

NUSPOJAVE INHIBITORA 3-HIDROKSI-3-METIL-GLUTARIL KOENZIM A REDUKTAZE PRIJAVLJENE AGENCIJI ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE

ADVERSE DRUG REACTIONS OF HYDROXYMETHYLGLUTARYL-COA REDUCTASE INHIBITORS REPORTED TO AGENCY FOR MEDICINAL PRODUCTS AND MEDICAL DEVICES

NIKICA MIROŠEVIĆ SKVRCE, NADA BOŽINA, VIOLA MACOLIĆ ŠARINIĆ, SINIŠA TOMIĆ*

Deskriptori: Inhibitori hidroksimetilglutaril koenzim A reduktaze – nuspojave, farmakokinetika, farmakologija; Sustavi za praćenje nuspojava lijekova – statistika i broječani podaci; Hrvatska – epidemiologija

Sažetak. Inhibitori 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A reduktaze (statini) lijekovi su koji se primjenjuju u liječenju kroničnih bolesti i često u istodobnoj terapiji s mnogim drugim lijekovima te je mogućnost nastanka nuspojava, posebice onih uzrokovanih interakcijama, velika. Cilj ovog istraživanja bio je analizirati sve nuspojave statina prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode od ožujka 2005. godine do 31. 12. 2008. te istaknuti moguće razloge njihova nastanka. Prijavljeno je 136 slučajeva nuspojava statina. 12% svih prijavljenih nuspojava statina bilo je uzrokovano interakcijama, što je više od postotka nuspojava (5,6%) uzrokovanih interakcijama svih lijekova prijavljenih u 2005. i 2006. godini. Udio ozbiljnih nuspojava koje su povezane s primijenjenom dozom i prema tome se mogu spriječiti bio je veći od udjela svih prijavljenih ozbiljnih nuspojava statina ($p=0,003$). Najveći broj ozbiljnih nuspojava statina mogao je biti spriječen boljim poznavanjem interakcija te primjenom farmakogenomike koja može identificirati bolesnike koji su zbog genske predispozicije osjetljiviji na standardne doze lijeka.

Descriptors: Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors – adverse effects, pharmacokinetics, pharmacology; Adverse drug reaction reporting systems – statistics and numerical data; Croatia – epidemiology

Summary. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors (statins) are drugs used in the treatment of chronic diseases and frequently in concomitant therapy with many other drugs. Therefore, the risk of adverse drug reactions (ADRs), especially those caused by interactions is high. Aim of the study was to describe and analyze ADRs caused by statins reported to Croatian Agency from March 2005 to December 2008, and to emphasize reasons of their occurrence. 136 of statin ADRs were reported. 12 % of all reported statins' ADRs were caused by interactions, which is higher than percent (5.6%) of interactions caused by all other drugs in 2005 and 2006. Proportion of serious ADRs related to administered dose and thus preventable was higher than proportion of all ADRs caused by statins ($p=0.003$). Most serious ADRs could have been prevented with better understanding of interactions and by use of pharmacogenomics in identifying patients that are because of genetic predisposition more sensitive to standard doses.

Liječ Vjesn 2010;132:277–282

Inhibitori 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaze (statini) najpropisivani su lijekovi u liječenju hiperkolesterolemije. U velikom broju kliničkih ispitivanja dokazana je učinkovitost u smanjivanju rizika od nastanka kardiovaskularnog događaja.^{1–5} Međutim, statini mogu imati ozbiljne nuspojave kao što su miopatija i rabdomioliza.^{6,7}

Kako se ovi lijekovi primjenjuju u liječenju kroničnih bolesti i često u istodobnoj terapiji s mnogim drugim lijekovima, mogućnost nastanka nuspojava, posebno onih uzrokovanih interakcijama, velika je.

