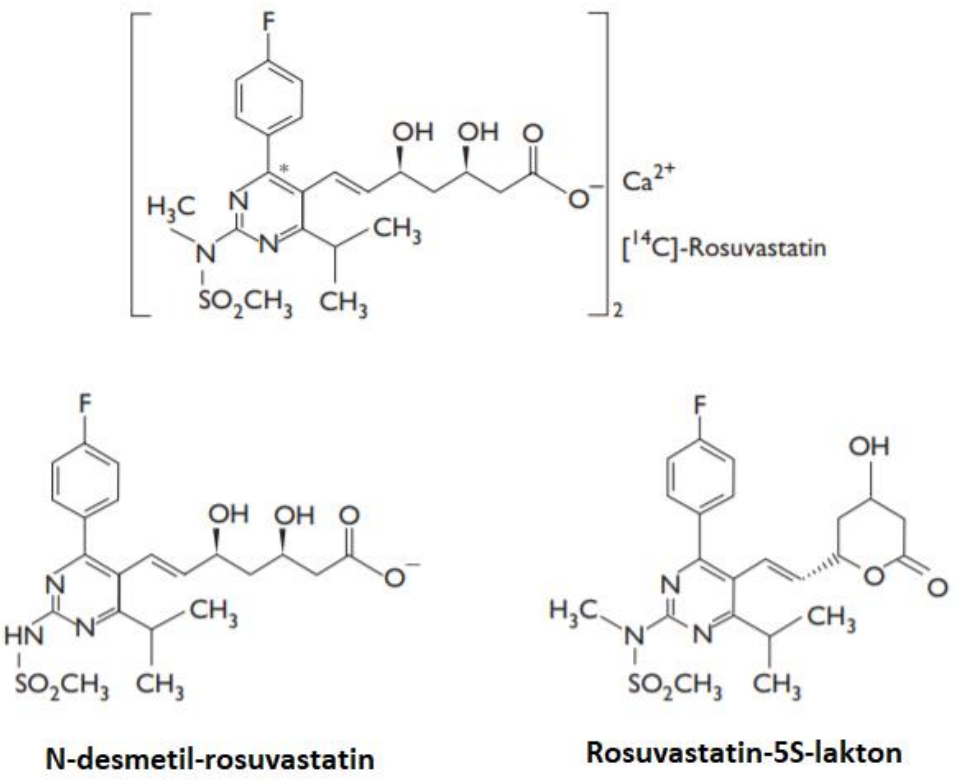
Bioraspoloživost rosuvastatina je oko 20 %, a vezanje za proteine plazme oko 88% (Nigović i sur., 2007). Volumen raspodjele iznosi približno 134 L (www.halmed.hr).

4.2.4.3. Metabolizam i biotranfomacije

Rosuvastatin je sintetski hepatoselektivni lijek. Relativno je hidrofilan i ima minimalan metabolizam preko CYP3A4. Glavni učinci na inhibiciju HMG-CoA reduktaze su povezani sa originalnom molekulom (Davidson, 2002).

U ispitivanju koje je na zdravim dobrovoljcima proučavalo farmakokinetiku rosuvastatina, otkriveno je da se u fecesu ispitanika našlo oko 90% nepromijenjenog lijeka. Ostatak se nalazio u fecesu u obliku metabolita *N*-desmetil-rosuvastatin i rosuvastatin-5S-

lakton (Slika 14.). U *in vitro* uvjetima pokazalo se da je glavni izoenzim zadužen za metabolizam CYP2C9, s nešto manjim doprinosom CYP2C19 i CYP3A4 (Martin i sur., 2003).



Slika 14. Rosuvastatin i njegovi metaboliti (Martin i sur., 2003).

Istovremena primjena flukonazola, potentnog inhibitora CYP2C9, tek je neznatno povećala sistemsku izloženost rosuvastatinu (Cooper i sur., 2002), dok istovremena primjena CYP3A4 inhibitora ketokonazola nije pokazala nikakvu promjenu u sistemskoj izloženosti rosuvastatin (Cooper i sur., 2003).

Zbog minimalnog metabolizma sustavom CYP-a, rosuvastatin nije podložan interakcijama u tolikoj mjeri u kojoj je ostatak statina (Shitara i Sugiyama, 2006).

