Toksične miopatije

Jelenić, Ines

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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:105:036029

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ines Jelenić

Toksične miopatije

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ines Jelenić

Toksične miopatije

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju KBC-a „Zagreb“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Ervine Bilić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Mentor rada: prof.dr.sc. Ervina Bilić, prim. dr. med

POPIS SKRAĆENICA

ACh – acetilkolin

ADP – adenozin difosfat

ALT- alanin-aminotransferaza

AST- aspartat-aminotransferaza

ATP- adenozin trifosfat

CK- kreatin kinaza

CoQ10- koenzim Q10

CYP- citokrom P450 enzim (engl. cytochrome P450)

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

EKG- elektrokardiogram

EMG – elektromiografija

EMNG- elektromioneurografija

GIT- gastrointestinalni trakt (engl. gastrointestinal tract)

HMG-CoA- 3-hidroksimetil-3metilglutaril-koenzim A

IGF-1 – inzulinu sličan čimbenik rasta-1 (engl. insulin-like growth factor-1)

LDH- laktat dehidrogenzaza

LDL – engl. low-density lipoprotein

SAM- engl. statin associated myopathy

SNP- engl. single nucleotide polymorphism

SAŽETAK

SUMMARY

1 UVOD 8

1.1 Građa mišićnog tkiva 8

1.2 Fiziologija mišića 10

1.3 Toksičnost lijekova 15

1.4 Kongenitalne i stečene miopatije 26

2 STATINIMA UZROKOVANA MIOPATIJA (engl. Statin associated myopathy, SAM) 32

2.1 Farmakokinetika i mehanizam djelovanja statina 32

2.2 Klinička prezentacija statinima uzrokovane miopatije 33

2.3 Epidemiološki podatci 34

2.4 Etiopatogenetska osnova nastanka statinima uzrokovane miopatije ..35

2.5 Dijagnostika statinima uzrokovane miopatije 39

2.6 Praćenje i liječenje statinima uzrokovane miopatije 40

3 STEROIDIMA UZROKOVANE MIOPATIJE 43

3.1 Mehanizam djelovanja glukokortikoida i terapijske primjene 43

3.2 Epidemiološki podatci 46

3.3 Patofiziološki mehanizmi nastanka steroidima uzrokovane miopatije.46

3.4 Klinička prezentacija steroidima uzrokovane miopatije 48

3.5 Dijagnostika steroidima uzrokovane miopatije 49

3.6 Liječenje steroidima uzrokovane miopatije 51

4 ZAKLJUČAK 53

5 ZAHVALE 60

6 POPIS LITERATURE 61

7 ŽIVOTOPIS 65

SAŽETAK

Toksične miopatije

Autor: Ines Jelenić

Toksične miopatije su primarne bolesti mišića kod kojih je prvenstveno zahvaćen i promijenjen skeletni mišić, uzrokovane štetnim djelovanjem tvari koje se unose u organizam. Najčešće se radi o lijekovima, no toksične miopatije mogu biti uzrokovane i drugim tvarima iz okoliša bolesnika. Najčešća toksična miopatija je statinska miopatija uzrokovana uzimanjem lijekova sa ciljem snižavanja koncentracije kolesterola, tzv. statina. Statini su strukturni analozi HMG-CoA (3-hidroskimetil-3metilglutaril-konezim A)koji dovode do djelomične inhibicije enzima HMG-CoA-reduktaze te samim time i inhibicije prvog koraka u biosintezi sterola. Najjači učinak statina vidljiv je u snizivanju razine LDL kolesterola u krv. Klinički pokusi pokazali su da liječenje statinima značajno smanjuje učestalost novih koronarnih događaja i aterosklerotskih moždanih udara. U predstavnike statina ubrajamo lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin i rosuvastatin. Pod nazivom statinska miopatija podrazumijeva se pojava bilo kojeg mišićnog simptoma za vrijeme provođenja terapije statinima (sa ili bez porasta razine kreatin kinaze u serumu) koji se povlači po prekidu davanja lijeka. Glavne kliničke prezentacije statinske miopatije su asimptomatsko povišenje razine kreatin kinaze u serumu, pojava mialgije karakterizirane mišićnom slabošću, bolovima, grčevima, ukočenošću ili pojačanim mišićnim zamorom i nastanak rabdomiolize. Dijagnoza statinima uzrokovane miopatije temelji se pretežno na anamnestičkim podacima, kliničkim i laboratorijskim nalazima. Prvi korak u liječenju statinske miopatije je prekid terapije statinima uz zbrinjavanje pridruženih simptoma te primjena pomoćnih tvari kao što su koenzim Q10 i vitamin D. Druga po učestalosti toksična miopatija je steroidima uzrokovana miopatija. Učestalost razvoja miopatije ovisi o trajanju kortikosteroidne terapije, primijenjenoj dozi kao i o vrsti primijenjenog lijeka. Steroidima uzrokovana miopatija se tipično pojavljuje u dva oblika – akutnom i kroničnom obliku. Glavni pristup liječenju steroidima uzrokovane miopatije je smanjenje terapijske doze ili potpuni prekid terapije kortikosteroidima.

Ključne riječi: *toksična miopatija, statinima uzrokovana miopatija, steroidima uzrokovana miopatija*

SUMMARY

Toxic myopathies

Author: Ines Jelenić

Toxic myopathies are muscular diseases that are referring to specific clinical disorders of the skeletal muscles as a result of the underlying toxic etiology. Most frequently, the primary cause of the toxic myopathy is drug usage. Other causative factors may include enviromental toxins. Cholesterol lowering medications, particularly the statins, are the most commonly prescribed drugs that cause toxic myopathy. Statins are structural inhibitors of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A reductase (HMGCR). Their main mechanism of action is to inhibit the function of the HMGCR, which is the rate-limiting enzyme in the cholesterol biosynthesis. By reducing the serum levels of low-density lipoprotein-cholesterol, statins lead to significant risk reduction of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Examples of statin medications include lovastatin, fluvastatin, pravastatin, atorvastatin, simvastatin and rosuvastatin. Statin-associated myopathy (SAM) represents a wide spectrum of clinical symptoms and signs, from asymptomatic increase of creatinine kinase serum activity to fatal rhabdomyolysis. Other symptoms may include muscular pain, tenderness, cramps or weakness. Patients with SAM usually improve rapidly once the medication that caused it is stopped. The diagnostic approach to patient with SAM is primarily based on the patient history, physical examination and laboratory tests.The treatment of SAM involves elimination of known risk factors, discontinuation of statin therapy and vitamin D and coenzym Q10 supplementations. Myopathy has been recognized as a side effect of glucocorticoid (corticosteroid) therapy. Development of the steroid-induced myopathy depends on the duration of the corticosteroid therapy, the dose and nature of the agent. Steroid-induced myopathy can occur in an acute or chronic form. The treatment of steroid-induced myopathy includes the reduction of steroid dose or discontinuation of steroid therapy.

Key words: toxic myopathy, statin associated myopathy, steroid induced myopathy

1 UVOD

1.1 Građa mišićnog tkiva

Skeletno mišićno tkivo građeno je od snopova mišićnih vlakana dugih do 30 cm i promjera 10-100 μm s mnogo jezgara (Junqueira LC, Carneiro J 2005). Mišićna vlakna naslagana su u pravilne snopove okružene vanjskom ovojnicom od gustog veziva koja se zove epimizij. Od epimizija prema unutra protežu se tanki tračci vezivnog tkiva koji obavijaju snopove vlakana unutar mišića. Vezivno tkivo oko svakog snopa mišićnih vlakana naziva se primizij. Dodatno, svako mišićno vlakno okruženo je nježnim slojem veziva, endomizijem. Jedna od najvažnijih uloga vezivnog tkiva je mehanički prijenos sila nastalih kontrakcijom mišićnih vlakana (Junqueira LC, Carneiro J 2005).

Svjetlosnim mikroskopom na uzdužnom presjeku kroz mišićna vlakna vidljivo je izmjenjivanje tamnih i svijetlih pruga, tj. ona su poprečno isprugana . Tamnije pruge nazivaju se A-pruge (anizotropne, tj dvolomne u polariziranom svjetlu). Svjetlije pruge nazivaju se I-pruge (izotropne, tj ne mijenjaju polarizirano svjetlo) (Junqueira LC, Carneiro J 2005). Elektronskim mikroskopom može se vidjeti kako je svaka I-pruga uzdužno podijeljena na dva dijela tamnom poprečnom Z-crtom. Najmanji funkcionalni odsječak mišićnog vlakna proteže se između dviju susjednih Z-crta i naziva se sarkomera i njena duljina u relaksiranom mišiću iznosi oko 2,5 μm (Junqueira LC, Carneiro J 2005).

Svako mišićno vlakno sadrži nekoliko stotina do nekoliko tisuća dugih cilindričnih snopova filamenata koje se nazivaju mišićna vlakanca (miofibrile), čiji promjer iznosi 1-2 μm (Junqueira LC, Carneiro J 2005). Miofibrile teku usporedno s uzdužnom osi mišićnog vlakna i sastoje se od lančano nanizanih sarkomera. Prostori između miofibrila ispunjeni su unutarstaničnom tekućinom nazvanom sarkoplazma, koja sadrži mnogo kalija, magnezija i fosfata te brojne bjelančevinske enzime. Usporedno s miofibrilama, u sarkoplazmi je poredan i izuzetno velik broj mitohondrija koji, prilikom kontrakcije, opsrkrbljuju miofibrile velikom količinom energijom u obliku adenozin-trifosfata (ATP) (Guyton AC, Hall JE 2012).

Postoje dvije vrste filamenata – debeli (miozinski) i tanki (aktinski) filamenti. Debeli filamenti dugi su 1,6 μm i široki 15 nm te zauzimaju A-prugu, tj. središnji dio sarkomere (Junqueira LC, Carneiro J 2005). Tanki filamenti, dužine 1,0 μm i širine 8

nm, protežu se između debelih filamenta i usporedno s njima, a jednim svojim krajem pričvršćeni su za Z-crtu. Zbog takvog rasporeda, I-pruga se sastoji od dijelova tankih filamenata koji nisu prekriveni debelim filamentima (Junqueira LC, Carneiro J 2005). A-pruga se sastoji od debelih filamenata i dijelova tankih filamenata koji se djelomično prekrivaju. U sredini A-pruge nalazi se svjetlija zona, H-pruga, sastavljena od štapićastih dijelova molekule miozina. U njezinom središtu je M-crta, područje postraničnih spojeva između susjednih debelih filamenata. Glavna bjenačevina M-crte je kreatin-kinaza koja katalizira prijenos jedne fosfatne skupine iz fosfokreatinina (pričuvni oblik fosfatnih skupina bogatih energijom) na ADP i time osigurava opskrbu ATP-om za mišićnu kontrakciju (Junqueira LC, Carneiro J 2005). Mišićni filamenti sadržavaju nekoliko bjelančevina. Četiri glavne bjelančevine su aktin, tropomiozin, troponin i miozin. Tanki filamenti sastavljeni su od aktina, tropomiozina i troponina, dok se debeli filamenti sastoje uglavnom od miozina. Aktin je dugi nitasti (filamentozni, F-aktin) polimer građen od dviju niti kuglastih (globularnih, G-aktin) monomera, ovijenih jedan oko drugog u obliku dvostruke uzvojnice. Prilikom polimerizacije u F-aktin, molekule G-aktina vežu se odostraga prema naprijed, čineći tako filament s izrazitom polarnošću. Svaki monomer G-aktina sadrži vezno mjesto za miozin te jednu molekulu ADP koja predstavlja aktivno mjesto potrebno za uspostavu mišićne kontrakcije (Junqueira LC, Carneiro J 2005). Tropomiozin tanka je molekula građena od dva polipeptidna lanca. Molekule tropomiozina vežu se međusobno prednjim krajem za stražnji kraj i tako tvore filamente koji teku preko podjedinica aktina. U mirovanju prekrivaju aktivna mjesta na aktinskome lancu i na taj način spriječavaju kontrakciju.Troponin je kompleks sastavljen od tri podjedinice: TnT, koji se čvrsto drži za tropomiozin; TnC, koji veže ione kalcija; i TnI koji inhibira interakciju aktina i miozina. Kompleks troponina pričvršćen je za posebno mjesto na svakoj molekuli tropomiozina (Junqueira LC, Carneiro J 2005). U tankim (aktinskim) filamentima svaka molekula tropomiozina premošćuje 7 molekula G-aktina i na svojoj površini, ima vezan jedan kompleks troponina (Junqueira LC, Carneiro J 2005).

Miozin je veći kompleks sastavljen od šest polipeptidnih lanaca, dva jednaka teška lanca i dva para lakih lanaca. Teški lanci su tanke, štapićaste molekule, građene od dva teška lanca omotana jedan oko drugoga u dvostruki heliks, koji nazivamo rep (Junqueira LC, Carneiro J 2005). Jedan kraj svakog teškog lanca nabire se u kuglastu tvorbu nazvanu miozinska glavica pa se tako na jednom kraju

dvostrukog heliksa nalaze dvije slobodne glavice. Dva para lakih lanaca također su dijelovi miozinskih glavica- u svakoj su glavici po dva laka lanca koja pomažu u regulaciji funkcije glavice za vrijeme mišićne kontrakcije (Guyton AC, Hall JE 2012). Repovi miozinskih molekula međusobno su skupljeni u snopiće i tvore tijelo niti. Mnoge glavice strše postrance iz tijela. Također, i dio tijela svake miozinske molekule pruža se postrance te tvori ručicu. Ručice i glavice koje strše zajedno tvore poprječne mostove (Guyton AC, Hall JE 2012). Svaki most je savitljiv na dvama mjestima koje nazivamo zglobovi. Jedno od njih je mjesto gdje se ručica odvaja od tijela, a drugo gdje je glavica spojena s ručicom. Uzglobljene ručice omogućavaju da se glavice odmaknu daleko ili se primaknu bliže tijelu miozinske niti, dok uzglobljene glavice sudjeluju u procesu kontrakcije (Guyton AC, Hall JE 2012).

U sarkoplazmi koja okružuje miofibrile svakog mišićnog vlakna postoji i obilna mrežica koja se naziva sarkoplazmatska mrežica te sustav poprječnih cjevčica- T-cjevčice. T-cjevčice su tanka cjevasta uvrnuća stanične membrane (sarkoleme) koja čine složenu mrežu cjevčica koje anastomoziraju na granici između A i I-pruge svake sarkomere u svakoj miofibrili (Junqueira LC, Carneiro J 2005). Također, one su otvorene prema vanjskoj strani mišićnog vlakna i u dodiru su s izvanstaničnom tekućinom oko mišićnog vlakna (Guyton AC, Hall JE 2012). Sarkoplazmatska mrežica građena je od dvaju glavnih dijelova: velikih proširenja nazvanih završne cisterne koje priliježu uz T-cjevčice; te dugih uzdužnih cjevčica koje okružuju sve površine kontraktilnih miofibrila (Junqueira LC, Carneiro J 2005). Specijalizirani kompleks koji čine T-cjevčica i završne cisterne sarkoplazmatske mrežice naziva se trijada. Na njoj se depolarizacija započeta na sarkolemi prenosi s T-cjevčica na membranu sarkoplazmatske mrežice (Guyton AC, Hall JE 2012). Jedno od posebnih svojstava sarkoplazmatske mrežice je što u svojim cjevčicama sadrži veliku količinu kalcijevih iona, nužnih za mišićnu kontrakciju. Ona specifično regulira protok kalcija potrebnog za cikluse brze kontrakcije i relaksacije(Junqueira LC, Carneiro J 2005).

1.2 Fiziologija mišića

U relaksiranom stanju, sarkomere se sastoje od aktinskih i miozinskih niti koje se djelomično prekrivaju. Kontrakcija je rezultat povećanja područja njihova međusobnom prekrivanja mehanizmom klizanja niti. U stanju relaksacije ATP se veže za mjesta ATP-aze na miozinskim glavicama, a hidroliza je vrlo spora. ADP i

fosfatni ion ostaju vezani uz glavicu. U tom stanju konformacija glavice je takva da se ona uspravi prema aktinskoj niti, ali još ne dolazi do vezivanja (Guyton AC, Hall JE 2012). U relaksiranom mišiću miozin se ne može vezati za aktin jer su vezna mjesta za glavice miozina na molekuli aktina prekrivena kompleksom troponin-tropomiozin. Međutim, kada je koncentracija kalcijevih iona dovoljno velika, oni se vežu na TnC-podjedinicu troponina. Dolazi do promjene konformacije troponinskog kompleksa što uvlači molekulu tropomiozina dublje u brazdu aktinske uzvojnice te se otkrivaju aktivna mjesta na aktinu i dolazi do vezivanja miozinskih glavica poprječnih mostova (Guyton AC, Hall JE 2012). Uspostavljena veza između glavice poprječnog mosta i aktivnog mjesta na aktinskoj niti uzrokuje konformacijsku promjenu glavice, koja se nagne prema ručici poprječnog mosta. Nastaje zamah koji povlači aktinsku nit dublje u A-prugu. Kad se glavica poprječnog mosta nagne, dolazi do otpuštanja ADP i fosfatnog iona te se veže nova molekula ATP-a što uzrokuje odvajanje glavice od aktina. Dolazi do ponovne razgradnje ATP-a čime započinje slijedeći ciklus zbivanja koji, u končnici, rezultira novim zamahom (Guyton AC, Hall JE 2012). Proces se uzastopno ponavlja sve dok se aktinske niti ne povuku do Z-membrane tik do vršaka miozinskih niti, tj. dok se sarkomera ne skrati na duljinu od približno 2,2 μm, ili dok opterećenje mišića ne postane preveliko da bi se moglo zbivati daljnje povlačenje. Konačni rezultat je skraćenje svake sarkomere pa tako i cijelog mišićnog vlakna (Guyton AC, Hall JE 2012).