Cerivastatin je 2001. godine povučen iz prometa zbog velikog broja slučajeva ozbiljnih nuspojava od kojih su mnoge bile uzrokovane upravo interakcijama. U Sjedinjenim Američkim Državama zabilježen je 31 smrtni slučaj uzrokovan miotoksičnošću cerivastatina od kojih je 12 slučajeva bilo povezano s istodobnom primjenom gemfibrozila.⁶

Statini se ekstenzivno metaboliziraju putem enzima citokroma P-450 (CYP), a također su supstrati različitih transportnih proteina, što uzajamno stvara važnu predispoziciju za nastanak interakcija s drugim lijekovima u istodobnoj terapiji. Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku statina ovisan je o izoformi enzima CYP koji je uključen u njihov metabolizam i transportnih proteina (Pgp, MRP2, OAT-P1B1).^{8–11}

Simvastatin, lovastatin i atorvastatin pretežno se metaboliziraju putem CYP 3A4.^{12–14} Glavni metabolički enzim u biotransformaciji fluvastatina jest CYP2C9.¹⁵ Pravastatin i rosuvastatin se gotovo uopće ne metaboliziraju putem enzima CYP pa zato ne stupaju u interakcije na razini enzima CYP.^{16,17} Pitavastatin se u manjoj mjeri metabolizira putem CYP2C9 i CYP2C8 te stoga ne stupa u značajne interakcije s drugim lijekovima na razini metaboličkih enzima.¹⁸

Promjene u farmakokinetici i prema tome potencijalu za nastanak nuspojava povezanih s dozom mogu se predvidjeti boljim razumijevanjem mehanizma nastanka interakcija i identificiranjem bolesnika sa smanjenom aktivnosti metaboličkih enzima i/ili transportnih proteina.^{8–11,19,20}

Cilj ovog istraživanja bio je analizirati sve nuspojave statina prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode u razdoblju od ožujka 2005. godine do 31. 12. 2008, te istaknuti moguće razloge njihova nastanka. Navedeni podaci u ovom istraživanju ne mogu se iskoristiti za izračun

* Agencija za lijekove i medicinske proizvode (Nikica Mirošević Skvrce, mr. pharm.; mr. sc. Viola Macolić Šarinić, dr. med.; doc. dr. sc. Siniša Tomić, dipl. ing. med. biokem.), Klinički bolnički centar Zagreb (doc. dr. sc. Nada Božina, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: N. Mirošević Skvrce, Ulica grada Mainza 33, 10000 Zagreb, e-mail: nikica.mirosevic@almp.hr

Primljeno 8. travnja 2009., prihvaćeno 3. rujna 2010.

stvarnog broja nuspojava statina u Republici Hrvatskoj. Sve nuspojave na lijekove moraju se prijaviti u pisanom obliku Agenciji za lijekove i medicinske proizvode kako to za lijekove propisuju odredbe Zakona o lijekovima (Narodne novine, broj 71/07 i 45/09) i Pravilnik o farmakovigilanciji (Narodne novine broj 125/09). Međutim, naglašavamo da se Agenciji prijavljuje tek manji dio nuspojava koje se javljaju u praksi. To neprijavlivanje nuspojava nije specifično za Republiku Hrvatsku, već je opća pojava na svjetskoj razini.²¹ Iz navedenog razloga broj nuspojava dobiven spontanijem prijavljivanjem ne može se iskoristiti za izračun učestalosti nuspojava u općoj populaciji. Također je važno naglasiti da je u ispitivanom razdoblju nositelj odobrenja za fluvastatin proveo neintervencijsku postmarketinšku studiju u kojoj su odabrani liječnici prijavljivali sve nuspojave te je iz ovog razloga broj prijavljenih nuspojava na fluvastatin veći. U ispitivanom razdoblju bili su registrirani sljedeći statini: simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, lovastatin i rosuvastatin.

S posebnom pozornošću analizirane su nuspojave koje pripadaju organskom sustavu »Psihijatrijski poremećaji« jer novija izvješća upozoravaju na psihijatrijske nuspojave statina među kojima su depresija, gubitak pamćenja, agresivno ponašanje, konfuzija, nesanica, noćne more i abnormalni snovi.²²⁻²⁴ Agencija za lijekove Velike Britanije navodi da su poremećaji spavanja, nesanica, noćne more, gubitak pamćenja i depresija učinak lijekova iz razreda statina te je u 2008. godini zatražila njihovo uvrštavanje u informacije o lijeku.