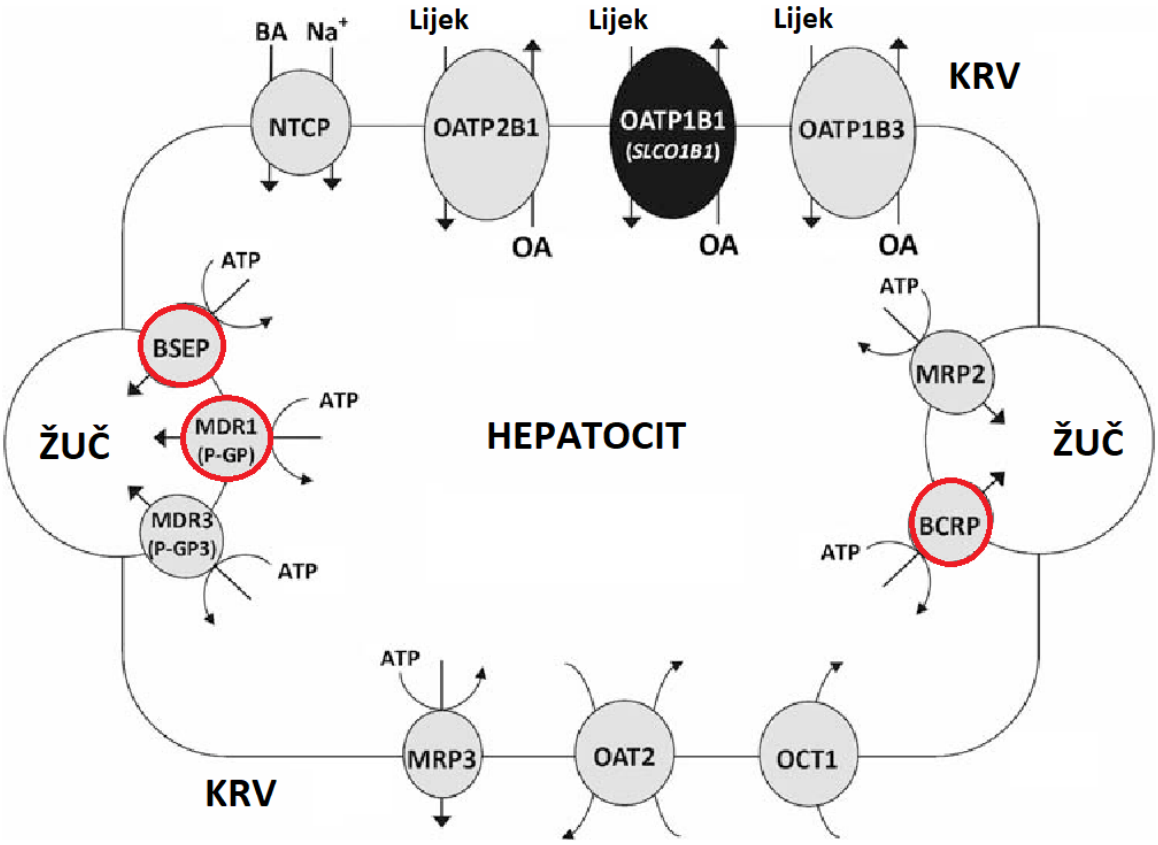
4.2.4.4. Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije rosuvastatina je oko 20h (Davidson, 2002). Prvenstveno se uklanja nepromijenjen putem žuči (Fabijanić, 2010).

4.3. Transporteri statina

Statini se uglavnom distribuiraju u jetru aktivnim transportom, preko organskog anionskog transportnog polipeptida (OATP) 1B1, eksprimiranog na bazolateralnoj membrani hepatocita (Slika 15.). On ima najvažniju ulogu za hepaticki unos statina u hepatocite, ali i za eliminaciju mnogih statina iz krvotoka. Efluksni transporteri kao što su MDR1 (eng. *multidrug resistance associated protein*), BCRP (eng. *breast cancer resistance protein*) i ABCB11 ili BSEP (eng. *bile acid export pump*) sudjeluju u završnom koraku, izbacivanju statina u žuč (Slika 15.) (Neuvonen i sur., 2006).