Skeletna mišićna vlakna inervirana su debelim mijeliniziranim živčanim vlaknima koja potječu iz velikih motoneurona prednjih rogova kralježnične moždine (Guyton AC, Hall JE 2012). Svaki živčani završetak povezan je s mišićnim vlaknom u neuromuskularnom spoju koji se nalazi na sredini mišićnog vlakna. U svakom mišićnom vlaknu postoji samo jedan neuromuskularni spoj. Živčano vlakno građeno je od spleta razgranatih živčanih završetaka koji se utiskuju u mišićno vlakno, ali su potpuno izvan sarkoleme, tvoreći tako motoričku završnu ploču (Guyton AC, Hall JE 2012). Uvrnuće membrane mišićnog vlakna zove se sinaptički žlijeb, dok se prostor između završetka aksona i membrane mišićnog vlakna naziva sinaptička pukotina i širine je 20 do 30 nm (Guyton AC, Hall JE 2012). Na dnu žlijeba nalaze se brojni mali nabori mišićne membrane koje nazivamo subneuralne pukotine. One značajno povećavaju površinu na koju djeluje sinaptička prijenosna tvar (Guyton AC, Hall JE 2012). U aksonskom završetku smješteni su brojni mitohondriji koji stvaraju ATP

potreban za sintezu ekscitacijskog transmitera acetilkolina (ACh). Acetilkolin stvara se u citoplazmi živčanog završetka te se pohranjuje u brojne sinaptičke mjehuriće, kojih normalno ima oko 300.000 (Guyton AC, Hall JE 2012). Kada živčani impuls stigne do neuromuskularnog spoja, proširi se živčanim završetkom i dolazi do otvaranja kalcijskih kanala reguliranih naponom i difuzije kalcijevih iona iz sinaptičkog prostora u unutrašnjost živčanog završetka (Guyton AC, Hall JE 2012). Smatra se kako kalcijevi ioni privlače mjehuriće s acetilkolinom, koji se zatim stope s membranom živčanog završetka te procesom egzocitoze izluče acetilkolin u sinaptički prostor (Guyton AC, Hall JE 2012).

Na postsinaptičkoj membrani mišićnog vlakna smješteni su brojni acetilkolinski receptori. To su zapravo ionski kanali regulirani acetilkolinom. Svaki receptor je proteinski kompleks sastavljen od 5 proteinskih podjedinica, dvije alfa-podjedinice i po jedne beta, delta i gama-podjedinice (Guyton AC, Hall JE 2012). Proteinske molekule protežu se kroz cijelu membranu i smještene su jedna oko duge u krug te tvore kanal. Kanal je zatvoren sve dok se dvije molekule acetilkolina ne vežu za dvije alfa-podjedinice. Dolazi do konformacijske promjene i otvaranja kanala. Promjer kanala dozvoljava prolaz važnijim pozitivnim ionima, kao što su natrij (Na^+), kalij (K^+) i kalcij (Ca^{++}). S druge strane, negativni ioni, kao ioni klora(Cl^-), zbog izrazito negativnog nabijenog ulaznog dijela kanala, ne mogu proći (Guyton AC, Hall JE 2012). Glavni učinak otvaranja acetilkolinskih kanala je prolazak velikog broja natrijevih iona, a s time i velike količine pozitivnog naboja u unutrašnjost vlakna. Tako na unutarnjoj strani membrane mišićnog vlakna nastaje lokalna pozitivna promjena električnog potencijala za 50 do 75 mV, koju nazivamo potencijalom završne ploče. On pobuđuje akcijski potencijal koji se širi duž mišićne membrane i dovodi do kontrakcije mišića (Guyton AC, Hall JE 2012). Acetilkolin ostaje u sinaptičkom prostoru najviše nekoliko milisekunda jer ga brzo razgrađuje enzim acetilkolinesteraza i time ga odstranjuje iz sinaptičkog prostora. No i to kratko vrijeme, dovoljno je da podraži mišićno vlakno.

Akcijski potencijal u skeletnom mišiću traje 1 do 5 milisekunda, dok mu brzina provođenja iznosi 3-5 m/s (Guyton AC, Hall JE 2012). Za postizanje maksimalne mišićne kontrakcije, akcijski potencijal mora doprijeti u dubinu mišićnog vlakna, do svake miofibrile. To se postiže prenošenjem akcijskog kanala duž poprječnih cjevčica

koje se probijaju kroz cijelo mišićno vlakno. Kad akcijski potencijal dosegne poprječnu cjevčicu, dihidropiridinski kanali zamijete promijenu napona. Ti receptori povezani su s kanalima koji oslobađaju kalcij (rijanodinski receptorski kanali), a smješteni su u pridruženim cisternama sarkoplazmatske mrežice (Guyton AC, Hall JE 2012). Aktivacijom dihidropiridinskih kanala, dolazi do otvaranja rijanodinskih kanala u cisternama i pridruženim uzdužnim cjevčicama, koji ostaju otvorenima nekoliko milisekundi te otpuštaju kalcijeve ione u sarkoplazmu oko miofibrila i dolazi do kontrakcije (Guyton AC, Hall JE 2012). Mišićna kontrakcija traje sve dok je koncentracija kalcijevih iona dovoljno velika. Nakon postizanja maksimalne mišićne kontrakcije, kalcijska crpka smještena u stijenkama sarkoplazmatske mrežice, prebacuje kalcijeve ione iz miofibrila natrag u sarkoplazmatske cjevčice (Guyton AC, Hall JE 2012).

Svaki motoneuron koji izlazi iz kralježnične moždine inervira veći broj mišićnih vlakana, a taj broj ovisi o vrsti mišića. Sva mišićna vlakna koje inervira jedno jedino živčano vlakno zovu se motorička jedinica. Mali mišići koji brzo reagiraju i koji se moraju precizno nadzirati, imaju više živčanih vlakana za manji broj mišićnih vlakana (Guyton AC, Hall JE 2012). S druge strane, veliki mišići koji ne zahtijevaju precizni nadzor, mogu imati nekoliko stotina mišićnih vlakana u motoričkoj jedinici. U prosjeku, po motoričkoj jedinici ima oko 800 do 100 mišićnih vlakana (Guyton AC, Hall JE 2012). Mišićna vlakna u svakoj motoričkoj jedinici isprepleću se s drugim motoričkim jedinicama preko mikrosnopića od 3 do 15 vlakana. Time se postiže da se pojedine motoričke jedinice kontrahiraju tako da kontrakcije jedne potpomaže kontrakciju druge (Guyton AC, Hall JE 2012). Zbrajanjem pojedinačnim mišićnih trzaja dolazi do povećanja intenziteta ukupne mišićne kontrakcije i to se naziva sumacija. Ona se može postići na dva načina: 1) povećanjem broja motoričkih jedinica koje se kontrahiraju istodobno, što se naziva sumacija većeg broja vlakana i 2) povećanjem učestalosti kontrakcija, što se naziva sumacija frekvencija i može rezultirati tetanizacijom (Guyton AC, Hall JE 2012).

Kada središnji živčani sustav pošalje slab signal za kontrakciju mišića, dolazi do stimulacije manjih motoričkih jedinica prije nego većih, iz razloga što su manje motoričke jedinice inervirane tanjim motoričkim živčanim vlaknima koja su podražljivija (Guyton AC, Hall JE 2012). Kako se povećava jačina signala, podražuju

se sve veće i veće motoričke jedinice, što se naziva načelo veličine. S povećanjem frekvencije stimulacije, dolazi do pojave nove mišićne kontrakcije prije nego što završi prethodna. Kao posljedica toga, druga se kontrakcija djelomice pridodaje prvoj, pa se ukupna snaga kontrakcije sve više povećava kako se povisuje frekvencija (Guyton AC, Hall JE 2012). Kad frekvencija postigne kritičnu razinu, uzastopne kontrakcije na kraju postanu tako brze da se međusobno stapaju, pa mišićna kontrakcija postane potpuna glatka i trajna, što se naziva tetanizacija (Guyton AC, Hall JE 2012). Ako se frekvencija još malo povisi, snaga kontrakcije doseže svoj maksimum te svako dodatno povišenje frekvencije nema daljnjeg učinka na povećanje snage kontrakcije. To se događa iz razloga što je dovoljno kalcijevih iona u sarkoplazmi mišića, čak i između akcijskih potencijala, pa se održava puno stanje kontrakcije bez mogućnosti relaksacije između akcijskih potencijala (Guyton AC, Hall JE 2012).

Energija potrebna za mišićnu kontrakciju dobiva se iz ATP-a. Najviše te energije troši se za mehanizam međusobnog klizanja kojim poprječni mostovi vuku aktinske niti. Koncentracija ATP-a u mišćnom vlaknu dovoljna je za potpunu kontrakciju u trajanju najviše jednu do dvije milisekunde (Guyton AC, Hall JE 2012). Nakon razgradnje ATP-a u ADP, brzo dolazi do ponovne fosforilacije u novi ATP te nastavka kontrakcije. Za obnavljanje ATP-a iskorištava se fosfokreatinin, koji sadrži fosfatnu vezu bogatu energijom. Fosfokreatinin se odmah razgradi, a tako oslobođena energija, koristi se za vezivanje novog fosfatnog iona za ADP. Međutim, ukupna količina fosfokreatinina u mišićnom vlaknu je vrlo mala te je takva pohranjena energija dostatna za maksimalnu kontrakciju mišića u trajanju od 5 do 8 sekundi (Guyton AC, Hall JE 2012). Drugi važan izvor enrgije koji služi za obnavljanje i ATP-a i fosfokreatinina je proces glikolize glikogena prethodno pohranjenog u mišićnim stanicama. Brzom enzimskom razgradnjom glikogena, nastaju pirogrožđana i mliječna kiselina te se oslobađa energija koja služi za pretvorbu ADP-a u ATP. ATP se tada može iskoristiti kao izvor energije za dodatnu mišićnu kontrakciju, ali i za obnovu zaliha fosfokreatinina (Guyton AC, Hall JE 2012). Posljednji izvor energije je oksidacijski metabolizam kojim se ATP dobiva nakon vezivanja kisika sa završnim prozvodima glikolize. Iz tog izvora potječe više od 95% ukupne energije koju mišići iskorištavaju za neprekinutu, dugotrajnu kontrakciju (Guyton AC, Hall JE 2012). Za izuzetno dugotrajnu maksimalnu mišićnu aktivnost, koja traje više sati, najveći dio

energije potječe iz masti. Za aktivnost koja traje 2 do 4 sata, pohranjeni ugljikohidrati mogu dati čak polovicu energije (Guyton AC, Hall JE 2012).

1.3 Toksičnost lijekova

Svrha farmakoterapije je postići željeni povoljan učinak lijeka uz minimalne neželjene učinke te odrediti dozu lijeka koja je prikladna za ostavarenje te svrhe. Kombinirajući principe farmakokinetike i farmakodinamike, postiže se navedeni učinak (Katzung BG et al, 2011). Farmakodinamika se bavi odnosom koncentracija – učinak, a farmakokinetika odnosom doza – koncentracija, a poveznicu im čini upravo koncentracija. Parametri apsorpcija, distribucija i eliminacija određuju kako će brzo i koliko dugo lijek biti prisutan u ciljnom organu i dio su farmakokinetike, dok s druge strane, koncentracija lijeka na mjestu djelovanja, farmakološki učinak i klinički odgovor, koji može biti djelotvoran ili toksičan, spadaju pod farmakodinamiku (Katzung BG et al, 2011). Temeljna hipoteza farmakologije je postojanje međuodnosa između povoljnog ili štetnog učinka lijeka i koncentracije lijeka (Katzung BG et al, 2011). U farmakokinetici doza lijeka se definira kliničkim ispitivanjima i to uglavnom na zdravim mlađim osobama, te zbog toga nisu pogodne za svakog bolesnika, a pogotovo ne za djecu i starije osobe s mnoštvom komorbiditeta (Kashuba AD, Bertino JS 2001).

Predviđanje dvaju važnih farmokinetskih parametara, sustavnog klirensa lijeka i prividnog volumena distribucije , potrebno je za određivanje veličine doze i učestalosti doziranje (Katzung BG et al, 2011). Volumen raspodjele (ili volumen distribucije, V_d) povezuje količinu lijeka u tijela (D) s koncentracijom lijeka u krvi (C_b), plazmi (C_p) ili vodi (C_u – nevezani lijek) (Katzung BG et al, 2011):

$$V_d = \frac{D}{C}$$

Ako je lijek izrazito liposolubilan (nepolaran i neioniziran) i slabo vezan za plazmatske proteine njegov volumen raspodjele drastično raste. S druge strane, ako

je lijek slabo topljiv u lipidima (polaran, ioniziran) i vezan u visokom postotku za plazmatske proteine, neće moći prolaziti kroz sve fiziološke barijere u tijelu (Katzung BG et al, 2011). Klirens je mjera koja stavlja u odnos brzinu eliminacije lijeka i koncentraciju lijeka, te se može definirati u odnosu na krv, plazmu ili tjelesnu vodu (Katzung BG et al, 2011). Klirens se odvija u bubregu, plućima, jetri, mišićima i drugim organima te je stoga potrebno odrediti klirens za svaki pojedini organ i njihovom sumacijom dobiti sistemni klirens (Katzung BG et al, 2011).

U distribuciji lijeka bitne su još dvije vrlo važne fiziološke barijere, a to su hemato-encefalična barijera i placentarna barijera. Hemato-encefalična barijera ima vrlo složenu građu sastavljenu od mreže endotelnih stanica , astroglije, pericita , perivaskularnih makrofaga i bazilarne lamine. Kapilare u mozgu nemaju pore jer su im endotelne spojene kontinuiranim čvrstim vezama koje proizvode transmembranski proteini. Njihovom interakcijom uspješno se blokira slobodna difuzija polarnih topljivih molekula (Bulat Z 2013). Hemato-encefalična barijera značajno otežava ulazak gotovo svim molekulama iz krvi u mozak, osim malim i lipofilnim molekulama ili onim molekulama koje ulaze u mozak aktivnim transportom, osobito esencijalni nutrijenti, prekursori i kofaktori. Prijenos spojeva preko placentarne barijere također je poredovan proteinskim prijenosnicima smještenim na membranama posteljice. Prijenosnici većim dijelom spadaju u porodici ABC (ATP binding cassette) (Bulat Z 2013).

Svrha metabolizma lijeka je da se poveća njihova topljivost u vodi, tako da bi se poboljšao njihovo izlučivanje iz tijela. Postoje tri vrste biotransformacijskih reakcija uključenih u metabolizam lijekova i drugih egzogenih spojeva (ksenobiotici), a to su oksidacijsko-redukcijske reakcije, hidrolize i konjugacija (Katzung BG et al, 2011). Većina tih enzima smještena je u jetri .Osim jetre biotransformacija lijekova odvija se na drugim lokacijama u tijelu (crijeva, pluća, plazma) (Bulat Z 2013). Oksidativni metabolizam putem citokrom P450 enzima je primarna metoda metaboliziranja lijeka. Ovi enzimi monooksigenaze obuhvaćaju vrlo raznoliku obiteljlji hemoproteina i uglavnom se nalaze u endoplazmatski retikulum i mitohondrijima, osobito u jetri i tankom crijevu (Božina N et al, 2009). Identificirano je više od 60 ključnih izoformi citokroma P450 enzima sa stotinama genetskih varijacija (Božina N et al, 2009). Biotransformacija može neku tvar učiniti manje aktivnom ili ju inaktivirati, ali isto tako

može doći do preobrazbe u aktivni ili toksični spoj (Katzung BG et al, 2011). Podijeljena je u dvije faze. U fazi I lijek se pretvara u polarniji oblik dodavanjem ili otkrivanjem funkcionalnih skupina (-OH, -NH2, -SH). Takav polarniji oblik ili se izlučuje ili ulazi u fazu II gdje se zbiva konjugacija ili sintetske reakcije s glukuronskom, sulfornom, octenom kiselinom ili aminokiselinama (Katzung BG et al, 2011). Glatka endoplazmatska mrežica u svojoj lipofilnoj membrani sadrži oksidaze mješovite funkcije (MFO) ili monooksigenaze, koje koriste reducirajuće agense poput NADPH i molekularni kisik. Jaka oksidacijska svojstva kisika omogućuju oksidaciju velikog broja lijekova zajedno s niskom specifičnošću za supstrate enzima (Katzung BG et al, 2011). Flavoprotein NADPH – citokrom P450 – reduktaza i hemoprotein citokrom 450 (terminalna oksidaza; CYP) imaju ključnu ulogu u oksido-redukcijskim reakcijama. Ponovljena uzastopna primjena lijeka dovodi do indukcije ekspresije određenog CYP-a pospješujući njegovu sintezu i inhibirajuću njegovu razgradnju (Božina N et al, 2009). Tako dolazi do smanjene učinkovitosti nekog lijeka zbog njegove pretjerane inaktivacije zbog povećanog broja CYP-ova, a isto tako može doći i do pretjerane „djelotvornosti“ (toksičnosti) nekog lijeka u koliko je taj CYP lijek zapravo aktivirao, a ne inaktivirao (Božina N et al, 2009).

Eliminacijom prvog reda smatra se brzina eliminacije koja nema prag zasićenja i brzina eliminacije lijeka proporcionalna je umnošku klirensa i koncentracije. Karakteristike lijekova koji imaju eliminaciju prvog reda su neovisnost poluvijeka eliminacije o dozi i neovisnost klirensa o dozi (Katzung BG et al, 2011). Kod eliminacije ograničenog kapaciteta (zasitljiva; saturabilna; eliminacija ovisna o dozi; nelinearna eliminacija) određene doze lijeka dovode do zasićenja metaboličkih putova i njegove eliminacije. To ima za posljedicu smanjenje klirensa pri višim dozama (Katzung BG et al, 2011). Kod lijekova visoke ekstrakcije većina lijeka biva eliminirana prvim prolaskom kroz organ, te njihova eliminacija ovisi o perfuziji organa, vezanosti za plazmatske proteine i o njihovoj razdiobi u krvne stanice (Katzung BG et al, 2011).