Materijali i metode

Ocijenjeni su povezanost, ozbiljnost i tip nuspojava. Povezanost nuspojava i primjene statina ocijenjena je prema kriterijima koje su predložili Karch i Lasagna.²⁵ Analizirane su samo one prijave nuspojava koje su ocijenjene kao sigurno, vjerojatno ili moguće povezane s primjenom statina.

U opisu nuspojava korištena je terminologija MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) sukladno Pravilniku o farmakovigilanciji (NN 125/09). Svako povišenje laboratorijskih vrijednosti iznad gornje granice prema MedDRA kodira se kao povišena vrijednost (povišene vrijednosti transaminaza, povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišene vrijednosti INR-a, povišene vrijednosti kreatinin kinaze). Nuspojava je ocijenjena ozbiljnom ako zadovoljava sljedeće kriterije: nuspojava je uzrokovala smrt ili za život ozbiljno stanje ili potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenjem već postojećeg ili prirodenu anomaliju ili manu od rođenja ili medicinski značajno stanje sukladno ICH E 2A smjernicama²⁶ i zaključcima CIOMS V radne skupine.²⁷ Tip nuspojava određen je prema Edwardsu.²⁸

Kriteriji za miopatiju bili su bol, napetost ili slabost mišića povezana s povišenim vrijednostima kreatinin kinaze (>10 puta). Kriterij za miozitis bio je bol u mišićima uz upalu.

Kriteriji za rabdomiolizu bili su: bol, napetost ili slabost mišića povezana s povišenim vrijednostima kreatinin kinaze (>10 puta) te mioglobinurija uz moguće oštećenje drugih organa, najčešće bubrega.

Interakcije su identificirane s pomoću posljednje važeće verzije komercijalnih baza Drug-Reax (Thomson, Micromedex) i Stockley's Drug Interactions. Korištena je podjela kliničkog značenja ozbiljnosti interakcija prema Micromedexu: 1. stupanj značajnosti = istodobna primjena lijekova koji stupaju u interakciju je kontraindicirana, 2. stupanj kliničke značajnosti = potrebna je intervencija u terapiji i nadzor, 3. stupanj = potreban je nadzor terapije i 4. stupanj =

interakcija male kliničke značajnosti. Za statističku obradu podataka korišten je program SPSS 17.0.

Temeljem Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 71/07. i 45/09.) i Pravilnika o vrsti podataka i načinu izrade Izvješća o prometu gotovih lijekova (Narodne novine, br. 29/05.), Agencija za lijekove i medicinske proizvode prikuplja podatke o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj. Iz podataka o broju izdanih originalnih pakovanja lijeka izračunane su dnevno definirane doze na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000/dan) za svaku pojedinu godinu te zatim prosječan DDD/1000/dan za razdoblje od 2005. do 2008. Obrađeni su svi podaci iz ljekarna i bolničkih ljekarna koji su pristigli u Agenciju: to godišnje iznosi u prosjeku oko 71% svih ljekarničkih jedinica koje dostave podatke o prometu lijekova (broj izdanih lijekova po pakovanju i cijena) te su podaci ekstrapolirani na 100% vrijednosti za Republiku Hrvatsku (Program farmakoekonomika, MAPIS, Agencija za lijekove i medicinske proizvode).

Rezultati

U razdoblju od ožujka 2005. godine do 31. 12. 2008. godine prijavljeno je 136 slučajeva sa 154 nuspojave uzrokovane lijekovima iz skupine statina. U ispitivanom razdoblju potrošnja statina bila je ovakva: simvastatin (21,77 DDD/1000/dan), atorvastatin (18,15 DDD/1000/dan), fluvastatin (2,73 DDD/1000/dan), pravastatin (0,125 DDD/1000/dan) i lovastatin (0,07 DDD/1000/dan), dok rosuvastatin prema podacima prijavljenim Agenciji nije bio na tržištu. Kako se moglo i očekivati, prijavljene su nuspojave za najčešće korištene

Tablica 1. Prikaz učestalosti prijavljenih nuspojava po organskim sustavima prema MedDRA

Table 1. Frequency of reported adverse drug reactions according to MedDRA organ systems