Uz OATP1B1, fluvastatin i rosuvastatin su također supstrati OATP1B3 i OATP2B1, dok su pravastatin i atorvastatin supstrati još i OATP2B1 transportera (Niemi i sur., 2011).



Slika 15. Shematski dijagram transportera eksprimiranih na humanim hepatocitima. Glavni transporter za ulazak statina u hepatocit je OATP1B1 (crno), a za prelazak u žuč MDR1, BSEP i BCRP (crveno) (Romaine i sur., 2010).

Polimorfizmi gena SLCO1B1 koji kodira za OATP1B1 mogu znatno utjecati na razine statina u plazmi. Budući da OATP1B1 u isto vrijeme uklanja statine iz krvotoka i dovodi ih na

mjesto djelovanja, niska aktivnost ovog transportera smanjuje učinak statina na snižavanje kolesterola, istovremeno povisujući razinu statina u plazmi što povećava rizik od nuspojava (Neuvonen i sur., 2006).

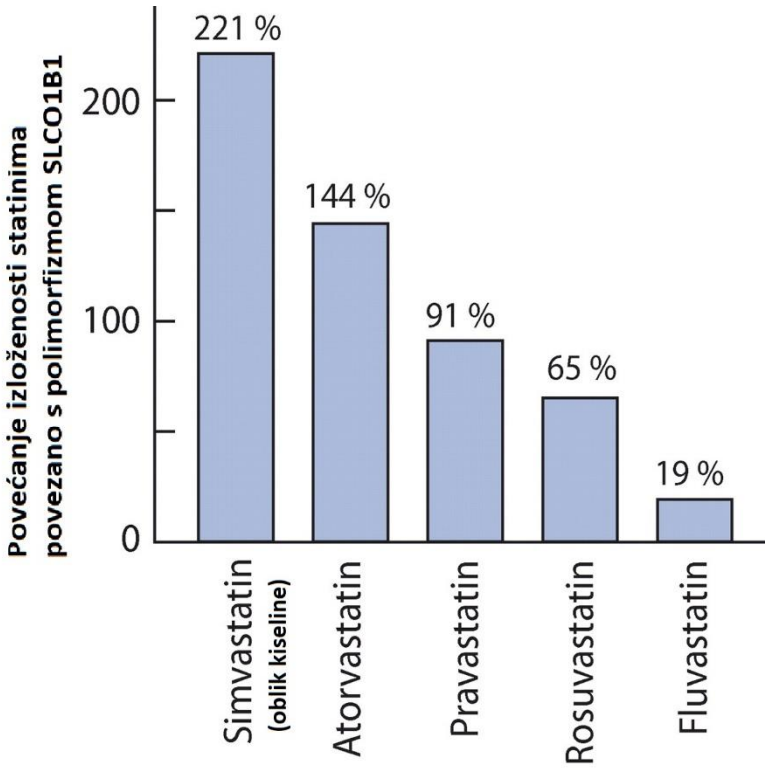
Tri genotipa polimorfizma gena SLCO1B1 identificirana su i klasificirana s obzirom na njihov utjecaj na metabolizam statina:

1. T/T genotip (valin/valin): pacijenti su normalni metabolizatori statina i odgovaraju im standardne doze statina za snižavanje LDL kolesterola. Smatra se da u ovu skupinu pripada 70% populacije.

2. T/C genotip (valin/alanin): pacijenti imaju smanjenu mogućnost metabolizma statina, i time četiri puta veći rizik za razvoj miopatije uzrokovane statinima. Oko 25% populacije ima ovaj genotip.

3. C/C genotip (alanin/alanin): pacijenti imaju značajno smanjenu mogućnost metabolizma statina i time sedamnaest puta veći rizik za razvoj miopatije uzrokovane statinima. Oko 5% populacije ima ovaj genotip (Stanić Obradović, 2016).

Studije su pokazale da polimorfizam gena SLCO1B1 ima različit učinak na različite statine (Slika 16.). Najveće povećanje plazmatske izloženosti statina uočeno je u aktivnog oblika simvastatina (oblik kiseline). Slijede atorvastatin, pravastatin i rosuvastatin, dok na plazmatsku koncentraciju fluvastatina ovaj polimorfizam gotovo da nema učinka. Ove razlike mogu se djelomično objasniti doprinosom ostalih transportera za ulazak pojedinog statina u hepatocit, kao i razlikama u farmakokinetičkim svojstvima statina. (Niemi i sur., 2011).