Poluvijek eliminacije je vrijeme potrebno da se količina lijeka smanji za polovinu, a upućuje i na podatak o vremenu potrebnom da se dosegne 50% ravnotežnog stanja (Katzung BG et al, 2011). Trajanje terapijskog učinka povezano je s poluvijekom života ($T_{1/2}$). $T_{1/2}$ nekog lijeka u plazmi je jedan od glavnih faktora za

uspostavljanje optimalnog režima doziranja. Uzimanje lijekova s kratkim $T_{1/2}$ zahtijeva često doziranje (npr. više puta dnevno uzimanje tableta) i često rezultira slabijom suradljivošću pacijenata (Katzung BG et al, 2011). Produljenje poluvijeka života moguće je korištenje posebnih formulacija lijeka s produljenim otpuštanjem ili paralelnim davanjem inhibitora enzima odgovornih za razgradnju lijeka (Katzung BG et al, 2011).

Akumulacije lijeka je obrnuto proporcionalna frakciji doze koja se izgubi tijekom jednog intervala doziranja, tj. razmak između dviju doza. Do akumulacije dolazi kada je razmak između dviju doza kraći od vremena potrebnog da prođu 4 poluvijeka eliminacije lijeka (Katzung BG et al, 2011).

Intenzitet i trajanje učinka lijeka usko su povezani sa slobodnom frakcijom lijeka na mjestu djelovanja tj. onim dijelom koji nije vezan za plazmatske proteine. Smatra se kako je koncentracija slobodnog lijeka u plazmi dobar korelat koncentraciji na mjestu djelovanja (Katzung BG et al, 2011).

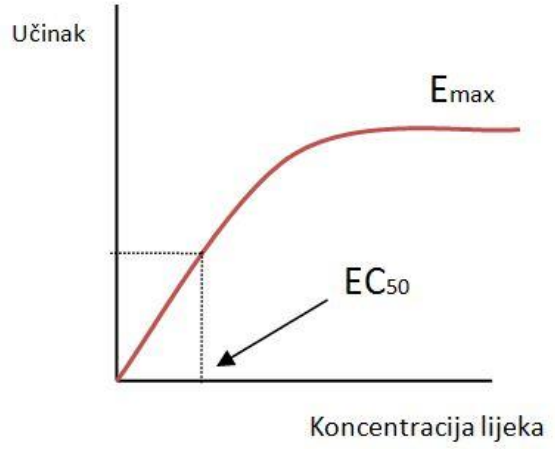
Većina lijekova se primjenjuje tako da se održava uravnotežena količina lijeka u organizmu pomoću doze održavanja koja mora biti jednaka količini lijeka koji se eliminira, a najznačajniji čimbenik je klirens (Katzung BG et al, 2011). Brzina ulaska mora odgovarati brzini eliminacije da bi se održavala ciljna koncentracija. Kod lijekova koji imaju dugi poluvijek eliminacije potrebno je duže vremena da se postigne ravnotežno stanje. Tada se primjenjuje udarna doza koja brže povisuje plazmatsku koncentraciju do željene razine i daje se uglavnom jednokratnom primjenom odabranim putem (Katzung BG et al, 2011).

Najveći dio eliminacija lijekova odvija se dvama putevima: bubrezima i jetrima. Bubreg obavlja fiziološku funkciju filtriranja, sekrecije i reapsorpcije tvari. Za lijekove koji se filtriraju može se pretpostaviti da ako osoba ima smanjenu funkciju bubrega tj. smanjena mogućnost glomerularne filtracije, može doći do neželjenog nakupljanja lijeka u organizmu, te je potrebna prilagodba doze i procjena stanja bubrega (Bulat Z 2013). Za lijekove koji su aktivno secerniraju, glomerularna filtracija je od manje važnosti od bubrežnog protoka plazme. Lijekovi koji su aktivno izlučuju će se također

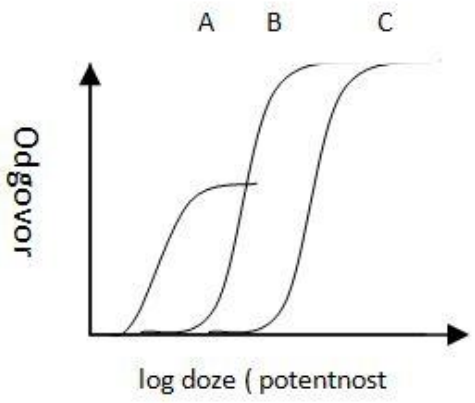
akumulirati u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega zbog činjenice da se bubrežni protok plazme smanjuje paralelno sa glomerularnom filtracijom (Katzung BG et al, 2011). Eliminacija lijekova u jetrima ide preko niza transportnih proteina smještenih na bazolateralnoj strani hepatocita i omogućuju ulaz tvari iz sustavne cirkulacije.Tvari se izlučuju u žuč prvenstveno putem ATP-ovisnim prijenosnicima iz ABC superobitelji ABC transportera (npr., multidrug-resistance protein, MDR) filtracijom (Katzung BG et al, 2011).

Principi farmakodinamike temelje se na svojstvu lijekova da se u organizmu vežu za određene makromolekule koje mogu biti komponente stanice ili organa i nazivamo ih receptorima. Afinitet receptora za lijek i njihova brojnost određuju potrebnu koncentraciju lijeka i njegov farmakološki učinak filtracijom (Katzung BG et al, 2011). Receptori su selektivni, pa je za optimalno djelovanje lijeka potrebna kompatibilnost u molekularnoj veličini, obliku i naboju. Lijek djelovanjem na receptor može biti agonist, antagonist i inverzni agonist (Bulat Z 2013). Antagonisti se, vežući se na receptor, natječu i otežavaju vezanje drugih molekula. Dijele se u reverzibilne i ireverzibilne. Reverzibilni kompetitivni antagonisti sprječavaju učinak agonista. Budući da je antagonizam kompetitivan dovoljno visoka koncentracija agonista može nadvladati učinak antagonista (Katzung BG et al, 2011). Ireverzibilni antagonisti zauzimaju određenu frakciju raspoloživih receptora ostvarivanjem kovalentne ili neke druge čvrste veze i dovode receptor u nemogućnost vezanja agonista. Njihov učinak nije ovisan o eliminaciji jer kad se jednom ireverzibilno vežu ne moraju više biti prisutni u nevezanoj formi. Smanjenje njihovog učinka najviše ovisi o obnavljanju samih receptora za koje su vezani (Bulat Z 2013). Agonisti su lijekovi koji se vežu na receptor i dovode do njegove aktivacije, što izravno ili posredno dovodi do učinka. Dijele se na parcijalne i pune agoniste (Katzung BG et al, 2011). Parcijalni agonisti su slične kemijske građe kao i agonist. Oni kompetitivno inhibiraju učinak agonista pa se učinak agonista povećanjem koncentracije parcijalnih agonista postepeno smanjuje jer je sve veći broj receptora okupiran parcijalnim agonistom (Bulat Z 2013). Sparivanje lijeka i receptora prvi je korak do farmakološkog učinka. Receptori kod kojih za maksimalan učinak nije potrebna zauzetost svih receptora nazivaju se pričuvni receptori jer u trenutku maksimalnog učinka postoji i dalje broj slobodnih receptora (Katzung BG et al, 2011).

Odnos doza-učinak je in vitro lako matematički za opisati, što se može primijeniti i na živom sustavu. Davanjem manjih doza lijeka pacijentu dobivamo očekivano slabi učinak. Povećanjem doze učinak raste najprije proporcionalne, te se s vremenom učinak postupno smanjuje sve do Emax. Prikaz „doze-učinak“ na grafu daje hiperbolu (Katzung BG et al, 2011).



Za odabir ispravnog lijek i prikladne doze potrebno je poznavati relativnu potentnost i djelotvornost lijeka.Potentnost se odnosi na koncentraciju EC50 ili dozu ED50 koja je potrebna za postizanje 50% Emax. Potentnost ovisi o afinitetu i učinkovitosti sparivanja interakcije lijek-receptor (Katzung BG et al, 2011).



Doza potrebna za izazivanje toksičnosti ili smrti u životinji označava se sa TD50 ili LD50. Terapijski indeks određuje se omjerom TD50/ED50, a predstavlja sigurnosnu granicu unutar koje lijek ne bi trebao izazvati toksičnost (Bulat Z 2013).

Svaki lijek uz svoja povoljna terapijska djelovanja može dovesti i do nastanka nepoželjnih učinaka ili nuspojava. Ona se mogu manifestirati na različitim dijelovima tijela i različitim organima. Neka se javljaju u prvom doticaju s inkriminiranim lijekom, a neka tek nakon duljeg uzimanja lijeka (Katzung BG et al, 2011). Učestalost nepoželjnih djelovanja lijekova individulane je naravi te na nju može utjecati niz faktora- od onih vezanih za osobitosti pacijenta (dob, spol, genetske karakteristike, komorbiditeti itd.) pa sve do onih na koje utječe sam lijek (svojstva lijeka, izbor, upotreba, interakcije itd.) (Bulat Z 2013). Popratna djelovanja lijeka mogu se podijeliti na idiosinkraziju, alergijske i toksične reakcije (Linčir I 1987). Idiosinkrazija predstavlja nepoželjna djelovanja lijekova koja se ne mogu objasniti poznatim farmakološkim i biokemijskim mehanizmima. Obično su posljedica genetskih određenih specifičnosti u metabolizmu lijeka ili u imunološkim mehanizmima, pa uključuju i mehanizme preosjetljivosti (Katzung BG et al, 2011). Alergijske reakcije mogu se javiti kod primjene gotovo svakog lijeka. Nisu ovisne o dozi i ne mogu se predvidjeti, a ponekad su vrlo burne te mogu ugroziti život pacijenta (Lipozenčić J, Ljubojević S 2007). Da bi došlo do razvoja alergijske reakcije, lijek mora biti metaboliziran u reaktivni metabolit hapten koji se potom veže za tvari velike molekularne težine, kao što su proteini, i tako formulira antigen, koji potiče sintezu specifičnih protutijela (Linčir I 1987). Pri slijedećem kontaktu organizma s istim ili kemijskim sličnim lijekom, dolazi do reakcije antigen-antitijelo koja pokreće niz biokemijskih reakcija, pri čemu se oslobađaju medijatori upale (Bulat Z 2013). Prema mehanizmu imunološkog odovora, brzini javljanja te kliničkoj slici i simptomima, alergijske reakcije podijeljene su u 4 tipa. Alergijska reakcija najčešće se manifestira na koži (eritem, generalizirana urtikarija itd.) i respiratornim organima (rinitis, bronhospazam, angioedem larinksa) (Lipozenčić J, Ljubojević S 2007).

Toksične reakcije lijekova mogu se promatrati na nivou cijelog organizma, specifičnih ciljnih organa, pojedinih stanica ili molekularnom nivou (Bulat Z 2013). Prema mehanizmu djelovanja, toksično djelovanje lijekova možemo podijeliti na djelovanje lijekova na proteine (enzimi, receptori, transportni proteini itd.), oksidativni stres i lipidnu peroksidaciju, oštećenje DNK, bioaktivaciju lijekova (nastanak aktivnih metabolita), kovalentno vezanje lijekova i aktivnih metabolita na stanične

makromolekule, interakcije s bioelementima, poremećaj stanične homeostaze kalcija, poremećaj mitohondrijskih funkcija, imunološke mehanizme te apoptozu i nekrozu stanice (Bulat Z 2013).

Djelovanje lijekova na proteine najčešće se ostvaruje njihovim vezivanjem na proteine te ukoliko je ta veza dovoljno jaka, može dovesti do promjene njihove strukture ili funkcije. Vezivanjem za određene transportne proteine (hemoglobin, tranferin, ceruloplazmin itd.), značajno se narušava njihova funkcija, a samim time i cijelog organizma (Bulat Z 2013). Vezivanjem lijekova za alosterično mjesto određenih enzima, najčešće dolazi do smanjenja njegove aktivnosti, ali u nekim slučajevima i do indukcije enzima te pojačanja njegove funkcije (Katzung BG et al, 2011). Inhibicija enzima može biti reverzibilna što je najčešće posljedica djelovanja nekovalentnog vezanja te ireverzibilna, koja je posljedica kovalentnog vezanja lijeka za enzim. Reverzibilna inhibicija dijeli se na kompetitivnu i nekompetitivnu. Kod kompetitivne inhibicije, smanjen je afinitet enzima za supstrat te ukoliko ima dovoljno supstrata, enzimski kapacitet je nepromijenjen. Kod nekompetitivne inhibicije, dolazi do vezanja lijeka za alosterično mjesto što rezultira smanjenjem kapaciteta enzima za supstrat uz nepromijenjen afinitet (Bulat Z 2013). Primjer ovakvog djelovanja je djelovanje lijekova na citokrom P450 koji ima značajnu ulogu u oksidativnoj, reduktivnoj i preoksidativnoj biotransforamciji endogenih i egzogenih tvari (Katzung BG et al, 2011). Djelovanjem lijekova, može doći do njegove indukcije ili inhibicije, što rezultira povećanja ili usporavanja metabolizma. Povećanje metabolizma putem citokroma P450 može rezultirati procesom detoksikacije, ali isto tako, može dovesti i do nastanka toksičnijih produkata. S druge strane, usporeni metabolizam može biti pozitivan ako usporava nastanak toksičnog metabolita, ali i opasan ako usporava uklanjanje toksične supstance (Kashuba AD, Bertino JS 2001).

Bioaktivacija lijekova ili nastanak reaktivnih metabolita, posljedica je metabolizma lijekova. Ukoliko se radi o hidrofilnoj tvari, ona će se brzo eliminirati bubrezima, ali ukoliko se radi o liposolubilnoj tvari, ta je eliminacija otežana (Katzung BG et al, 2011). Pojedine lipofilne tvari, mogu se skladištiti u masnim stanicama, gdje se mogu zadržati u inaktivnom obliku duži vremenski period. Međutim, mnoge lipofilne tvari podliježu metabolizmu u jetrima kako bi se stvorila hidrofilna tvar.

Kada u tom procesu nastane tvar koja je toksičnija od polaznog, tj. reaktivni metabolit, došlo je do bioaktivacije lijekova (Katzung BG et al, 2011).

Kovalentno vezanje lijeka za građevne elemente stanica, ireverzibilne je prirode. Ovom mehanizmu toksičnosti često prethodi bioaktivacija lijeka (Katzung BG et al, 2011). Kovalentno vezivanje najčešće se odnosi na molekulu DNK, proteine, tvari male molekularne mase itd. Kod kovalentnog vezanja za molekulu DNK, najpodložnija tome su različita vezna mjesta na bazi gvanina, čime se sprječava stvaranje vodikovih veza između baza DNK i stvara se preduvjet za razvoj mutacija koje rezultiraju razvojem karcinoma (Bulat Z 2013).

Slobodni radikali su normalni proizvodi metabolizma. U fiziološkim koncentracijama nastaju u mitohondrijima u procesu oksidativne fosforilacije, endoplazmatskom retikulumu i peroksisomima, te sudjeluju u unutarstaničnoj signalizaciji i regulaciji. U povećanim količinama izazivaju oksidativna oštećenja stanice, inhibiraju funkcije proteina te mogu dovesti do stanične smrti (Damjanov I et al, 2014). Oksidativni stres nastao toksičnim djelovanje lijekova, može nastati direktnim putem zbog pojačanog nastanka slobodnih radikala, ili indirektno, zbog utjecaja na antioksidativni sustav zaštite (Bulat Z 2013). Lipidna preoksidacija posljedica je lipidnog oštećenja lipida zbog djelovanja slobodnih radikala. Može zahvatiti lipidne koji grade staničnu membranu stanice, lipoproteine te sve ostale molekule koje sadrže lipide. Posljedica je smanjenje fluidnosti bioloških membrana čime se povećava propustljivost za jednovalentne i dvovaletne ione te se inaktiviraju membranski enzimi (Damjanov I et al, 2014). Fragmentacija lanca masnih kiselina dovodi do gubitka integriteta membrane, a ruptura lizozimskih membrana dovodi do otpuštanje velikog broja hidrolitičkih enzima koji još dodatno pridonose staničnom oštećenju (Bulat Z 2013). Oksidativno oštećenje proteina rezultira promjenama na postraničnim lancima aminokiselinskih ostataka, konverziju proteina u proteine veće molekularne mase te fragmentaciju polipeptidnih lanaca (Damjanov I et al, 2014). Također, povećani nastanak reaktivnih oblika kisika dovodi i do promjena na nivou genoma, tj. različitih oštećenja strukture DNK, u vidu prekida jednog lanca, prekida oba lanca, DNK-DNK križnog povezivanja, DNK-protein križnog povezivanja, modifikacije baza (saturacija, otvaranje prstena, hidroksilacija prstena) itd. (Bulat Z 2013).