Organski sustav prema MedDRA / MedDRA organ systems	N*	%
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva / Musculoskeletal and connective tissue disorders	58	25,8%
Poremećaji probavnog sustava / Gastrointestinal disorders	53	23,6%
Pretrage / Investigations	28	12,4%
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene / General disorders and administration site conditions	22	9,8%
Poremećaji kože i potkožnog tkiva / Skin and subcutaneous tissue disorders	21	9,3%
Poremećaji živčanog sustava / Nervous system disorders	13	5,8%
Psihijatrijski poremećaji / Psychiatric disorders	7	3,1%
Poremećaji jetre i žuči / Hepatobiliary disorders	6	2,7%
Poremećaji krvi i limfnog sustava / Blood and lymphatic system disorders	4	1,8%
Poremećaji uha i labirinta / Ear and labyrinth disorders	4	1,8%
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava / Renal and urinary disorders	3	4%
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki / Reproductive system and breast disorders	2	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	
Srčani poremećaji / Cardiac disorders	1	
Poremećaji metabolizma i prehrane / Metabolism and nutrition disorders	1	

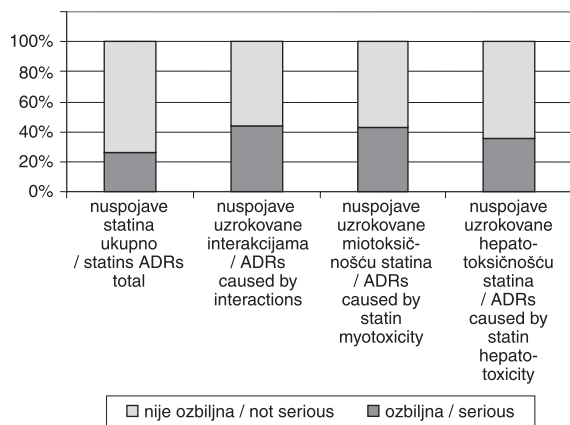
* U jednom prijavljenom slučaju može biti opisano više nuspojava koje pripadaju različitim organskim sustavima prema MedDRA / In one reported case several adverse drug reactions pertaining to different MedDRA organ systems may be described

Tablica 2. Prikaz svih nuspojava uzrokovanih interakcijama statina
 Table 2. All adverse drug reactions (ADR) caused by statin interactions