Slika 16. Utjecaj polimorfizma gena SLCO1B1 na plazmatsku koncentraciju pojedinog statina (Niemi i sur., 2011).

Genotipizacija SLCO1B1 polimorfizma mogla bi biti korisna za individualno doziranje statina pojedinom pacijentu, što bi dovelo do veće sigurnost i bolje učinkovitosti ovih lijekova (Niemi i sur., 2011).

4.4. Farmakokinetske interakcije

Većina interakcija statina je farmakokinetičke prirode, i to u fazi metabolizma (Nigović i sur., 2007). Interakcije se temelje na indukciji/inhibiciji CYP3A4 (značajnije za atorvastatin i simvastatin) te CYP2C9 (značajnije za fluvastatin i rosuvastatin) (Tablica 6).

Tablica 6. Moguće interakcije statina i nekih, češće uzimanih lijekova (Fabijanić, 2010).

Lijek	Moguće interakcije
antifungici	Potentni su inhibitori CYP3A4.
antiretrovirotici	Mogu 20 puta povećati koncentraciju lovastatina i simvastatina, 3 puta atorvastatina, 1,5 puta rosuvastatina; primjenu lovastatina i simvastatina prilikom primjene ovih lijekova treba prekinuti, primjena atorvastatina i rosuvastatina može se nastaviti u nižoj dozi te praćenje nuspojava, osobito miopatije.
blokatori kalcijskih kanala	Metaboliziraju se preko CYP3A4, osobito nedihidropiridinski CaA (diltiazem i verapamil) koji inhibiraju CYP3A4 i tako povećavaju koncentraciju statina; dozu ovih lijekova potrebno je sniziti i pratiti nuspojave. Dihidropiridini (amlodipin) manje se metaboliziraju putem CYP3A4 i bolji su izbor CaA u bolesnika koji primjenjuju statine.
ciklosporin	Potentni inhibitor metaboliziranja statina putem CYP3A4, ali i njihove renalne ekskrecije (uzrokuje višestruko povećanje koncentracije statina, pa i onih koji se metaboliziraju drugim podenzimima sustava citokroma). Istodobno se mogu primjenjivati samo u slučaju značajno sniženih doza obaju interaktanata.
digoksin	Umjereno povećanje koncentracije digoksina bilježi se samo uz istodobnu primjenu visokih doza statina. Interakcija je posredovana inhibicijom membranskih transportera (P-glikoproteina), značajno manje inhibicijom CYP pa se može javiti uz bilo koji statin. Iako je interakcija rijetka, može se pratiti koncentracija digoksina.
amiodaron	Povećava koncentraciju lovastatina i simvastatina; u slučaju istodobne primjene maksimalna dnevna doza lovastatina je 40 mg, a simvastatina 20 mg.
ezetimib	Nema značajnih farmakokinetskih interakcija.
niacin	Nisu dokazane značajne interakcije.
fibrati	Interakcija ovisi o fibratu koji se primjenjuje; rabdomioliza je zabilježena uz primjenu gemfibrozila, uz fenofibrate gotovo iznimno; fenofibrat je inhibitor CYP2C9 i treba ga izbjegavati u kombinaciji s fluvastatinom i rosuvastatinom.
varfarin	Rosuvastatin, lovastatin i simvastatin praćeni su umjerenim povećanjem protrombinskog vremena zbog natjecanja lijekova za CYP3A4 i CYP2C9; atorvastatin nema interakcije s varfarinom i statin je izbora u bolesnika na trajnoj antikoagulantnoj terapiji
sok grejpfruta	Inhibira CYP3A4; interakcija je moguća samo u slučaju primjene soka u količini > 250 ml/dan u bolesnika koje primjenjuju visoke doze simvastatina i lovastatina

4.5. Nuspojave statina

Statini se uglavnom dobro podnose. Blage i prolazne nuspojave koje se mogu pojaviti uključuju gastrointestinalne smetnje, glavobolju, vrtoglavicu i ooću slabost. Ozbiljne nuspojave su rijetke, a najznačajnija je pojava miopatije, koja može napredovati do rabdomiolize, te u konačnici rezultirati zatajenjem bubrega (Nigović i sur., 2007).