Promjene koje se događaju u stanici zbog toksičnog djelovanja lijekova, preduvjet su odgovora stanice na oštećenje. Neke promjene koje zahvaćaju stanicu mogu biti reverzibilne naravi nakon prestanka izloženosti i popravku oštećenja, dok su, s druge strane, promjene koje se događaju na „kritičnom nivou“ ireverzibilne i vode prema staničnoj smrti (Bulat Z, 2013). Krajnje točke toksičnog djelovanja, su nekroza i apoptoza stanice. Nekroza stanice se događa kod akutnih trovanja kao posljedica izloženosti velikim dozama, produžene izloženosti ili zahvaćanja velikog broja stanica ili tkiva (Damjanov I et al, 2014). Najčešće se aktivira djelovanje slobodnih radikala koji izazivaju akutna oštećenja stanice. Ono se odvija u dvije faze: 1. inicijalna faza u kojoj dolazi do oštećenja koja su letalna za stanicu, te 2. progresivna faza u kojoj se inicijalna oštećenja prenose na susjedna tkiva čime veći dijelovi organa budu zahvaćeni nekrozom, što može potrajati i do nekoliko dana (Damjanov I et al, 2014). Za razliku od nekoze koja je neplanski proces, apoptoza je programirana stanična smrt, koja je preko onkogena i tumor-supresorskih gena povezana sa sustavom koji kontrolira proliferaciju stanice i popravak DNK. Ona može nastati u bilo koje vrijeme te isto tako može biti zaustavljena. U podlozi se najčešće nalazi oksidativni stres te aktivacija sustava kaspaza (Damjanov I et al, 2014).

Toksična djelovanja lijekova mogu se promatrati i ovisno o tome na koje ciljne ograne ili organske sustave djeluju. Zahvaćeni mogu biti svi organi ili organski sustavi, od hematopoetskog pa sve do središnjeg živčanog sustava (Bulat Z, 2013).

Lijekovi mogu djelovati direktno na hematopoetski sustav utječući na produkciju krvnih stanica, te indirektno. Posljedice takvog djelovanja mogu biti opasne po život, a vidljive su u obliku pojave hemoragija, hipoksije ili infekcija. Dolazi do promjena u broju krvnih elemenata, promjena u funkciji i sintezi krvnih elemenata, promjena u pH krvi te djelovanja na proces koagulacije (Bulat Z, 2013). Promjena u broju krvnih elemenata manifestira se u obliku anemija, leukemija, trombocitopenija, agranulocitopenija itd., ali i aplastičnih anemija. Dva su načina na koji lijekovi dovode do pojave teških anemija: smanjena produkcija te ubrzanja razgradnja eritrocita (Damjanov I et al, 2014). Promjene u sintezi i funkciji krvnih elemenata posljedica su poremećaja u sintezi hemoglobina koja može nastati bilo zbog njegove smanjene sinteze ili promjene njegovog sastava (Bulat Z, 2013).

Hepatotoksičnost lijekova djelomice je posljedica unosa lijekova per os i apsorpcije u GIT-u te „fenomena prvog prolaska kroz jetru“. Među toksične mehanizme djelovanja, izdvajaju se vezivanje metabolita za –SH grupe proteina, kovalentno vezanje reaktivnih intermedijera za makromolekule, imunotoksične reakcije i oksidativni stres, koji dovode do nekroze ili apoptoze hepatocita, ovisno o intezitetu podležećeg mehanizma (Baillie TA 2008). Najznačajnija oštećenja jetre koja se javljaju pod utjecajem akutne izloženosti lijekova su nekroza i kolestaza, dok kod drugotrajne izloženosti nastane ciroza, steatoza, hepatitis, neoplazme jetre itd. (Bulat Z 2013).

Bubrezi predstavljaju najznačajniji put eliminacije lijekova i njihovih metabolita. Toksično oštećenje zahvaća nefrone, a posebice su podložniji nefroni u proksimalnim tubulima (Damjanov I et al, 2014). Do oštećenja renalne funkcije može doći uslijed vazokonstrikcije zbog djelovanja pojedinih lijekova, utjecajem na glomerularnu filtraciju i tubularnu reapsorpciju (Bulat Z 2013). U odnosu na dužinu ekspozicije pojedinim lijekovima dolazi do različitih oštećenja bubrega. Akutna renalna oštećenja su: hipoperfuzija/hipofiltracija, oštećenja tubularne reapsorpcije, akutna tubularna nekroza, opstruktivne uropatije. Među kroničnim renalnim oštećenjima izdvaja se kronični tubulointersticijski nefritis (Bulat Z 2013).

Lijekovi djeluju na živčano tkivo tako što oštećuju neurone, Schwannove stanice (mijelinski omotač) ili glija-stanice. Također, može doći i do funkcionalnih promjena u SŽS-u blokadom, promjenom ili aktivacijom ionskih kanala, ometanjem neurotransmisije interferiranjem s neurotransmitorima, ali i blokiranjem njihovog oslobađanja, razgradnje ili preuzimanja (Damjanov I et al, 2014). Oštećenja koja se javljaju u SŽS dijelimo na neuronopatije, aksonopatije, mijelinopatije, astrocitopatije, poremećaje neurotransmisije, neurodegenerativne bolesti, razvojne neurotoksičnosti itd. (Brinar V 2009). Neuroni su vrlo osjetljivi na djelovanje toksičnih tvari što je posljedica njehove specifične građe, brze depolarizacije i repolarizacije, izrazite ekscitablnosti membrane itd. Oštećenje neurona rezultira nekrozom ili aptoptozom i ireverzibilne je naravi. Dolazi do degeneracije svih dijelova neurona, dendrita, aksona, mijelinskog omotača i najčešće rezultira difuznom encefalopatijom s općim poremećajem moždanih funkcija (Bulat Z 2013). Ako je primarno mjesto toskičnosti akson, dolazi do nastanka aksonopatija. Dolazi do propadanja aksona zajedno s

mijelinskom ovojnicom. Distalno od mjesta „kemijskog presjecanja“ dolazi do degeneracije aksona (Brinar V 2009). Posljedice neće biti iste u središnjem i perifernom živčanom sustavu (PŽS), gdje postoji mogućnost regeneracije aksona uz pomoć glija-stanica i makrofaga (Bulat Z 2013). Mijelinski omotač služi kao električna izolacija za neuronske procese pa tako njegovo oštećenje ili gubitak posljedično dovodi do usporenog ili poremećenog provođenja impulsa. Ovisno o trajanju izloženosti, može doći do odvajanja mijelina od aksona (intramijelinski edem) ili slektivnog gubitka mijelina (demijelinizacija). Remijelinizacija aksona moguća je u PŽS, dok je u SNŽ ograničenih mogućnosti (Bulat Z 2013).

1.4 Kongenitalne i stečene miopatije

Miopatije su primarne bolesti mišića kod kojih je prvenstveno promijenjen skeletni mišić, no u nekim slučajevima, često možemo anamnezom, kliničkim pregledom ili dijagnostičkom obradom pronaći promjene i simptome poremećaja funkcije i drugih organskih sustava (Bilić E, Žagar M 2015). Prvi korak u kliničkom pristupu bolesniku s miopatijom je pažljivo uzimanje i bilježenje podataka iz osobne i obiteljske anamneze, na temelju kojih možemo dobiti važne informacije o važnim simptomima bolesti (tabl. 1-1).

Tablica 1-1. Simptomi miopatije (Bilić E, Žagar M 2015)

Negativni simptomi	Slabost Umor Slaba tolerancija napora Mišićna atrofija
Pozitivni simptomi	Bol u mišićima (mialgija) Bolni grčevi (krampi) Kontrakture Miotonija Mioglobinurija

Mišićna slabost najčešći je vodeći simptom u bolesnika s miopatijom koja može zahvatiti mišićne skupine gornjih ili donjih ekstremiteta te mišiće lica (Brinar V 2009). Zahvaćenost gornjih ekstremiteta očituje se otežanim podizanjem ruku iznad razine ramena te, posljedično, otežanog izvođenja nekih aktivnosti, kao što su češljanje ili uzimanje stvari sa visokih polica. Javljanje ovih simptoma posljedica je zahvaćenosti proksimalnih mišićnih skupina (Bilić E, Žagar M 2015). Znatno rjeđe mogu biti zahvaćene i distalne mišićne skupine i tada se bolesnici žale na otežano obavljanje radnji kao što su zakopčavanje gumba, otvaranje staklenki i slično (Bilić E, Žagar M 2015).

Mišićna slabost koja zahvaća donje ekstremitete najčešće se pogađa proksimalne mišićne skupine i manifestira se u obliku otežanog penjanja uz stepenice te ustajanja sa stolice. Kod zahvaćenosti distalnih mišićnih skupina, vidljivo je padanje stopala pri hodu, otežano stajanje na prste i stopala, i slično (Bilić E, Žagar M 2015).

Tablica 1-2. Stupnjevanje mišićne slabosti mišića zdjelice i natkoljenica (Gardner Medwin Walton)

1: ne može trčati
2: može uz stepenice bez rukohvata
3: može uz stepenice s rukohvatom
4: ne može uz stepenice
5: ne može ustati sa stolice bez pomoći
6: česti padovi, hod uz pomoć
7: ne može hodati niti stajati uspravno

Kada na temelju anamnestičkih podataka te kliničke slike posumnjamo da se radi primarnoj bolesti mišića, važno je uz genetičku analizu napraviti i laboratorijsku obradu koja svakako mora uključivati određivanje razine mioglobina u urinu i serumu te razinu enzima kreatin-kinaze (CK) (Brinar V 2009). Povišena razina mioglobina u sreumu i urinu, laboratorijski je pokazatelj mioglobinurije koja prati neke primarne bolesti mišića. No isto tako je možemo naći i u nekim drugim stanjima i bolestima te je stoga važno isključiti one bolesti i stanja koja ulaze u diferencijalnu dijagnozu mioglobinurije (prolongirana fizička aktivnost, virusne i bakterijske infekcije, toksini, trauma, prolongiran febrilitet itd.) (Bilić E, Žagar M 2015). Enzim CK izlučuje se iz sarkoplazmatskog retikuluma u serum nakon mišićnog oštećenja što je razlog njezine povećane vrijednosti u serumu. Što je oštećenje mišića intenzivnije, to će biti veća razina enzima (Brinar V 2009). Važno je imati na umu kako postoji mogućnost određivanja izoenzima CK te time i određivanje porijekla tj. uzroka povišenja ukupne vrijednosti CK. Također, u nekim bolestima mišića, vrijednost CK može biti i uredna (Bilić E, Žagar M 2015). U laboratorijsku obradu potrebno je uključiti i određivanje razine hormona štitnjače, vrijednost ACE i laktata, enzima jetrene funkcije, broj eritrocita i sedimentaciju te vrijednosti elektrolita. Kako se u nekih primarnih bolesti mišića razvija kardiomiopatija, važno je u početnu obradu uključiti i snimanje EKG-a, holter EKG-a, ehokardiografiju te rtg - snimke pluća i srca (Brinar V 2009).

Za utvrđivanje bolesti mišića te isključenje poremećaja živčane provodnosti ili bolesti motoričkih neurona, od velike su nam pomoći EMNG pretrage. EMNG-om se nalazi miopatski uzorak koji karakterizira mala amplituda potencijala motoričke jedinice s ranom rekrutacijom, uz eventualnu prisutnu spontanu aktivnost (fibrilacije i pozitivni šiljasti valovi) (Brinar V 2009).

Primarne miopatije s obzirom na uzrok dijelimo na nasljedne (kongenitalne) te nenasljedne (stečene) (tabl. 1-3.) (Bilić E, Žagar M 2015).

Tablica 1-3. Podjela miopatija s obzirom na uzrok (Bilić E, Žagar M 2015)

Nasljedne miopatije	Mišićne distrofije Miotonije Bolesti ionskih kanala Kongenitalne miopatije Metaboličke miopatije Mitohondrijske miopatije, uključujući CPT deficit Kanalopatije
Stečene miopatije	Upalne miopatije Miopatije u sklopu endokrinoloških bolesti Miopatije povezane s drugim sustavnim bolestima Lijekovima uzrokovane miopatije (statini npr.) Toksične miopatije u užem smislu

Nasljedne miopatije su velika skupina bolesti kod kojih se prvi znakovi pojavljuju već rano u djetinjstvu ili u mladenačkoj dobi, a rijetko bolest počinje kasnije (Brinar V 2009).

Mišićne distrofije su nasljedne bolesti karakterizirane progresivnim razvojem mišićne slabosti. Ovisno o funkciji patološkog gena, nalazimo simptome difunkcije i drugih organskih sustava. Osnovni histološki poremećaj karakterizira fibroza, degenerativne promjene mišića te proliferacija masnog tkiva. Mišićna slabost prisutna je već pri rođenju ili nastaje u odraslo doba (Brinar V, 2009). Najčešće mišićne distrofije su Duchenneova (DMD) i Beckerova (BMD) mišićna distrofija. To su progresivne miopatije koje se nasljeđuju X-vezano, a posljedica su poremećaja građe i funkcije proteina distrofina (Bilić E, Žagar M 2015). Ostale mišićne distrofije su

Emery Dreifuss mišićna distrofija (EDMD), distrofije ramenog i zdjeličnog područja (*limb-girdle* distrofije), fascioskapulohumeralna distrofija te okularna i okulofaringealna distrofija (Brinar V 2009).

Miotone distrofije (MD1 I MD2) su bolesti u kojih je vodeći simptom miotonija. Nasljeđuju se autosomno-dominantno te imaju multisistemsku prirodu bolesti (Brinar V 2009). Osim zahvaćanja srčanog mišića te središnjeg živčanog sustava, u oboljelih treba napraviti opširnu dijagnostičku obradu zbog vrlo čestog zahvaćanja niza drugih organskih sustava (Bilić E, Žagar M 2015).

Mitohondrijske bolesti predstavljaju veliku skupinu bolseti koje se uglavnom nasljeđuju maternalno putem prstenaste mitohondrijske DNK. Dominatni su simptomi disfunkcije i oštećenja organa i organskih sustava s najvećim energetskim potrebama, kao što su mišići, jetra i središnji živčani sustav (Bilić E, Žagar M 2015.).

Metaboličke miopatije posljedica su urođene greške metabolizma glikogena i masnih kiselina što utječe na mišićnu funkciju. S obzirom na intoleranciju napora mogu se podijeliti u dvije veće skupine. Prvoj skupini pripadaju bolesti koje se manifestiraju intolerancijom napora i mioglobinurijom kod kojih simptomi nastaju naglo tijekom napora, a zatim slijedi mioglobinurija (Bilić E, Žagar M 2015). U ovu skupinu spadaju glikogenoze (deficit fofosrilaze kinaze tip VIII, miofosforilaze McArdle, fosfofruktokinaze tip VII, Pompeova bolest itd.), bolesti metabolizma lipida (deficit karnitin palmitoil transferaze II), bolesti respiracijskog lanca (deficit kompleksa I, III, IV) i slično (Bilić E, Žagar M 2015). U drugoj skupini su bolesti koje uzrokuju stalnu mišićnu slabost progresivnog tipa u koju se ubrajaju glikogenoze (deficit kisele maltaze A, kisele alfa glukozidaze A) te bolesti metabolizma lipida (primarni deficit kartnitina, deficit sintetaze dehidrogenaze srednjih i kratkolančanih masnih kiselina itd.) (Bilić E, Žagar M 2015).

Stečene miopatije mogu nastati u bilo kojem dobu života. Najčešće su autoimune, zatim toksične te miopatije koje se javljaju uz sustavne infekcije, pogotovo virusne (Brinar V 2009). Mnogi lijekovi također mogu dovesti do oštećenja mišićnih stanica, koje je najčešće reverzibilne prirode. Najčešća toksična miopatija je statinska miopatija uzrokovana uzimanjem lijekova sa ciljem snižavanja koncentracije kolesterola, tzv. statina (Bilić E, Žagar M 2015). Statinska miopatija može biti životno ugrožavajuće stanje zbog moguće pojave rabdomiolize. Stoga je neophodno u bolesnika koji uzimaju statine pratiti kliničke i laboratorijske pokazatelje miopatije (bol i slabost u mišićima, gubitak mišićne mase, povišene serumske vrijednosti CK) (Moßhammer D et al, 2014). Ostale stečene miopatije su endokrine miopatije (hipertireoidizam/hipotireoidizam, hiperparatireoidizm/hipoparatireoidizam, hipopituitarizam, hipoadrenalizam, akromegalija), upalne miopatije (polimiozitis, dermatomiozitis, miozitis s inkluzijskim tjelešcima), infekcijske miopatije (virusni miozitis, bakterijski miozitis, fungalni miozitis, miozitis u boreliozi, miozitis kao posljediva parazitarne infekcije), metaboličke miopatije (hipokalijemija, hiperkalijemija, osteomalacija) te alkoholna miopatija (Bilić E, Žagar M 2015).

2 STATINIMA UZROKOVANA MIOPATIJA (engl. Statin associated myopathy, SAM)

Statinima uzrokovana miopatija najčešća je toksična miopatija, nastala uzimanjem lijekova koji snizuju razinu kolesterola (tzv. statina, inhibitora hidroskimetil-glutaril koenzim A reduktaze). Težina SAM može varirati od mialgije ili umora pa sve do životno ugrožavajuće rabdomiolize (Bilić E, Žagar M 2015)

2.1 Farmakokinetika i mehanizam djelovanja statina

Statini su strukturni analozi HMG-CoA (3-hidroskimetil-3metilglutaril-koenzim A) koji dovode do djelomične inhibicije enzima HMG-CoA-reduktaze te samim time i inhibicije prvog koraka u biosintezi sterola. HMG-CoA-reduktaza katalizira stvaranje mevalonske kiseline iz HMG-CoA, što je limitirajući korak u sintezi kolesterola, te osim toga, sudjeluje i u sintezi izopreonida poput ubikvinona i dolikola te u prenilaciji proteina. Najjači učinak statina vidljiv je u snizivanju razine LDL kolesterola u krvi. Inhibitori reduktaze uzrokuju porast broja LDL receptora visokog afiniteta u jetrima, povećavajući na taj način i frakcijsku brzinu katabolizma LDL-a te jetrenu ekstrakciju prethodnika LDL-a (ostatci VLDL-a) iz krvi, što posljedično dovodi do pada razine LDL-a u krvi (Katzung BG et al, 2011). Osim ovog učinka, primjenom statina postiže se i umjereno snizivanje triglicerida u plazmi te mali porast razine HDL-a. Klinički pokusi pokazali su da liječenje statinima značajno smanjuje učestalost novih koronarnih događaja i aterosklerotskih moždanih udara (Talameh JA, Kitzmiller JP 2014). U predstavnike statina ubrajamo lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin i rosuvastatin. Svi su podložni značajnom metabolizmu prvog prolaska kroz jetra putem enzima citokrom P450. Katabolizam lovastatina, simvastatina i atorvastatina odigrava se ponajprije putem CYP3A4, dok se onaj fluvastatina i rosuvastatina odvija putem CYP2C9 (Katzung BG et al,2011).