Učestalost pojave miopatije ovisna je ponajprije o dozi, odnosno serumskoj koncentraciji statina, te nadalje o mogućim interakcija s drugim lijekovima, karakteristikama pacijenta (starija dob, ženski spol, povećano konzumiranje alkohola, niža tjelesna masa, teže fizičke aktivnosti (Fabijanić, 2010).

5. ZAKLJUČAK

Na temelju proučene literature, možemo donijeti sljedeće zaključke:

- Visoke razine LDL-a te niske razine HDL-a vodeći su čimbenici rizika aterosklerotske bolesti srca, zbog čega statini, inhibitori sinteze kolesterola, pripadaju u najkorištenije lijekove u Republici Hrvatskoj i svijetu.
- Djelovanje statina temelji se na kompetitivnoj inhibiciji enzima hidroksi-metilglutaril koenzim A reduktaze, koji katalizira pretvorbu 3-hidroki-3-metilglutaril koenzima A u mevalonat, što je ključan korak u sintezi kolesterola. Statini svojim dijelom koji nalikuje na HMG okupiraju njegovo vezno mjesto, što dovodi do konformacijskih promjena na enzimu koje omogućavaju vezanje ostalih, hidrofobnih skupina statina.
- Statini su heterogena skupina lijekova koja se razlikuje po načinu dobivanja; prirodnim ili sintetskim postupkom, prema strukturnim i fizikalno-kemijskim svojstvima te prema kliničkim učincima koji proizlaze iz navedenih svojstava
- U Republici Hrvatskoj, registrirana su četiri statina: atorvastatin, simvastatin (primijenjuje se u obliku prolijeka), fluvastatin i rosuvastatin
- Za maksimalnu bioraspoloživost atorvastatina, potrebno ga je uzimati natašte. Primijenjuje se u obliku kalcijeve soli koja se u organizmu prevodi u laktonski oblik enzimom UGT1A3. Obje forme enzim CYP3A4 prevodi u aktivne hidroksi-metabolite, koji produljuju ukupno vrijeme inhibicije HMG-CoA reduktaze na čak 20-30 h. Dalje se atorvastatin glukuronidira i uklanja putem žuči.
- Optimalno vrijeme uzimanja simvastatina je večer. Radi se o prolijeku koji zahtjeva enzimsku pretvorbu iz laktona prema aktivnoj hidroksi-kiselini. Ima četiri aktivna metabolita za čije je nastajanje uglavnom odgovoran enzim CYP3A4. Eliminacija je putem žuči u obliku glukuronida.
- Fluvastatin je potrebno uzimati natašte prije spavanja. Ima dva aktivna hidroksi-metabolita, i neaktivan *N*-deizopropil-metabolit, koji nastaju uz enzim CYP2C9. Uklanja se putem žuči u obliku glukuronida.
- Bioraspoloživost rosuvastatina neovisna je o hrani i o vremenu uzimanja. Glavni učinci su povezani s izvornom molekulom - metabolizam je minimalan, zbog čega ovaj lijek uglavnom ne podliježe interakcijama. Uklanja se putem žuči.
- Ulazak statina u jetru uglavnom ide preko organskog anionskog transportnog polipeptida (OATP) 1B1 na bazolateralnoj membrani hepatocita. Polimorfizmi gena SLCO1B1 koji kodira za OATP1B1 mogu znatno utjecati na razine statina u plazmi, a time i na učinak i toksičnost

ovih lijekova. Polimorfizmi imaju najveći utjecaj na simvastatin, dok na fluvastatin gotovo nemaju učinka zbog doprinosa ostalih organskih transportera pri njegovom ulasku u hepatocit.
- Interakcije statina su farmakokinetičke prirode i temelje se na inhibiciji/indukciji CYP3A4 i CYP2C9.

6. LITERATURA

Alberts AW, Chen J, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, Rothrock J, Lopez M, Joshua H, Harris E, Patchett A, Monaghan R, Currie S, Stapley E, Albers-Schonberg G, Hensens O, Hirshfield J, Hoogsteen K, Liesch J, Springer J. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1980, 77, 3957–3961.

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry; seventh edition. New York, W. H. Freeman and Company, 2012, str. 768.

Cilla DD, Gibson DM, Whitfield LR, Sedman AJ. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *Journal of Clinical Pharmacology*, 1996, 36, 604–609.

Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Raza A, Schneck DW. Lack of effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, 55, 94–99.

Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW, Cantarini MV. The effect of fluconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2002, 58, 527–531.

Da Costa RF, Freire VN, Bezerra EM, Cavada BS, Caetano EWS, De Lima Filho JL, Albuquerque EL. Explaining statin inhibition effectiveness of HMG-CoA reductase by quantum biochemistry computations. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2012 14(4), 1389–1398.

Daniels TF1, Killinger KM, Michal JJ, Wright RW Jr, Jiang Z. Lipoproteins, cholesterol homeostasis and cardiac health. *International Journal of Biological Sciences*, 2009, 5(5):474-88.

Davidson MH. Rosuvastatin: a highly efficacious statin for the treatment of dyslipidaemia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2002, 11, 125–141.

Drugbank, https://www.drugbank.ca/drugs/DB01095, pristupljeno 19.9.2019.

Dujovne CA. Red Yeast Rice Preparations: Are They Suitable Substitutions for Statins? *American Journal of Medicine*, 2017, 130, 1148–1150.

Endo A, Tsujita Y, Kuroda M, Tanzawa K. Effects of ML-236B on cholesterol metabolism in mice and rats: Lack of hypocholesterolemic activity in normal animals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/Lipids and Lipid Metabolism*, 1979, 575, 266–276.

Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proceedings of the Japan Academy*, 2010, 86B, 484-493.

Fabijanić D. Statins in general. *Statini Općenito*, 2010, 19, 147–161.

Fernández C, Martín M, Gómez-Coronado D, Lasunción MA. Effects of distal cholesterol biosynthesis inhibitors on cell proliferation and cell cycle progression. *Journal of Lipid Research*, 2005, 46, 920–929.

Fischer V, Johanson L, Heitz F, Tullman R, Graham E, Baldeck JP, Robinson WT. The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor fluvastatin: effect on human cytochrome P-450 and implications for metabolic drug interactions. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 1999, 27, 410–416.

Francetić i suradnici. Farmakoterapijski priručnik, 7. izdanje. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 273-274.

Hafiane A, Genest J. HDL, atherosclerosis, and emerging therapies. *Cholesterol*, 2013. ID članka: 891403

Halmed, http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2012/Osvrt-na-rizike-primjene-dodataka-prehrani-koji-sadrze-crvenu-rizu-u-bolesnika-koji-su-iskusili-nuspojave-na-lijekove-iz-skupine-statina/617, pristupljeno 13.9.2018.

Halmed, http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2016/#Tablica_5, pristupljeno 13.9.2018.

Halmed, Sažetak opisa svojstava lijeka, dostupno na: http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/, pristupljeno 17.9.2018.

Istvan E, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*, 2001, 292, 1160–1164.

Istvan E. Statin inhibition of HMG-CoA reductase: A 3-dimensional view. *Atherosclerosis Supplements*, 2003, 4(1), 3–8.

Jacobsen W, Kuhn B, Soldner A, Kirchner G, Sewing KF, Kollman PA, Benet LZ, Christians U. Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. *Drug Metabolism and Disposition*, 2000, 28, 1369–1378.

Kearney AS, Crawford LF, Mehta SC, Radebaugh GW. The Interconversion Kinetics, Equilibrium, and Solubilities of the Lactone and Hydroxyacid Forms of the HMG-CoA Reductase Inhibitor, CI-981. *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*, 1993, 10, 1461–1465.

Kim KH, Kang JY, Kim DH, Park SH, Park SH, Kim D, Park KD, Lee YJ, Jung HC, Pan JG, i sur. Generation of human chiral metabolites of simvastatin and lovastatin by bacterial CYP102A1 mutants. *Drug Metabolism and Disposition*, 2011, 39, 140–150.

Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice-simvastatin interaction: Effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1998, 64, 477–483.

Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2002, 54, 472–477.

Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, Hill SJ, Giles PB, Phillips PJ, Lenz E. Metabolism, Excretion, and Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Adult Male Volunteers. *Clinical Therapeutics*, 2003, 25, 2822–2835.

Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2006, 80, 565–581.

Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1: a Genetically Polymorphic Transporter of Major Importance for Hepatic Drug Uptake. *Pharmacological Reviews*, 2011, 63, 157–181.

Nigović B, Fabijanić P, Bačić-Vrca V. Statini. *Farmaceutski glasnik*, 2007, 63, 315-331.

Orth M, Bellosta S. Cholesterol: Its regulation and role in central nervous system disorders. *Cholesterol*, 2012.

Poremećaji lipida, http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/poremecaji-lipida, pristupljeno 22.8.2018.

Prueksaritanont T, Subramanian R, Fang X, Ma B, Qiu Y, Lin JH, Pearson PG, Baillie TA. Glucuronidation of statins in animals and humans: A novel mechanism of statin lactonization. *Drug Metabolism and Disposition*, 2002, 30, 505–512.

Reiner Ž. Statins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, 2013, 10, 453–464.

Riedmaier S, Klein K, Winter S, Hofmann U, Schwab M, Zanger UM. Paraoxonase (PON1 and PON3) polymorphisms: *Impact on liver expression and atorvastatin-lactone hydrolysis. Frontiers in Pharmacology*, 2011, 2, 14.

Romaine SPR, Bailey KM, Hall AS, Balmforth AJ. The influence of SLCO1B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. *Pharmacogenomics Journal*, 2010, 10, 1–11.

Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: Drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacology and Therapeutics*, 2006, 112, 71–105.

Simons K, Ehehalt R. Cholesterol, lipid rafts, and disease. *Journal of Clinical Investigation*, 2002, 110, 597–603.

Simons K, Ikonen E. How cells handle cholesterol. *Science*, 2000, 290, 1721-1726.

Sirtori CR. Tissue selectivity of hydroxymethylglutaryl coenzyme a (HMG CoA) reductase inhibitors. *Pharmacology and Therapeutics*, 1994, 60, 431–459.

Stanić Obradović J. Utjecaj genskih polimorfizama na terapijski učinak statina. 2016. https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:226664

Steinberg D. The Cholesterol Wars: The Cholesterol Skeptics vs the Preponderance of Evidence. San Diego, Academic Press-Elsevier, 2007.

Stossel TP. The Discovery of Statins. *Cell*, 2008, 134, 903-905.

Tobert JA. Lovastatin and beyond: The history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2003, 2, 517–526.

Tornio A, Pasanen MK, Laitila J, Neuvonen PJ, Backman JT. Comparison of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (statins) as inhibitors of cytochrome P450 2C8. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2005, 97, 104-108.

Tsujita Y, Kuroda M, Tanzawa K, Kitano N, Endo A. Hypolipidemic effects in dogs of ML-236B, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase. *Atherosclerosis*, 1979, 32, 307–313.

Yamamoto A, Sudo H, Endo A. Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1980, 35, 259–266.

7. SAŽETAK / SUMMARY

Inhibitori HMG-CoA reduktaze ubrajaju se u najpropisivanije lijekove na svijetu. Glavni učinak im je smanjenje LDL kolesterola, zbog čega su zastupljeni u primarnoj i sekundarnoj prevenciji brojnih kardiovaskularnih bolesti.

Cilj ovog rada bio je dati pregled farmakokinetike i farmakodinamike statina, s naglaskom na biotransformacije četiri statina registrirana na hrvatskom tržištu, te njihove puteve ulaska i izlaska iz stanice.

U izradi ovog rada korišteni su znanstveni radovi iz časopisa dostupnih u indeksnim bazama literature PubMed i Mendeley, te udžbenici i ostala dostupna literatura.

Rezultati pokazuju da su statini vrlo heterogena skupina, uzevši u obzir način dobivanja pojedinog statina, strukturna i fizikalno-kemijska svojstva te kliničke učinke koji iz tih svojstava proizlaze. Pri uključivanju statina u terapiju važno je razmotriti različite enzime koji sudjeluju u njihovom metabolizmu te farmakogenomske karakteristike pacijenta kako bi se izbjegle interakcije i toksično djelovanje statina te kako bi se maksimizirao terapijski učinak.