Prisutnost drugih lijekova koji inhibiraju ili se natječu za CYP3A4/CYP2C9 rezultira akumulacijom i porastom razine statina u plazmi te se samim time, povećava i njihova toksičnost kao i mogući neželjeni učinci. U tablici 2-1. navedeni su važniji inhibitori citokroma P450 u metaboliziranju statina (Katzung BG et al, 2011).

Tablica 2-1. Važniji inhibitori citokrom P450 u metaboliziranju statina (prema Dosedel et al, 2011)

Izoenzim CYP3A4 (lovastatin, atorvastatin, simvastatin)	Izoenzim CYP2C9 (fluvastatin, rosuvastatin)
Inhibitori proteaza (ritonavir)	Flukonazol
Makrolidi	Amiodaron
Ketokonazol, flukonazol	Fenofibrat
Ciklosporin	Fluvoxamin
Diltiazem	Sertalin
Verapamil	Vorikonazol
Amiodaron	
Sok grejpa	

Jaka inhibicija: dovodi do 80% smanjenja metabolizma statina; umjerena inhibicija: dovodi do 50-80% smanjenja metabolizma statina

2.2 Klinička prezentacija statinima uzrokovane miopatije

Ne postoji opće prihvaćena definicija statinima uzrokovane miopatije. Uobičajeno, pod nazivom SAM podrazumijeva se pojava bilo kojeg mišićnog simptoma za vrijeme provođenja terapije statinima (sa ili bez porasta razine kreatin kinaze u serumu) koji se povlači po prekidu davanja lijeka (Argov Z 2014). Težina SAM može varirati od simptoma mialgije pa sve do po život opasne rabdomiolize. Smatra se kako dvije trećine svih nuspojava koje se javljaju prilikom uzimanja statina, otpada upravo na mišićnu simptomatologiju (Raju SB et al, 2013).

Četiri su glavne kliničke prezentacije SAM (Pasternak RC et al, 2002):

(i) asimptomatski porast razine kreatin kinaze (CK) u serumu, obično ne više od pet puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti, koji se povlači nakon prestanka terapije statinima. U ovu kategoriju ubraja se i pretjerani porast razine CK u serumu nakon tjelesne aktivnosti u osoba koje su na terapiji statinima. Iz tog razloga, profesionalni sportaši ili fizički iznimno aktivne individue koji su izloženi rigoroznim programima vježbanja, mogu biti pod povećanim rizikom za razvoj SAM. (Argov Z 2014),

(ii) miopatija kao pojava bilo kojeg mišićnog simptoma uz moguće povišenje razine serumske CK (deset puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti) (Argov Z 2014)

(iii) mialgija, karakterizirana mišićnom slabošću, bolovima, grčevima, ukočenošću ili pojačanim mišićnim zamorom, koja obično nije praćena porastom razine serumske CK (Moßhammer D et al, 2014), te

(iv) rabdomioliza, kao najrjeđa, ali i najopasnija klinička prezentacija SAM, sindrom je karakteriziran povišenom serumskom koncentracijom CK i mioglobinurijom koja vodi u renalnu disfunkciju, te se javlja kao posljedica oštećenja mišića (Argov Z 2014). Simptomatologija rabdomiolize je vrlo raznolika i varira od boli u mišićima i pojačanog zamora, febriliteta, povraćanja, abdominalne boli, respiratorne acidoze do kvantitativnog poremećaja svijesti s višestrukim metaboličkim poremećajima i kardijalnim arestom. Mišići bolesnika mogu biti bolni, napeti i otečeni, a najčešće su zahvaćeni posturalni mišići, posebice paravertebralni mišići slabinskog dijela. U laboratorijskim nalazima zapaža se porast serumskih vrijednosti CK (pet puta veće vrijednosti od normalne), AST, ALT i LD kao i porast serumske i urinarne koncentracije mioglobina (Bilić E, Žagar M 2015).

2.3 Epidemiološki podatci

Većina bolesnika dobro podnosi terapiju statinima, dok će kod malog broja njih ipak doći do razvoja nekih nuspojava. Učestalost pojavljivanja SAM kreće se od 1-5% u kliničkim istraživanjima, pa sve do 15-20% u svakodnevnoj kliničkoj praksi (Vrablik M et al., 2014). Neke opservacijske studije pokazale su kako će 10-15% bolesnika na terapiji statinima razviti neki od oblika mišićnih simptoma (Abd TT, Jacobson TA 2011); od toga se mialgija javlja s učestalošću od 2-10,5% (Moßhammer D et al., 2014), a najrjeđa rabdomioliza s učestalošću manjom od 0,1% (Argov Z et al., 2014). Većina prekida terapije statinima događa se u prvoj godini njihove primijene,njih čak 30%, zbog pojave neželjenih učinaka (Kamal-Bahl SJ et al, 2007).

2.4 Etiopatogenetska osnova nastanka statinima uzrokovane miopatije

Kao i u mnogim drugim stanjima, točan mehanizam nastanka SAM još uvijek nije poznat i smatra se kako se u podlozi nalazi više mogućih uzroka. Poznato je da je SAM vjerojatno dijelom uzrokovana slijedećim čimbenicima: smanjenom intracelularnom koncentracijom kolesterola, smanjenom produkcijom koenzima Q10 i povezanih ubikvinona, smanjenom produkcijom preniliranih proteina, povećanim unosom kolesterola iz izvanstaničnog prostora, povećanim unosom fitosterola, poremećajem metabolizma kalcija u miocitima, smanjenim obnavljanjem mišićnih stanica ulitlizacijom ubikvitina, inhibicijom sinteze selenoproteina, razotkrivanjem neke druge prethodno neprepoznate ili klinički tihe bolesti mišića, te brojnim drugim čimbenicima (Ahmad Z 2014). Iz tog razloga, teško je identificirati najvažniji čimbenik koji dovodi do razvoja SAM. Međutim, danas su poznati brojni rizični čimbenici i prateći komorbiditeti koji mogu stvoriti predispoziciju za razvoj SAM (tabl. 2-2., tabl. 2-3.) (Moßhammer D et al., 2014).

Tablica 2-2. Čimbenici rizika za razvoj SAM (Moßhammer D et al, 2014)

Ženski spol
Visoka životna dob (>80 god.)
Pojačana fizička aktivnost
Nizak indeks tjelesne mase (ITM)
Pozitivna obiteljska anamneza
Virusne infekcije (influenca, EBV, Q-groznica)
Uzimanje drugih lijekova koji konkuriraju za iste metaboličke puteve (tablica 2)
Preoperativni periodi
Ozljede
Polifarmakoterapija
Visoke farmakološke doze statina

Tablica 2-3. Češće bolesti u kojih postoji predispozicija za razvoj SAM (Čikeš N, Barešić M 2012)

Endokrinološke	Šećerna bolest Bolest štitnjače Cushingov sy Manjak vitamina D
Neurološke	Miastenija gravis Primarna miopatija (McArdle bolest, nedostatak karnitin palmitoiltransferaze II, nedostatak mioadenilat deaminaze)
Kronična bubrežna bolest	Smanjena glomerulska filtracija
Kronična bolest jetre	Hepatitis (virusni, autoimuni)
Reumatske bolesti	Sistemski lupus Polimialgija reumatika Reumatoidni artritis
Ovisnosti	Alkohol Kokain

U mehanizmu nastanka i razvoja SAM veliku ulogu imaju i varijacije gena odgovornih za određivanje plazmatskih koncentracija statina, mišićne vaskularizacije, regulaciju intracelularne koncentracije statina u miocitima te brojni drugi. Varijante gena povezane s mogućom predispozicijom za razvoj SAM navedene su u tablici 2-4 (Vrablik M et al., 2014).

Tablica 2-4. Varijante gena povezane s mogućom predispozicijom za razvoj SAM (Vrablik M et al, 2014)

Geni koji kontroliraju koncentraciju statina u plazmi	OATP1B1 OATP1B3 OATP2B1 ABCB1 ABCG2 CYP3A4 CYP3A5 CYP2C8 CYP2
Geni koji određuju vaskularizaciju skeletnih mišića	AGTR 1 NOS 3
Geni koji modificiraju intracelularni metabolizam statina	OATP2B1 MRP 1, 4, 5
Geni povezani s nasljednim bolestima mišića (kanalopatije, metaboličke bolesti, primarne miopatije)	PYGM GAA CPT2
Geni povezani s aktivnošću koenzima Q10	COQ10A COQ10B
Geni koji sudjeluju u regulaciji homeostaze kalcija	RYR ATP1A1 ATP1A2 ATP1B1

Predložene patofiziološke mehanizme odgovorne za nastanak SAM možemo podijeliti na farmakokinetičke faktore (uključujući transport i biotransformaciju statina), transport statina preko stanične membrane miocita te mehanizme koji djeluju na razini intracelularnog nivoa (Moßhammen D et al., 2014). Kod dugotrajne

primjene statina, glavna odrednica koja određuje plazmatsku koncentraciju je metabolizam lijeka u jetrima. Većina statina podliježe procesima biotransformacije putem enzima CYP3A4, čija inhibicija dovodi do značajnog porasta plazmatske koncentracije statina te samim time i povećava rizik za razvoj SAM (Katzung BG et al, 2011). Neki od inhibitora citokroma P450 navedeni su u tablici 2-1.

Osim, istodobne primjene inhibitora citokroma P450 tj. posljedične interakcije među lijekovima, neke kliničke studije su pokazale kako i niska koncetracija ili potpuni nedostatak vitamina D, uzrokuje miopatiju u bolesnika na terapiji statinima. Naime, 1,25-dihidroksikolekalciferol , odnosno aktivni metabolit vitamina D, vežući se na svoj receptor, normalno dovodi do aktivacije CYP3A4. Sukladno tomu, niska plazmatska koncentracija vitamina D može reducirati aktivnost CYP3A4 i uzrokovati povećanje plazmatske koncetracije statina, a samim time, i njihovu toksičnost (Moßhammen D et al., 2014)

Transport lijekova igra važnu ulogu u njihovoj apsorpciji, distribuciji i ekskreciji. Pronađeno je da su statini supstrati za nekoliko organskih anionskih transportnih polipeptidnih proteina nazvanih OATP. Ovi transmembranski transporteri nalaze se na sinusoidnoj membrani hepatocita i zaslužni su za unos statina u unutrašnjost hepatocita. Rezultati jedne velike genetičke studije iz 2008.god (The SEARCH Collaborative Group) pokazali su kako polimorfizam jednog nukleotida (SNP) rs4149056 (c.521T>C) u genu SLCO1B1, koji kodira za OATP1B1 transmembranski protein na sinusoidalnoj membrani hepatocita, uzrokuje pet puta veći rizik za razvoj miopatije u bolesnika koji uzimaju velike doze statina, posebice simvastatina (Moßhammen D et al., 2014). Smatra se kako upravo taj polimorfizam dovodi do smanjenja aktivnosti transmembranskog proteina OATP1B1 te povećanja plazmatske koncentracije simvastatina (Vrablik M et al., 2014).

Inhibirajući HMG-CoA reduktazu, statini osim inhibicije stvaranja mevalonske kiseline iz HMG-CoA uzrokuju i smanjenje koncentracija selenoproteina, ubikvinona (koenzim Q10) i preniliranih proteina. Koenzim Q10 (CoQ10) uključen je u procese mitohondrijskog stvaranja energije te je posljedično važan i za očuvanje cjelokupnog integriteta stanice. Pomanjkanje CoQ10 povezano je sa povećanim rizikom razvoja miopatije u bolesnika na terapiji statinima (Vrablik M et al., 2014).

Neke studije su pokazale kako statini, prvenstveno simvastatin, mogu interferirati s mitohondrijskim respiratornim lancem. Posljedica toga je povećan ulazak kalcijevih iona u citoplazmu te depolarizacija membrane mitohondrija, što je jedan od ključnih koraka u pokretanju apoptoze u miocitima i posljedičnog oštećenja mišića (Moßhammen D et al, 2014).

2.5 Dijagnostika statinima uzrokovane miopatije

Prilikom postavljanja dijagnoze statinima uzrokovane miopatije suočavamo se s malom osjetljivošću i specifičnošću simptoma i znakova koji se često mogu susresti i u drugim bolestima (npr. virusne ili bakterijske infekcije, reumatoidne bolesti, endokrini poremećaji itd.) (Vrablik M et al., 2014). SAM je moguća u bilo kojeg bolesnika koji uzima statine, ima bilo koji pozitivni ili negativni znak mišićne disfunkcije i u kojeg taj znak ili simptom nestaje nakon prekida uzimanja statina (Vrablik M et al., 2014). Simptomi temeljem kojih se postavlja dijagnoza SAM nerijetko su blagi, nespecifični i subjektivni (Bilić E, Žagar M 2015). Zbog toga je potrebno uzimati u obzir cjelokupnu pojavnost miopatije te se voditi stupnjem sigurnosti dijagnoze radi njenog što preciznijeg postavljanja (tabl. 2-5.) (Bilić E, Žagar M 2015)

Tablica 2-5. Klinički i laboratorijski kriteriji za SAM (Bilić E, Žagar M 2015)

Klinički ili laboratorijski kriteriji	Bodovi
Bol u mišićima, simetrična klinička slika, napetost u mišićima	1
Početak simptoma unutar 4 tjedna od početka liječenja	1
Prestanak simptoma nakon prekida liječenja statinima	1
Obiteljska anamneza SAM	1
Vrijednost CK više od 5 puta veća od gornje normalne vrijednosti	2
Povrat simptoma nakon ponovnog uvođenja statina u liječenje	2
Rabdomioliza	5
Histološka potvrda SAM	5

Temeljem ovog bodovanja SAM se može klasificirati u moguću (1-2 boda), vjerojatnu (3-4 boda) ili sigurnu (više od 5 bodova) (Vrablik M et al, 2014).

2.6 Praćenje i liječenje statinima uzrokovane miopatije

Prije početka uvođenja terapije statinima bolesnika je potrebno informirati o mogućim rizicima i simptomima miopatije te ga upozoriti na izbjegavanje istodobnog uzimanja drugih lijekova poznatih kao inhibitori metabolizma statina (vidi tabl. 2-1.) (Moßhammen D et al, 2014). Ne preporuča se određivanje serumske razine CK prije uvođenja statina u terapiju, osim u onih bolesnika koji imaju visoki rizik za razvoj SAM (oslabljena bubrežna funkcija, hipotireoza, kongenitalna miopatija, bolesti jetre, pojava SAM u obitelji, pretjerana konzumacija alkohola, starija životna dob) (McKenney JM et al, 2006). Ukoliko su serumske razine CK prije uvođenja terapije statinima više od pet puta veće od gornje normalne vrijednosti, potrebno je ponoviti mjerenje razine CK nakon 5 do 7 dana (Moßhammen D et al, 2014). Ne preporuča se započinjanje liječenja statinima ako vrijednosti CK i dalje ostanu povišene (Thompson PD et al, 2006). Ako bolesnik ima simptome boli u mišićima, potrebno je

napraviti evaluaciju mišićnih simptoma prije započinjanja terapije te 6 do 12 tjedana nakon uvođenja statina (Pasternak RC et al, 2002). Kada je to moguće, može se napraviti genotipizacija bolesnika te na temelju rezultata analize odrediti potrebnu dozu statina, posebica simvastatina. U bolesnika koji su nosioci polimorfizma rs4149056 TT, što predstavlja normalni rizik za razvoj SAM, maksimalna doza simvastatina iznosi 80mg, dok u onih koji su nosioci TC (umjereni rizik) ili CC (visoki rizik) polimorfizma, maksimalna doza bi trebala biti puno niža, odnosno manja od 80mg (Moßhammen D et al, 2014). U takvih bolesnika, moguća je zamjena simvastatina za neki drugi lijek iz iste skupine. Također, u bolesnika koji su nosioci CC polimorfizma potrebno je provoditi stalan nadzor nad razinom CK u serumu (Moßhammen D et al, 2014). Određivanje serumske razine CK provodi se samo u simptomatskih bolesnika na terapiji statinima, dok kod onih asimptomatskih koji nemaju rizičnih faktora za razvoj SAM, to nije potrebno (Vrablik M et al.,2014).

U bolesnika koji ne podnose novonastale blage mišićne simptome preporuča se prekid terapije (bez obzira na razinu CK u serumu) sve do povlačenja simptoma. Po nestanku simptoma može se nastaviti liječenje istim statinom u istoj ili nižoj dozi od početne, kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antilipidnim lijekom (Joy TR, Hegele RA 2009). Druga mogućnost je zamjena početnog lijeka drugim lijekom iz skupine statina. (Moßhammen D et al, 2014). Uvođenje novog statina potrebno je provesti pažljivo uz najmanju početnu dozu te pažljivim titriranjem dozu postupno povećavati uz stalno praćenje bolesnikova stanja (Vrablik M et al.,2014).