HMG-CoA reductase inhibitors are among the most proscribed drugs in the world. The main effect is their reduction of LDL cholesterol, which is why they are used in primary and secondary prevention of many cardiovascular diseases.

The goal of the study was to review statin pharmacokinetics and pharmacodynamics, focusing on the biotransformation of the four statins registered on the Croatian market, and their paths of entry and excretion from the cell.

The research for the study has been conducted through academic research papers published in scientific journals and available for the review through the following databases: PubMed, Mendeley, textbooks and other literature.

The results show that the statins are highly heterogeneous group considering the origin of each statin, their structural and physico-chemical properties, and their clinical effects that result from these properties. When including statins into therapy, it is important to consider the various enzymes involved in their metabolism and pharmacogenomic characteristics of the patient to avoid interaction and toxicity of statins and to maximize the therapeutic effect.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmaceutsku kemiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

METABOLIZAM STATINA

Stjepan Odak

SAŽETAK

Inhibitori HMG-CoA reduktaze ubrajaju se u najpropisivanije lijekove na svijetu. Glavni učinak im je smanjenje LDL kolesterola, zbog čega su zastupljeni u primarnoj i sekundarnoj prevenciji brojnih kardiovaskularnih bolesti.

Cilj ovog rada bio je dati pregled farmakokinetike i farmakodinamike statina, s naglaskom na biotransformacije četiri statina registrirana na hrvatskom tržištu, te njihove puteve ulaska i izlaska iz stanice.

U izradi ovog rada korišteni su znanstveni radovi iz časopisa dostupnih u indeksnim bazama literature PubMed i Mendeley, te udžbenici i ostala dostupna literatura.

Rezultati pokazuju da je skupina statina vrlo heterogena po načinu dobivanja pojedinog statina, po strukturnim i fizikalno-kemijskim svojstvima te prema kliničkim učincima koji iz tih svojstava proizlaze. Pri uključivanju statina u terapiju važno je razmotriti različite enzime koji sudjeluju u njihovom metabolizmu te farmakogenomske karakteristike pacijenta kako bi se izbjegle interakcije i toksično djelovanje statina te kako bi se maksimizirao terapijski učinak.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 36 stranica, 16 grafičkih prikaza, 6 tablica i 45 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: inhibitori HMH-CoA reduktaze, farmakodinamika, farmakokinetika, metabolizam, statini

Mentor: **Dr. sc. Mirza Bojić**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Hrvoje Rimac**, *viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Ana Karković Marković, *asistentica Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Dr. sc. Davor Šakić, *viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2018.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Medicinal Chemistry
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

METABOLISM OF STATINS

Stjepan Odak

SUMMARY

HMG-CoA reductase inhibitors are among the most proscribed drugs in the world. The main effect is their reduction of LDL cholesterol, which is why they are used in primary and secondary prevention of many cardiovascular diseases.
The goal of the study was to review statin pharmacokinetics and pharmacodynamics, focusing on the biotransformation of the four statins registered on the Croatian market, and their paths of entry and exit from the cell.
The research for the study has been conducted through academic research papers published in scientific journals and available for the review through the following databases: PubMed, Mendeley, textbooks and other literature.
The results show that the statins are highly heterogeneous group considering the origin of each statin, their structural and physico-chemical properties, and their clinical effects that result from these properties. When including statins into therapy, it is important to consider the various enzymes involved in their metabolism and pharmacogenomic characteristics of the patient to avoid interaction and toxicity of statins and to maximize the therapeutic effect.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 36 pages, 16 figures, 6 tables and 45 references. Original is in Croatian language.

Keywords: HMG-CoA reductase inhibitors, pharmacodynamics, pharmacokinetics, metabolism, statins

Mentor: **Mirza Bojić**, **Ph.D.** *Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

Reviewers: **Hrvoje Rimac**, **Ph.D.** *Senior Assistant, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*
Ana Karković Marković, **Ph.D.** *Assistant, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*
Davor Šakić, **Ph.D.** *Senior Assistant, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry*

The thesis was accepted: September 2018.