Bolesnici koji dobro podnose mišićne simptome mogu nastaviti s provođenjem terapije statinima istom ili nižom dozom od početne, s naglaskom na prekid terapije u slučaju pojave težih mišićnih simptoma ili znakova rabdomiolize (Moßhammen D et al, 2014).

Potpuni prekid terapije statinima vrši se u slučaju pojave mišićnih simptoma uz peterostruko povišenje razine CK u serumu iznad gornje normalne vrijednosti, deseterostrukog povišenja razine CK (sa ili bez pojave mišićnih simptoma), pojave težih mišićnih simptoma (sa ili bez peterostrukog povišenja razine CK) ili znakova rabdomiolize (Moßhammen D et al, 2014).

Prvi korak u liječenju SAM je prekid terapije statinima uz zbrinjavanje pridruženih simptoma te primjena pomoćnih tvari kao što su koenzim Q10 i vitamin D (Vrablik M et al.,2014). Postoje različite studije u kojima su autori došli do različitog odgovora na pitanje pomaže li koenzim Q10 u liječenju SAM. Svakako se pokazao učinkovit u jednog dijela bolesnika pa nije na odmet pokušati s njegovom primjenom. U liječenju SAM ispitivan je i vitamin D koji je također u dijela bolesnika pokazao dobar učinak u smanjivanju simptoma SAM i boljem podnošenju statina (Bilić E, Žagar M 2015). U slučaju pojave znakova rabdomiolize potrebno je bolesnika hospitalizirati te postupati sukladno njegovom općem stanju, eletrolitskom statusu i bubrežnoj funkciji. Primjenjuje se intravenozna rehidracija i postupci urinarne alkalizacije kako bi se preveniralo akutno bubrežno zatajenje zbog tubularne opstrukcije mioglobinskim precipitatima (Bilić E, Žagar M 2015).

3 STEROIDIMA UZROKOVANE MIOPATIJE

Steroidima uzrokovane miopatije prvi puta je opisao Harvey Cushing 1932.god. u bolesnika oboljelih od Cushingova sindroma kod kojih je primijetio sporoprogredirajući razvoj slabosti proksimalnih mišićnih skupina (Gupta A, Gupta Y. 2013). Nakon uvođenja sintetskih glukokortikoida u liječenje mnogih repiratornih (npr. astma, KOPB), imunoloških (poliomiozitis, reumatoidni artritis, SLE, dermatomiozitis itd.), upalnih, hematoloških i drugih poremećaja, Muller i Kugelberg su 1959.god primijetili razvoj sličnih simptoma u bolesnika na kroničnoj terapiji sintetskim glukokortikoidima (Pasnoor M et al, 2014). Danas se smatra kako su sintetski glukokortikoidi glavni uzrok nastanka jatrogenih proksimalnih miopatija. Učestalost razvoja miopatije ovisi o trajanju kortikosteroidne terapije, primijenjenoj dozi kao i o vrsti primijenjenog lijeka (Bannwarth B, 2002.). Primijećeno je kako je dugotrajna uporaba fluoriranih derivata glukokortikoida, kao što su deksametazon i triamcinolon, u dozi većoj od 30mg/dan povezana s povećanim rizikom za razvoj miopatije (Pasnoor M et al, 2014). Miopatija se tipično pojavljuje u dva oblika – akutnom i kroničnom obliku. Akutni oblik steroidne miopatije karakteriziran je generaliziranom mišićnom slabošću i pojavom rabdomioloze, tipično 5 do 7 dana nakon primjene visokih doza glukokortikoida, obično parenteralnim putem, u pacijenata koji borave u jedinicama intenzivne skrbi (Hanson P et al, 1997). Drugi, kronični oblik steroidne miopatije javlja se nakon dugotrajne primjene visokih doza glukokortikoida i prezentira se proksimalnom mišićnom slabošću donjih udova koja dovodi do značajnog smanjenja kvalitete života oboljelog (Minetto MA et al, 2011). Brojne su teorije kojima se nastoji objasniti patogenetski mehanizam nastanka steroidima uzrokovane miopatije, no točan uzrok još uvijek nije poznat.

3.1 Mehanizam djelovanja glukokortikoida i terapijske primjene

Glukokortikoidi su postali važni lijekovi za liječenje brojnih upalnih, respiratornih, imunoloških, hematoloških i drugih poremećaja te stoga i ne čudi činjenica da je ovakva široka namjena potaknula razvoj mnogih sintetskih steroida s protuupalnim i imunosupresivnim učincima. Djelovanje sintetskih steroida slično je djelovanju endogenog kortizola koji svojim širokim rasponom fizioloških učinaka utječe na regulaciju intermedijarnog metabolizma, kontrolu kardiovaskularne funkcije,

rasta te funkciju imunološkog sustava. Vežući se na glukokortikoidne receptore, superobitelj jezgrenih receptora, i stvarajući kompleks ligand-receptor, sintetski glukokortikoidi ulaze u interakciju s promotorskim regijama ciljnih gena na molekuli DNK te reguliraju njihovu transkripciju. Time se regulira ekspresija brojnih čimbenika rasta, protuupalnih citokina te se ispoljava antiproliferativni, protuupalni i imunosupresivni učinak glukokortikoida (Katzung BG et al, 2011). Metabolički učinci glukokortikoida očituju se povećanjem vrijednosti serumske koncentracije glukoze, oslobađanjem inzulina, inhibicijom ulaska glukoze u mišićne stanice te aktivacijom lipolize, što u konačnici rezultira povećanim odlaganjem masti (Minetto MA et al, 2011). Učinak na metabolizam proteina vidljiv je u smanjenju njihove sinteze te pojačanog katabolizma mišićnih proteina, što posljedično uzrokuje smanjenje mišićne mase i mišićnu slabost. Od ostalih učinaka glukokortikoida važno je spomenuti njihova protuupalna i imunosupresivna djelovanja u obliku povećanja broja neutrofila u cirkulaciji, smanjenja broja limfocita, supresija djelovanja makrofaga te smanjenje stvaranja čimbenika upale (prostaglandini, leukotrieni i faktori aktivacije trombocita) i sinteze proteina (Gupta A, Gupta Y. 2013).

Indikacije za primjenu sintetskih glukokortikoida su brojne i raznovrsne, a neke od njih navedene su u tablici 3-1.

Tablica 3-1. Neke od indikacija za primjenu glukokortikoida (Katzung BG et al,2011)

Tip poremećaja	Primjeri
Alergijske reakcije	Angioneurotski edem, astma, ubod pčele, kontaktni dermatitis, reakcije na lijekove, alergijski rinitis, serumska bolest, urtikarija
Poremećaji vezivnog tkiva krvnih žila	Arteritis divovskih stanica, SLE, polimiozitis, reumatska polimialgija, reumatoidni artritis, temporalni arteritis
Bolesti oka	Akutni uveitis, alergijski konjunktivitis, koreiditis, optički neuritis
Bolesti probavnog sustava	Upalne bolesti crijeva, subakutna nekroza jetara
Poremećaji hepatopoetskog sustava	Stečena hemolitička anemija, akutna alergijska purpura, leukemija, autoimuna hemolitička anemija, idiopatska trombocitopenična purpura, multipli mijelom
Sistemna upala	Akutni respiracijski distresni sindrom
Infekcije	Akutni respiracijski distresni sindrom, sepsa
Upalna stanja kostiju i zglobova	Artritis, burzitis, tendosinovitis
Neurološki poremećaji	Edem mozga, multipla skleroza
Transplantacije organa	Prevencija i liječenje odbacivanja
Plućne bolesti	Aspiracijska pneumonija, astma, prevencija respiracijskog distres sindroma u novorođenčadi, sarkoidoza
Kožne bolesti	Atopički dermatitis, dermatoze, mycosis fungoides, pemfigus, seboroični dermatitis
Bubrežne bolesti	Nefrotski sindrom
Bolesti štitnjače	Maligni egzoftalmus, subakutni tireoiditis
Razno	Hiperkalcijemija, visinska bolest

3.2 Epidemiološki podatci

Točna incidencija pojavljivanja steroidima uzrokovane miopatije je nepoznata. Pretpostavka je da će približno 50-80% pbolesnika s endogenim Cushingovim sindromom razviti neki stupanj mišićne slabosti, dok za bolesnike na kroničnoj terapiji sintetskim glukokortikoidima ne postoje jednoznačni podaci o incidenciji i prevalenciji pojave miopatije zbog razlike u individualnom odgovoru na terapiju (Minetto MA et al, 2011). Neki autori smatraju kako samo oralna primjena visokih doza glukortikoida predstavlja povećani rizik za razvoj miopatije (Panegyres PK et al, 1993), dok drugi tome pridružuju i parenteralnu primjenu visokih doza glukokortikoida (doza veća od 30mg/dan) uz istodobnu primjenu neuromuskularnih blokatora (Hanson P et al, 1997). Zanimljiva je činjenica kako fluorirani sintetski glukokortikoidi, deksametazon kao najpotentniji te betametazon i triamcinolon, imaju veću sklonost za razvoj miopatije od nefluoriranih glukokortikoida (prednizolon, hidrokortizon) (Minetto MA et al, 2011). Pokazalo se kako je spol važan rizični čimbenik u razvoju miopatije – za istu primijenjenu dozu glukokortikoida, žene su sklonije razvoju miopatije od muškaraca, u približnom omjeru 2:1, no točan razlog je još uvijek nepoznat (Pasnoor M et al, 2014). U ostale rizične čimbenike ubraja se starija životna dob, tjelesna neaktivnost, onkološki bolesnici, bolesnici koji boluju od respiratornih bolesti, bolesnici u terminalnoj fazi bolesti u jedinicama intenzivne njege uz prateće komorbiditete i primjenu neuromuskularnih blokatora (Gupta A, Gupta Y. 2013).

3.3 Patofiziološki mehanizmi nastanka steroidima uzrokovane miopatije

Predloženi su brojni patofiziološki mehanizmi kojima se pokušava objasniti način na koji dugotrajna uporaba sintetskih glukokortikoida dovodi do atrofije mišića i mišićne slabosti, no točna patogeneza nastanka steroidima uzrokovane miopatije još uvijek nije poznata. Poznato je kako se glavni učinak glukokortikoida odražava kao inhibicija sinteze proteina u mišićima, aktivacija proteolize mišića, promjena mitohondrijske funkcije i/ ili smanjenje podražljivosti sarkolema (Minetto MA et al, 2011).

Katabolički učinak glukokortikoida na skeletne mišiće te smanjenje sinteze proteina u mišićima posljedica je nekoliko različitih mehanizama: 1) inhibicije ulaska aminokiselina u mišićne stanice (Mitsui T et al, 2002); 2) inhibicije stimulacijskog učinka inzulina i inzulinu sličnog čimbenika rasta-1 (IGF-1) na fosforilaciju jezgrenih faktora koji sudjeluju u procesima transkripcije (Gupta A, Gupta Y. 2013); 3) supresija aktivnosti osi hipotalamus-hipofiza te smanjenje broja androgenih receptora na skeletnim mišićnim stanicama (Minetto MA et al, 2011); 4) smanjenja mišićne produkcije i ekspresije IGF-1 koji normalno povećava sintezu proteina u mišićnim stanicama i time dovodi do povećanja mišićne mase (Minetto MA et al, 2011); 5) povećane produkcije miostatina (GDF-8), faktora rasta i diferencijacije koji uzrokuje smanjenje proliferacije i diferencijacije satelitskih stanica (Gupta A, Gupta Y. 2013) te 6) smanjenja proizvodnje miogenina, transkripcijskog faktora odgovornog za diferencijaciju satelitskih stanica u mišićna vlakna. Kao rezultat ovih zbivanja, dolazi do smanjene proizvodnje proteina u skeletnim mišićnim stanicama, inhibicije miogeneze te posljedične atrofije mišića. (Minetto MA et al, 2011)

Proteolitički učinak glukokortikoida rezultat je aktivacije velikih proteolitičkih sustava u mišićnim stanicama; prvenstveno ubikvitinsko-proteasomnog i autofagijsko-lizosomskog puta, koji dovode do razgradnje proteina u miofibrilima. (Lee HJ et al, 2006)

Eksperimentalno je dokazano kako dugotrajna primjena glukokortikoida dovodi do promjene morfologije i funkcije mitohondrija u skeletnim mišićima. Promjena mitohondrijske funkcije vjerojatno je posljedica smanjenja kapaciteta za kalcijske ione, oksidativnog oštećenja mitohondrija ili snižavanja membranskog potencijala (Mitsui T et al, 2002). Nedavne studije su pokazale kako aktivacija glukokortikoidnih receptora, osim što utječe na transkripciju ciljnih gena na jezgrenoj DNK, također modulira i ekspresiju mitohondrijskih gena uključenih u procese oksidativne fosforilacije te staničnog preživljavanja i apoptoze (Minetto MA et al, 2011). Dugotrajna primjena glukokortikoida uzrokuje smanjenu ekspresiju prethodno navedenih mitohondrijskih gena, velikog otpuštanja kalcijevih iona te redukcije aktivnosti citokrom oksidaze, dovodeći do pojave oksidativnog stresa i oštećenja mitohondrijske i jezgrene DNK te posljedične ekcesivne proizvodnje laktata i pojave mišićne slabosti (Mitsui T et al, 2002).

3.4 Klinička prezentacija steroidima uzrokovane miopatije

Steroidima uzrokovana miopatija pojavljuje se u dva oblika, kao akutna i kronična miopatija. Kronični oblik steroidima uzrokovane miopatije češći je od akutne forme. Dolazi do sporoprogredirajućeg razvoja slabosti proksimalnih mišića uz znakove mišićne atrofije, nakon dugotrajne primjene glukokortikoida u dozi većoj od 30mg/dan (Pasnoor M et al, 2014). Mišićne skupine donjih ekstremiteta, pogotovo zdjeličnog pojasa, ranije razvijaju miopatske promjene i obično su znakovi jače izraženi (Khaleeli AA et al, 1983). Daljnjim napredovanjem bolesti, dolazi do zahvaćanja mišićnih skupina gornjih ekstremiteta uz razvoj slabosti i atrofije mišića (Minetto MA et al, 2011). Bolesnici se obično žale na poteškoće prilikom ustajanja sa niskih stolaca, penjanja uz stepenice te obavljanja poslova koji zahtjevaju podizanje ruku iznad razine ramenog obruča, čime se ozbiljno narušava kvaliteta bolesnikova života (Bannwarth B 2002). Nije uobičajena pojava simptoma mialgije kao i razvoj slabosti malih mišića šaka i stopala te zahvaćanje mišića lica. Očuvan je rad sfinktera te su zadržani i miotatski refleksi (Minetto MA et al, 2011). Mišićna slabost nije trajnog vijeka te oporavak obično uslijedi 3 do 4 tjedna nakon smanjenja terapijske doze kortikosteroida (Miller ML, 2014). Uz razvoj mišićnih simptoma, često su prisutne i sekundarne, kušingoidne promjene- mjesečasto lice, centralni tip pretilosti, pojava strija, hiperhidroza, teleangiektazije, hirzutizam, razvoj osteoporeze i dijabetesa (Pasnoor M et al, 2014). U onkoloških bolesnika na sistemskoj terapiji glukokortikoidima, dolazi do podmuklog razvoja miopatije s češćim zahvaćanjem repiratorne muskulature što dodatno povećava rizik od nastupa smrtnog ishoda (Lee HJ et al, 2006). Vrijeme početka simptoma miopatije je različito i može varirati od nekoliko tjedana pa do nekoliko mjeseci nakon početka kortikosteroidnog liječenja, a najvećim dijelom određeno je dnevnom terapijskom dozom glukokortikoida. Uobičajeno je da što je veća primijenjena dnevna doza glukokortikoida, to je veća vjerojatnost razvoja miopatije te brži početak nastupa mišićne slabosti (Miller ML 2014).

Akutni oblik steroidima uzrokovane miopatije karateriziran je naglim razvojem generalizirane mišićne slabosti uz češću pojavu simptoma rabdomiolize, obično 5 do 7 dana nakon početka terapije visokim dozama glukokortikoida (Minetto MA et al, 2011). Obično se javlja u bolesnika u terminalnoj fazi bolesti liječenih u jedinicama

intenzivne skrbi koji uz parenteralnu terapiju glukokortikoidima primaju i različite lijekove s toksičnim djelovanjem, posebice depolarizirajuće neuromuskularne blokatore (Bannwarth B 2002). Dolazi do naglog razvoja proksimalne i distalne mišićne slabosti s češćim zahvaćanjem kardijalnih i repiratornih mišića te mišića lica. Pošteđeni su ekstraokularni mišići (Brinar V 2009). Prisutna je flakcidna kvadriplegija uz tešku amiotrofiju te oslabljene ili potpuno odsutne miotatske reflekse. Osjetne funkcije kao i funkcija kranijalnih živaca upotpunosti su očuvani (Hanson P et al, 1997). Simptomi akutne miopatije često su zamaskirani postojećim zdravstvenim stanjem bolesnika te prolaze nezapaženo sve dok se bolesnika ne pokuša skinuti s mehaničke ventilacije kada se jave poteškoće zbog zahvaćenosti respiratorne muskulature. Takvo stanje produžit će boravak bolesnika u jedinicama intenzivne skrbi za nekoliko tjedana ili mjeseci sve dok ne dođe do oporavka mišićne funkcije (Hanson P et al, 1997).

3.5 Dijagnostika steroidima uzrokovane miopatije

Zbog male osjetljivosti i specifičnosti simptoma i znakova dijagnoza steroidima uzrokovane miopatije danas se temelji na kombinaciji kliničkih kriterija te uporabi različitih dijagnostičkih testova kako bismo prvenstveno isključili ostala stanja koja se prezentiraju sličnim simptomima (Minetto MA et al, 2011). Dijagnoza kroničnog oblika miopatija postavlja se na temelju kliničke slike simetrične pojavnosti periferne mišićne slabosti, bez boli u mišićima i zahvaćanja središnjeg i perifernog živčanog sustava, nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kortikosteroidne terapije te poboljšanja kliničke slike 3 do 4 tjedna nakon smanjenja terapijske doze glukokortikoida (Bannwarth B 2002). Od laboratorijskih pokazatelja određuju se prvenstveno serumske razine mišićnih enzima, odnosno kreatin kinaze (CK), laktat dehidrogenaze (LDH) i aldoze te koncentracija plazmatskih elektrolita, čije su vrijednosti unutar referentnog intervala (Gupta A, Gupta Y. 2013). Neke studije su pokazale kako određivanje koncentracije kreatinina u 24-satnom uzorku urina može imati prediktivnu vrijednost u dijagnosticiranju razvoja miopatije jer se povišene vrijednosti kreatinina u urinu pojavljuju i nekoliko dana prije pojave kliničkih simptoma (Minetto MA et al, 2011). Ukoliko zbog nejasne kliničke slike ili laboratorijskih pokazatelja nismo sigurni u točnu dijagnozu, elektromiografija (EMG) i biopsija mišića

mogu nam pomoći u razrješenju problema. EMG nalaz je normalan u većine bolesnika uz mogućie niske amplitude akcijskih potencijala, ali bez spontane mišićne aktivnosti, odnosno pojave fibrilacija (Pasnoor M et al, 2014). Histološki nalaz bioptata mišića pokazuje nespecifičnu atrofiju tipa IIb mišićnih vlakana uz povećanje količine vezivnog tkiva, cijepanje miofibrila, prisutnost velikih i morfološki promijenjenih mitohondrija, povećanje broja intermiofibrilarnih vakuola te lipidnog sadržaja (Minetto MA et al, 2011).

Za razliku od kroničnog oblika, akutni oblik steroidima uzrokovane miopatije karakteriziran je patološkim nalazima dijagnostičkih pretraga. U tih bolesnika nalazi se povišenje razine CK u serumu uz prisutnu mioglobinuriju u urinu (Zochodne DW et al, 1994). Karaterističan je miopatski uzorak u EMG-u uz nalaz patološke spontane aktivnosti, odnosno pojave pozitivnih šiljastih valova i fibrilacija (Minetto MA et al, 2011). Histopatološki nalaz biopsije mišića pokazuje fokalnu i difuznu nekrozu te atrofiju svih tipova mišićnih vlakana uz selektivni gubitak tankih aktinskih filamenata i gubitak A-pruga te invaziju makrofaga. (Hanson P et al, 1997). U tablici 3-2. navedeni su rezultati važnijih dijagnostičkih pretraga.

Tablica 3-2. Rezultati važnijih dijagnostičkih pretraga

Dijagnostička pretraga	Akutni oblik steroidne miopatije	Kronični oblik steroidne miopatije
Laboratorijske pretrage (serum, urin)	↑CK; mioglobinurija	Norm. CK, LDH, elektroliti ↑ kreatinin (urin)
EMG	Miopatski uzorak, uz patološku sponatnu aktivnost (fibrilacije, pozitivni šiljasti valovi)	Normalan nalaz/ miopatski uzorak bez spontane mišićne aktivnosti
PHD (biopsija mišića)	Difuzna i fokalna nekroza i atrofija svih tipova mišićnih vlakana; selektivni gubitak tankih aktinskih filamenata i A-pruga; invazija makrofaga	Nespecifična atrofija IIb mišićnih vlakana; povećanje vezivnog tkiva; cijepanje miofibrila; veliki i morfološki promijenjeni mitohondriji; povećanje lipidnog sadržaja

Postavljanje dijagnoze steroidima uzrokovane miopatije može biti otežano u onih bolesnika na kroničnoj terapiji kortikosteroidima zbog postojeće upalne miopatije (npr. dermatomiozitis, polimiozitis, miastenia gravis i dr.). U tim situacijama teško je odrediti radi li se o pogoršanju postojeće bolesti ili pojavi novih simptoma zbog primijenjene terapije. Nalazi koji govore u prilog miopatiji uzrokovanoj steroidima je pojava kliničkih simptoma nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja ili povišenja doze glukokortikoida, prisutnost sekundarnih kušingoidnih promjena te normalna razina mišićnih enzima u serumu. Najbolji test je procjena promjene mišićne snage nakon smanjenja doze glukokortikoida. Ukoliko se radi o miopatiji nastaloj uslijed terapije glukokortikoidima, doći će do značajnog poboljšanja mišićne snage 3 do 4 tjedna nakon promjene terapijske doze glukokortikoida, dok će se kod upalne miopatije, simptomi još dodatno pogoršati. Također, povišene razine serumske koncentracije CK te abnormalan nalaz EMG-a uz pojavu sponatne aktivnosti, govore u prilog egzacerbaciji upalne miopatije (Pasnoor M et al, 2014).

3.6 Liječenje steroidima uzrokovane miopatije

Glavni pristup liječenju steroidima uzrokovane miopatije je smanjenje terapijske doze glukokortikoida ili ukoliko je to moguće, upotpunosti ukinuti terapiju kortikosteroidima (Gupta A, Gupta Y 2013). U bolesnika na terapiji fluoriranim preparatima, kao što je deksametazon, kod kojih se ne smije ukinuti terapija kortikosteroidima potrebno je provesti zamjenu sa nefluoriranim preparatom, kao što je prednizon, uz davanje najmanje efektivne doze (Alshekhlee A et al, 2002). Ukoliko simptomi miopatije i dalje perzistiraju, potrebno je razmotriti primjenu drugih oblika liječenja. Neke kliničke studije su pokazale kako primjena kreatina (Menezes LG et al, 2007), rekombinantnog IGF-1(Fournier M et al, 2003) ili selektivnih modulatora androgenskih receptora (Crawford BA et al, 2003) u liječenju steroidima uzrokovane miopatije poboljšava snagu mišića te ubrzava vraćanje mišićne mase te time ubrzava oporavak bolesnika, no njihova primjena u svakodnevnoj kliničkoj praksi i dalje je upitna (Minetto MA et al, 2011). Osim navedenih farmakološkim mjera, brojni neframakološki postupci pokazali su se korisnima u liječenju i prevenciji miopatije. Istraživanja na brojnim animalnim modelima pokazala su da umjerena fizička aktivnost, pogotovo aerobni trening te vježbe snage, učinkovito smanjuje negativan

utjecaj kortikosteroidne terapije na mišićnu masu i snagu mišića te poboljšava kvalitetu života bolesnika (Gupta A et al, 2011).

Uz primjenu navedenih postupaka liječenja, može se očekivati poboljšanje mišićne snage nakon nekoliko tjedana kod kroničnog oblika miopatije, dok je kod akutnog oblika oporavak bolesnika dugotrajniji i može trajati dulje od 6 mjeseci (Miller ML, 2014).

4 ZAKLJUČAK

Miopatije su primarne bolesti mišića kod kojih je prvenstveno zahvaćen i promijenjen skeletni mišić, no u nekim slučajevima, često možemo anamnezom, kliničkim pregledom ili dijagnostičkom obradom pronaći promjene i simptome poremećaja funkcije i drugih organskih sustava. Prvi korak u kliničkom pristupu bolesniku s miopatijom je pažljivo uzimanje i bilježenje podataka iz osobne i obiteljske anamneze, na temelju kojih možemo dobiti važne informacije o postojećim simptomima bolesti. Simptome miopatije dijelimo na negativne i pozitivne. U negativne simptome ubrajamo mišićnu slabost, umor, slabu toleranciju napora te mišićnu atrofiju, dok su pozitivni simptomi pojava boli u mišićima (mialgije), bolnih grčeva, kontrakture mišića, miotonije te mioglobinurije. Najčešći vodeći simptom u bolesnika s miopatijom je pojava mišićne slabosti koja može zahvatiti mišićne skupine gornjih ili donjih ekstremiteta te mišiće lica. Zahvaćenost gornjih ekstremiteta očituje se otežanim podizanjem ruku iznad razine ramena te otežanog izvođenja nekih aktivnosti, kao što su češljanje ili uzimanje stvari sa visokih polica. Javljanje ovih simptoma posljedica je zahvaćenosti proksimalnih mišićnih skupina. Znatno rjeđe mogu biti zahvaćene i distalne mišićne skupine i tada se bolesnici žale na otežano obavljanje radnji kao što su zakopčavanje gumba, otvaranje staklenki i slično. Kod zahvaćanja donjih ekstremiteta najčešće su pogađene proksimalne mišićne skupine što se manifestira u obliku otežanog penjanja uz stepenice te ustajanja sa stolice. Kod zahvaćenosti distalnih mišićnih skupina, vidljivo je padanje stopala pri hodu, otežano stajanje na prste i stopala, i slično. Kada na temelju anamnestičkih podataka te kliničke slike posumnjamo da se radi primarnoj bolesti mišića, važno je uz genetičku analizu napraviti i laboratorijsku obradu koja svakako mora uključivati određivanje razine mioglobina u urinu i serumu te razinu enzima kreatin-kinaze (CK). Povišena razina mioglobina u sreumu i urinu, laboratorijski je pokazatelj mioglobinurije koja prati neke primarne bolesti mišića. Enzim CK izlučuje se iz sarkoplazmatskog retikuluma u serum nakon mišićnog oštećenja što je razlog njezine povećane vrijednosti u serumu. Što je oštećenje mišića intenzivnije, to će biti veća razina enzima. Za utvrđivanje bolesti mišića te isključenje poremećaja živčane provodnosti ili bolesti motoričkih neurona, od velike su nam pomoći EMNG pretrage. EMNG-om se nalazi miopatski uzorak karakteriziran malom amplitudom potencijala

motoričke jedinice s ranom rekrutacijom, uz eventualno prisutnu patološku spontanu aktivnost odnosno pojavu fibrilacija i pozitivnih šiljastih valova.

Primarne miopatije s obzirom na uzrok dijelimo na nasljedne (kongenitalne) te nenasljedne (stečene). Nasljedne miopatije predstavljaju veliku skupinu bolesti kod kojih se prvi znakovi pojavljuju već rano u djetinjstvu ili u mladenačkoj dobi. Dijelimo ih na mišićne distrofije(Duchenneova i Beckerova mišićna distrofija), miotonije, bolesti ionskih kanala, kongenitalne miopatije, metaboličke miopatije, mitohondrijske miopatije te kanalopatije. Stečene miopatije mogu nastati u svakom dobu života. Dijelimo ih na autoimune, toksične te miopatije koje se javljaju uz sustavne infekcije, pogotovo virusne. Mnogi lijekovi također mogu dovesti do oštećenja mišićnih stanica, koje je najčešće reverzibilne prirode. Ostale stečene miopatije su endokrine miopatije (hipertireoidizam/hipotireoidizam, hiperparatireoidizm/hipoparatireoidizam, hipopituitarizam, hipoadrenalizam, akromegalija), upalne miopatije (polimiozitis, dermatomiozitis, miozitis s inkluzijskim tjelešcima), infekcijske miopatije (virusni miozitis, bakterijski miozitis, fungalni miozitis, miozitis u boreliozi, miozitis kao posljediva parazitarne infekcije), metaboličke miopatije (hipokalijemija, hiperkalijemija, osteomalacija) te alkoholna miopatija.

Najčešća toksična miopatija je statinska miopatija uzrokovana uzimanjem lijekova sa ciljem snižavanja koncentracije kolesterola, tzv. statina. Statini su strukturni analozi HMG-CoA (3-hidroskimetil-3metilglutaril-konezim A)koji dovode do djelomične inhibicije enzima HMG-CoA-reduktaze te samim time i inhibicije prvog koraka u biosintezi sterola. Najjači učinak statina vidljiv je u snizivanju razine LDL kolesterola u krvi. Osim ovog učinka, primjenom statina postiže se i umjereno snizivanje triglicerida u plazmi te mali porast razine HDL-a. Klinički pokusi pokazali su da liječenje statinima značajno smanjuje učestalost novih koronarnih događaja i aterosklerotskih moždanih udara. U predstavnike statina ubrajamo lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin i rosuvastatin. Svi su podložni značajnom metabolizmu prvog prolaska kroz jetra putem enzima citokrom P450, najviše putem CYP3A4. Istodobnom primjenom lijekova koji su inhibitori CYP3A4 (npr. makrolidi, ketokonazol, ciklosporin, verapamil, amiodaron itd.) dolazi do akumulacije i porasta razine statina u plazmi te samim time i povećanja njihove toksičnosti. Pod nazivom statinska miopatija podrazumijeva se pojava bilo kojeg

mišićnog simptoma za vrijeme provođenja terapije statinima (sa ili bez porasta razine kreatin kinaze u serumu) koji se povlači po prekidu davanja lijeka. Težina može varirati od simptoma mialgije pa sve do po život opasne rabdomiolize. Glavne kliničke prezentacije statinske miopatije su asimptomatsko povišenje razine kreatin kinaze u serumu, pojava mialgije karakterizirane mišićnom slabošću, bolovima, grčevima, ukočenošću ili pojačanim mišićnim zamorom te rabdomiolize kao najrjeđe, ali najopasnije pojave, stanja karakteriziranog povišenom serumskom koncentracijom kreatin kinaze i mioglobinurijom koja vodi u renalnu disfunkciju. Simptomatologija rabdomiolize je vrlo raznolika i varira od boli u mišićima i pojačanog zamora, febriliteta, povraćanja, abdominalne boli, respiratorne acidoze do kvantitativnog poremećaja svijesti s višestrukim metaboličkim poremećajima i kardijalnim arestom. Najčešće su zahvaćeni posturalni mišići, posebice paravertebralni mišići lumbalnog dijela. Točan mehanizam nastanka statinske miopatije još uvijek nije poznat i smatra se kako se u podlozi nalazi više mogućih uzroka. Poznato je da je vjerojatno djelomično uzrokovana čimbenicima kao što su smanjena intracelularna koncentracija kolesterola, smanjena produkcija koenzima Q10 i povezanih ubikvinona, smanjena produkcijom preniliranih proteina, povećani unos kolesterola iz izvanstaničnog prostora, povećani unos fitosterola, poremećaj metabolizma kalcija u miocitima, smanjeno obnavljanje mišićnih stanica ulitlizacijom ubikvitina te inhibicijom sinteze selenoproteina. Brojni su rizični čimbenici koji stvaraju predispoziciju za razvoj statinske miopatije (ženski spol, starija životna dob, pojačana fizička aktivnost, pozitivna obiteljska anamneza, virusne infekcije, ozljede, istodobno uzimanje inhibitora CYP3A4, visoke farmakološke doze statina, endokrinološke, neurološke i reumatološke bolesti, pretjerana konzumacija alkohola, kokainska ovisnost itd.). U mehanizmu nastanka i razvoja statinske miopatije veliku ulogu imaju i varijacije gena odgovornih za određivanje plazmatskih koncentracija statina, mišićne vaskularizacije, regulaciju intracelularne koncentracije statina u miocitima i brojni drugi. Rezultati jedne velike genetičke studije iz 2008.god (The SEARCH Collaborative Group) pokazali su kako polimorfizam jednog nukleotida (SNP) rs4149056 (c.521T>C) u genu SLCO1B1, koji kodira za OATP1B1 transmembranski protein na sinusoidalnoj membrani hepatocita, uzrokuje pet puta veći rizik za razvoj miopatije u pacijenata koji uzimaju velike doze statina, posebice simvastatina. Smatra se kako upravo taj polimorfizam dovodi do smanjenja aktivnosti

transmembranskog proteina OATP1B1 te povećanja plazmatske koncentracije simvastatina. Statinska miopatija moguća je u bilo kojeg bolesnika koji uzima statine, ima bilo koji pozitivni ili negativni znak mišićne disfunkcije i u kojeg taj znak ili simptom nestaje nakon prekida uzimanja statina. Simptomi temeljem kojih se postavlja dijagnoza SAM nerijetko su blagi, nespecifični i subjektivni. Zbog toga je potrebno uzimati u obzir cjelokupnu pojavnost miopatije te se voditi stupnjem sigurnosti dijagnoze radi njenog što preciznijeg postavljanja. Klinički i laboratorijski kriteriji za postavljanje dijagnoze statinske miopatije uključuju simetričnu pojavu boli i napetosti u mišićima, početak simptoma unutar 4 tjedna od početka liječenja, prestanak simptoma nakon prekida liječenja statinima, pozitivnu obiteljsku anamnezu, vrijednosti kreatin kinaze više od pet puta veće od gornje normalne vrijednosti, povrat simptoma nakon ponovnog uvođenja statina u liječenje, znakove rabdomiolize te histološku potvrdu bolesti. Za svaki od ovih kriterija dodjeljuje se određan broj bodova na temelju kojih se dijagnoza statinske miopatije može klasificirati u moguću (1-2 boda), vjerojatnu (3-4 boda) ili sigurnu (više od 5 bodova). Prije početka uvođenja terapije statinima bolesnika je potrebno informirati o mogućim rizicima i simptomima miopatije te ga upozoriti na izbjegavanje istodobnog uzimanja drugih lijekova koji su inhibitori metabolizma statina. U bolesnika sa statinskom miopatijom važno je probati saznati bazalnu vrijednost kreatin kinaze, odnosno onu vrijednost prije uzimanja statina, odrediti stupanj sigurnosti dijagnoze, pažljivo uzeti obiteljsku anamnezu te ispitati moguće nasljedne neprepoznate miopatije. Kada je to moguće potrebno je reducirati poznate rizične čimbenike za razvoj statinske miopatije. Ne preporuča se određivanje serumske razine kreatin kinaze prije uvođenja statina u terapiju, osim u onih bolesnika koji imaju visoki rizik za njenu pojavu. Kada je to moguće, može se napraviti genotipizacija bolesnika te na temelju rezultata analize odrediti potrebnu dozu statina, posebica simvastatina. U bolesnika koji su nosioci polimorfizma rs4149056 TT, što predstavlja normalni rizik za razvoj statinske miopatije, maksimalna doza simvastatina iznosi 80mg, dok u onih koji su nosioci TC (umjereni rizik) ili CC (visoki rizik) polimorfizma, maksimalna doza bi trebala biti puno niža, odnosno manja od 80mg. U takvih bolesnika, moguća je zamjena simvastatina za neki drugi lijek iz iste skupine. Također, u bolesnika koji su nosioci CC polimorfizma potrebno je provoditi stalan nadzor nad razinom kreatin kinaze u serumu. U bolesnika koji su na terapiji statinima određivanje serumske

razine kreatin kinaze provodi se samo u slučaju pojave simptoma miopatije. Bolesnicima koji ne podnose novonastale blage mišićne simptome preporuča se prekid terapije (bez obzira na razinu CK u serumu) sve do povlačenja simptoma. Po nestanku simptoma može se nastaviti liječenje istim statinom u istoj ili nižoj dozi od početne, kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim antilipidnim lijekom ili se početni lijek može zamijeniti drugim lijekom iz skupine statina . Potpuni prekid terapije statinima vrši se u slučaju pojave mišićnih simptoma uz peterostruko povišenje razine CK u serumu iznad gornje normalne vrijednosti, deseterostrukog povišenja razine CK (sa ili bez pojave mišićnih simptoma), pojave težih mišićnih simptoma (sa ili bez peterostrukog povišenja razine CK) ili znakova rabdomiolize. Prvi korak u liječenju statinske miopatije je prekid terapije statinima uz zbrinjavanje pridruženih simptoma te primjena pomoćnih tvari kao što su koenzim Q10 i vitamin D. U slučaju pojave znakova rabdomiolize potrebno je bolesnika hospitalizirati te postupati sukladno njegovom općem stanju, eletrolitskom statusu i bubrežnoj funkciji. Primjenjuje se intravenozna rehidracija i postupci urinarne alkalizacija kako bi se preveniralo akutno bubrežno zatajenje.

Druga po učestalosti toksična miopatija nastala toksičnim djelovanjem lijekova je steroidima uzrokovana miopatija. Sintetski glukokortikoidi postali su važni lijekovi za liječenje brojnih upalnih, respiratornih, imunoloških, hematoloških i drugih poremećaja. Djelovanje sintetskih steroida slično je djelovanju endogenog kortizola koji svojim širokim rasponom fizioloških učinaka utječe na regulaciju intermedijarnog metabolizma, kontrolu kardiovaskularne funkcije, rasta te funkciju imunološkog sustava. Vežući se na glukokortikoidne receptore, superobitelj jezgrenih receptora, i stvarajući kompleks ligand-receptor, sintetski glukokortikoidi ulaze u interakciju s promotorskim regijama ciljnih gena na molekuli DNA te reguliraju njihovu transkripciju. Danas se smatra kako su sintetski glukokortikoidi glavni uzrok nastanka jatrogenih proksimalnih miopatija. Učestalost razvoja miopatije ovisi o trajanju kortikosteroidne terapije, primijenjenoj dozi kao i o vrsti primijenjenog lijeka. Primijećeno je kako je dugotrajna uporaba fluoriranih derivata glukokortikoida, kao što su deksametazon i triamcinolon, u dozi većoj od 30mg/dan povezana s povećanim rizikom za razvoj miopatije. Poznati rizični čimbenici koji stvaraju predispoziciju za razvoj steroidima uzrokovane miopatije su ženski spol, starija životna dob, tjelesna neaktivnost, onkološki bolesnici, bolesnici koji boluju od

respiratornih bolesti, bolesnici u terminalnoj fazi bolesti u jedinicama intenzivne njege uz prateće komorbiditete i primjenu neuromuskularnih blokatora. Predloženi su brojni patofiziološki mehanizmi kojima se pokušava objasniti način na koji dugotrajna uporaba sintetskih glukokortikoida dovodi do atrofije mišića i mišićne slabosti, no točna patogeneza još uvijek nije poznata. Smatra se kako se glavni učinak glukokortikoida odražava kao inhibicija sinteze proteina u mišićima, aktivacija proteolize mišića, promjena mitohondrijske funkcije i/ ili smanjenja podražljivosti sarkolema. Promjene prvenstveno zahvaćaju brza glikolitička mišićna vlakna (Tip II, bijeli mišić), najviše podtip IIb vlakana. Rjeđe mogu biti zahvaćena i spora mišićna vlakna (Tip I, crveni mišić). Steroidima uzrokovana miopatija se tipično pojavljuje u dva oblika – akutnom i kroničnom obliku. Akutni oblik steroidne miopatije karakteriziran je generaliziranom mišićnom slabošću proksimalnih i distalnih mišićnih skupina i pojavom znakova rabdomiolize, tipično 5 do 7 dana nakon primijene visokih doza glukokortikoida, obično parenteralnim putem, u pacijenata koji borave u jedinicama intenzivne skrbi. Javlja se flakcidna kvadriplegija uz tešku amiotrofiju te oslabljene ili potpuno odsutne mišićne reflekse te češće zahvaćenje respiratornih i kardijalnih mišića. Drugi češći oblik je kronični oblik steroidne miopatije koji se javlja nakon dugotrajne primjene visokih doza glukokortikoida i prezentira se sporoprogredirajućom proksimalnom mišićnom slabošću donjih udova uz znakove mišićne atrofije. Bolesnici se obično žale na poteškoće prilikom ustajanja sa niskih stolaca, penjanja uz stepenice te obavljanja poslova koji zahtjevaju podizanje ruku iznad razine ramenog obruča što značajno smanjujuje kvalitetu života. Ne dolazi do razvoja slabosti malih mišića šaka i stopala te zahvaćanja mišića lica. Očuvan je rad sfinktera te su zadržani i mišićni refleksi. Uz razvoj mišićnih simptoma, često su prisutne i sekundarne, kušingoidne promjene. Dijagnoza kroničnog oblika steroidima uzrokovane miopatije postavlja se na temelju kliničke slike simetrične pojavnosti periferne mišićne slabosti, bez boli u mišićima i zahvaćanja središnjeg i perifernog živčanog sustava, nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kortikosteroidne terapije te poboljšanja kliničke slike 3 do 4 tjedna nakon smanjenja terapijske doze kortikosteroida. Vrijednosti serumske razine kreatin kinaze kao i rezultati elektromiografije su uredni. Histološki nalaz biopsije mišića pokazuje nespecifičnu atrofiju IIb mišićnih vlakana uz povećanje količine vezivnog tkiva, cijepanje miofibrila te prisutnost velikih i morfološki promijenjenih mitohondrija. Za razliku od kroničnog

oblika, akutni oblik steroidima uzrokovane miopatije karakteriziran je promjenama u dijagnostičkim pretragama. Nalazi se povišenje razine kreatin kinaze u serumu uz prisutnu mioglobinuriju u urinu. Karateristična je miopatski uzorak u EMG-u uz nalaz patološke spontane aktivnosti, odnosno pojave pozitivnih šiljastih valova i fibrilacija. Histopatološki nalaz biopsije mišića pokazuje fokalnu i difuznu nekrozu te atrofiju svih tipova mišićnih vlakana uz selektivni gubitak tankih aktinskih filamenata i A-pruga. Glavni pristup liječenju steroidima uzrokovane miopatije je smanjenje terapijske doze glukokortikoida ili potpuni prekid terapij kortikosteroidima. U bolesnika koji su na terapiji fluoriranim preparatima, kao što je deksametazon, potrebno je provesti zamjenu sa nefluoriranim preparatom, kao što je prednizon, uz davanje najmanje učinkovite doze. Neke kliničke studije su pokazale kako primjena kreatina, rekombinatnog IGF-1 ili selektivnih modulatora androgenskih receptora poboljšava snagu mišića te ubrzava vraćanje mišićne mase te time ubrzava i oporavak bolesnika, no njihova primjena u svakodnevnom radu i dalje je upitna. Brojni neframakološki postupci pokazali su se korisnima u liječenju i prevenciji miopatije. Dokazano je kako umjerena fizička aktivnost smanjuje negativan utjecaj kortikosteroidne terapije na mišićnu masu i snagu mišića te poboljšava kvalitetu života bolesnika. Uz primjenu navedenih postupaka liječenja, oporavak bolesnika očekuje se nakon nekoliko tjedana kod kroničnog oblika miopatije, dok je kod akutnog oblika to razdoblje dugotrajnije i može trajati dulje od 6 mjeseci.

5 ZAHVALE

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

Veliko hvala mojoj obitelji i zaručniku Bruni na bezuvjetnoj ljubavi, potpori i podršci kroz sve ove godine studiranja.

6 POPIS LITERATURE

1. Abd TT, Jacobson TA (2011) Statin-induced myopathy: a review and update. Expert Opin Drug Saf 10:373-387.
2. Ahmad Z (2014) Statin intolerance. Am J Cardiol 113:1765–1771.
3. Alshekhlee A, Kaminski HJ, Ruff RL (2002) Neuromuscular manifestations of endocrine disorders. Neurol Clin. 20:35–58.
4. Argov Z (2014) Statins and the neuromuscular system: a neurologist's perspective. Eur J Neurol 22:31–36. doi:10.1111/ene.12604.
5. Baillie TA (2008) Metabolism and Toxicity of Drugs. Two Decades of Progress in Industrial Drug Metabolism. Chem. Res. Toxicol. 21:129–137.
6. Bannwarth B (2002) Drug-induced myopathies. Expert Opinion on Drug Safety 1(1): 65-70. doi:10.1517/14740338.1.1.65
7. Bilić E, Žagar M (2015) Slabost zdjelične muskulature u odrasloj dobi. Od miozitisa do Pompeove bolesti. U: Bilić E, Žagar M (Ur.) Autoimune neuromuskularne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada, str. 31-58.
8. Božina N, Bradamante V, Lovrić M (2009). Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity and cancer risk. Arh Hig Rada Toksikol 60:217-242.
9. Brinar V i suradnici (2009) Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada.
10. Bulat Z (2013) Mehanizmi toksičnosti i ciljni organi toksičnosti. U: Bulat Z (Ur.) Opšta toksikologija. Beograd: Univerzitet u Beogradu. Farmaceutski fakultet, str. 2-33.
11. Crawford BA, Liu PY, Kean MT, Bleasel JF, Handelsman DJ (2003) Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. J Clin Endocrinol Metab 88:3167-76.
12. Čikeš N, Barešić M (2012) Rijetki miozitisi i miopatije. Reumatizam 59(2):58-62.
13. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M (2014) Stanična patologija. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M (Ur.) Patologija, četvrto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, str. 21-31.
14. Dosedel M, Maly J, Vlcek J (2011) Drug interactions with statins and their clinical severity and management. Remedia 21:392-397.

15. Fournier M, Huang ZS, Li H, Da X, Cercek B, Lewis MI (2003) Insulin-like growth factor I prevents corticosteroid-induced diaphragm muscle atrophy in emphysematous hamsters. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 285:R34-43.
16. Gupta A, Gupta Y (2013) Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. Indian J Endocrinol Metab 17(5):913-916. doi:10.4103/2230-8210.117215.
17. Guyton AC, Hall JE (2012a) Kontrakcija skeletnog mišića. U: Kukolja Tardi S, Andreis I (Ur.) Medicinska fiziologija-udžbenik, dvanaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, str. 71-82.
18. Guyton AC, Hall JE (2012b) Podraživanje skeletnog mišića: neuromuskularni prijenos; prega podraživanja i kontrakcije. U: Kukolja Tardi S, Andreis I (Ur.) Medicinska fiziologija, dvanaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, str. 91-98.
19. Hanson P, Dive A, Brucher JM, Bisteau M, Dangoisse M, Deltombe T. (1997) Acute corticosteroid myopathy in intensive care patients. Muscle Nerve 20(11):1371–1380. [PubMed: 9342153]
20. Joy TR, Hegele RA (2009) Narrative review: statin-related myopathy. Ann Intern Med 150:858–868.
21. Junqueira LC, Carneiro J (2005) Mišićno tkivo. U: Bradamante Ž, Kostović-Knežević LJ (Ur.) Osnove histologije, deseto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, str. 191-213.
22. Kamal-Bahl SJ, Burke T, Watson D, Wentworth C (2007) Discontinuation of lipid modifying drugs among commercially insured United States patients in recent clinical practice. Am J Cardiol 99:530-534.
23. Kashuba AD, Bertino JS (2001) Mechanisms of Drug Interactions. U: Piscitelli SC, Rodvold KA, Pai MP (Ur.) Drug Interactions in Infectious Diseases. New York: Humana Press, str. 13-38. doi:10.1007/978-1-59259-025-4_2.
24. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (2011a) Biotransformacija lijeka. U: Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M (Ur.) Temeljna i klinička farmakologija, jedanaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, str. 53-66.
25. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (2011b) Farmakokinetika i farmakodinamika: racionalno doziranje i vremenski slijed učinka lijeka. U: Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M (Ur.) Temeljna i klinička farmakologija, jedanaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, str. 37-51.

26. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (2011c) Farmakološki receptori i farmakodinamika. U: Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M (Ur.) Temeljna i klinička farmakologija, jedanaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, str. 15-35.
27. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (2011d) Hormoni kore nadbubrežne žlijezde i njihovi antagonisti. U: Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M (Ur.) Temeljna i klinička farmakologija, jedanaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, str. 681-697.
28. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (2011e) Lijekovi za liječenje dislipidemija. U: Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M (Ur.) Temeljna i klinička farmakologija, jedanaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, str. 605-619.
29. Khaleeli AA, Edwards RH, Gohil K et al (1983) Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. Clin Endocrinol (Oxf) 18:155-166.
30. Lee HJ, Oran B, Saliba RM, Couriel DM, Shin K, Massey P, Neumann J, De Lima M, Champlin R, Giralt S (2006) Steroid myopathy in patients with acute graft-versus-host disease treated with high-dose steroid therapy. Bone Marrow Transplant 38:299-303. doi:10.1038/sj.bmt.1705435
31. Linčir I (1987) Nepoželjna djelovanja lijekova koji se koriste u stomatološkoj praks(I). Acta stom. croat. 21(1):65-70.
32. Lipozenčić J, Ljubojević S (2007) Alergijske reakcije na lijekove- dijagnoza, liječenje i testiranja. Medicus 16(1):33-36.
33. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR (2006) Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Am J Cardiol 97:89C–94C.
34. Menezes LG, Sobreira C, Neder L, Rodrigues-Junior AL, Martinez JA (2007) Creatine supplementation attenuates corticosteroid-induced muscle wasting and impairment of exercise performance in rats. J Appl Physiol 102:698-703.
35. Miller ML (2014) Glucocorticoid-induced myopathy. UpToDate. http://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-induced-myopathy.
36. Minetto MA, Lanfranco F, Motta G, Allasia S, Arvat E, D'Antona G (2011) Steroid myopathy: Some unresolved issues. J Endocrinol Invest 34(5):370-375. doi:10.1007/BF03347462.

37. Mitsui T, Azuma H, Nagasawa M, Iuchi T, Akaike M, Odomi M, Matsumoto T (2002) Chronic corticosteroid administration causes mitochondrial dysfunction in skeletal muscle. J Neurol. 249(8):1004-1009. doi:10.1007/s00415-002-0774-5.
38. Moßhammer D, Schaeffeler E, Schwab M, Mörike K (2014) Mechanisms and assessment of statin-related muscular adverse effects. Br J Clin Pharmacol 78:454-466. doi:10.1111/bcp.12360.
39. Panegyres PK, Squier M, Mills KR, Newsom-Davis J (1993) Acute myopathy associated with large parenteral dose of corticosteroid in myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 56:702-704.
40. Pasnoor M, Barohn RJ, Dimachkie MM (2014) Toxic Myopathies. Neurol Clin 32(3): 647–viii. http://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.04.009.
41. Pasternak RC, Smith SC, Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C (2002) ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. Stroke 33:2337–41.
42. Raju SB, Varghese K, Madhu K (2013) Management of statin intolerance. Indian J Endocrinol Metab 17:977-982.
43. Talameh JA, Kitzmiller JP (2014) Pharmacogenetics of statininduced myopathy: a focused review of the clinical translation of pharmacokinetic genetic variants. J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics 5:128.
44. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS (2006) An assessment of statin safety by muscle experts. Am J Cardiol 97:69C–76C.
45. Vrablik M, Zlatohlavek L, Stulc T, Adamkova V, Prusikova M, Schwarzova L, Hubacek JA , Ceska R (2014) Statin-Associated Myopathy: From Genetic Predisposition to Clinical Management. Physiol. Res 63(3):327-334.
46. Zochodne DW, Ramsay DA, Saly V, Shelley S, Moffatt S (1994) Acute necrotizing myopathy of intensive care: electrophysiological studies. Muscle Nerve 17:285–292.

7 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25.10.1991. god. u Zagrebu. Od 1998.-2006. god. pohađala sam Osnovnu školu „Ljubo Babić“ u Jastrebarskom gdje sam u lipnju 2006. god. proglašena „Učenicom generacije“. Nakon završenog osnovnoškolskog obrazovanja, 2006.god. upisala sam Opću gimnaziju u Jastrebarskom. Kroz srednjoškolsko obrazovanje sudjelovala sam na brojnim natjecanjima.

Završivši sve razrede srednje škole s odličnim, 5,00 uspjehom te postigavši odličan uspjeh na Državnoj maturi, 2010. god. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Trenutačno sam studentica šeste godine studija s ukupnim prosjekom ocjena 4,1.

Kroz godine studija razvila sam poseban interes za područje neurologije te se nadam kako će moja profesionalna karijera uspješno krenuti u tom smjeru.