Statin	Lijek/lijekovi s kojima je statin stupio u interakciju Drug/drugs in interaction with statin	Nastup nuspojave uzrokovane interakcijom Occurrence of ADR caused by interaction	Opis Description	Ozbiljna Serious	Preporuke* Recommendations*
fluvastatin 80 mg	ciklosporin 150 mg / cyclosporine	mjesec dana nakon uvođenja ciklosporina u terapiju / a month after introduction of cyclosporine into therapy	rabdomioliza / rhabdomyolysis	da / yes	motriti terapiju / monitor therapy
fluvastatin 80 mg	valsartan 160 mg diklofenak 50 mg / diclofenac	nakon mjesec dana istodobne primjene / a month after concomitant usage	medikamentozni hepatitis / drug-induced hepatitis	da / yes	motriti terapiju / monitor therapy
fluvastatin 80 mg	varfarin 4,5 mg / warfarin	7 dana nakon uvođenja fluvastatina u terapiju / 7 days after introduction of fluvastatin into therapy	povišen INR (7,2) krv u stolici / increased INR (7.2) blood in stool	da / yes	potreban nadzor liječenja / supervision of treatment
fluvastatin 80 mg	ciklosporin 100 mg lacidipin 6 mg bisoprolol 2 mg doksazosin 8 mg / cyclosporine lacidipine doxazosin	nakon višegodišnje terapije i uvođenjem brojnih zajedničkih supstrata / after several years of therapy and introduction of numerous common substrates	miozitis / myositis	da / yes	motriti terapiju / monitor therapy
fluvastatin 40 mg	lacidipin 4 mg bisoprolol / lacidipine	nakon 6 godina bez nuspojava, nastanak nuspojava mjesec dana od uvođenja lacidipina / after 6 years without ADR, occurrence of ADR one month after introduction of lacidipine	mialgija povišen CK (2X) / myalgia increased CK (2X)	ne / no	motriti terapiju / monitor therapy
fluvastatin 80 mg	ciklosporin / cyclosporine varfarin / warfarin	60 dana istodobne terapije / 60 days of concomitant therapy	povišen CK (5X) / increased CK (5x)	da / yes	motriti terapiju / monitor therapy
fluvastatin 80 mg	ciklosporin / cyclosporine atenolol nifedipin / nifedipine	90 dana istodobne terapije / 90 days of concomitant therapy	povišen CK (7X) / increased CK (7x)	da / yes	motriti terapiju / monitor therapy
fluvastatin 80 mg	ciklosporin / cyclosporine	5 dana istodobne terapije / 5 days of concomitant therapy	miopatija / myopathy	da / yes	motriti terapiju / monitor therapy
fluvastatin 80 mg	ciklosporin / cyclosporine amlodipin 5 mg doksazosin 4 mg varfarin / warfarin / amlodipine doxazosin	120 dana istodobne terapije / 120 days of concomitant therapy	povišene vrijednosti CK (prijavitelj nije naveo vrijednosti), mučnina / increased CK (level has not been reported), neusea	da / yes	motriti terapiju / monitor therapy
atorvastatin 10 mg	verapamil 80 mg	3 mjeseca nakon uvođenja nastanak mialgije / 3 months after introduction occurrence of myalgia	mialgija / myalgia	ne / no	najniža učinkovita doza i mjeriti CK / minimal effective dose and CK measurement
atorvastatin 10 mg	amiodaron 200 mg	18 dana nakon uvođenja amiodarona u terapiju / 18 days after introduction of amiodarone	mialgija i opća slabost / myalgia and general weakness	ne / no	najniža učinkovita doza i mjeriti CK / minimal effective dose and CK measurement
atorvastatin 20 mg	verapamil 160 mg	nakon višegodišnje istodobne primjene / after several years of concomitant usage	noćne more i nesanica / nightmares and insomnia	ne / no	najniža učinkovita doza i mjeriti CK / minimal effective dose and CK measurement
simvastatin 40 mg	gemfibrozil 1880 mg	nakon višegodišnje istodobne primjene / after several years of concomitant suage	miopatija / myopathy	da / yes	maksimalna dnevna doza 10 mg** / maximal daily dose 10 mg**
simvastatin 20 mg	verapamil 240 mg	nakon 8 dana istodobne primjene / after 8 days of concomitant usage	grčevi u mišićima / muscle cramps	ne / no	maksimalna dnevna doza 20 mg / maximal daily dose 20 mg
simvastatin 10 mg	verapamil 160 mg	nakon 6 mjeseci istodobne primjene / after 6 months of concomitant usage	ALT i/and AST (2X), GGT (5X)	ne / no	maksimalna dnevna doza 20 mg / maximal daily dose 20 mg
simvastatin 20 mg	ciklosporin 125 mg / cyclosporine	2 mjeseca nakon uvođenja simvastatina u terapiju / 2 months after introduction of simvastatin into therapy	miozitis / myositis	da / yes	maksimalna dnevna doza 10 mg** / maximal daily dose 10 mg**

* Preporuke za istodobnu primjenu statina i lijeka s kojim stupa u interakciju navedene u odobrenim informacijama o lijeku.
 / Recommendations for concomitant usage of statin and drug with which it interacts are listed in authorized drug information

** Prekoračena preporučena doza statina kod primjene s lijekom koji stupa u interakciju.
 / Exceeded recommended dose of statin taken with drug with which it interacts



Slika 1. Udio ozbiljnih nuspojava
Figure 1. Proportion of serious adverse drug reactions

statine: simvastatin, atorvastatin i fluvastatin. Većinu nuspojava iskusile su žene (68,4%). Prosječna dob bolesnika bila je 61,5 godina (raspon 36 do 80 godina). 25,7% prijavljenih nuspojava bile su ozbiljne. U najvećem broju slučajeva (67%) nakon prestanka uzimanja lijeka slijedio je oporavak bez posljedica. Zabilježen je jedan smrtni ishod i 2 slučaja nedjelotvornosti. Najveći broj prijave (90%) odnosno se na nuspojave povezane s farmakološkim učinkom lijeka (tip A). Najčešće prijavljene nuspojave pripadaju sljedećim organskim sustavima prema MedDRA: Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva (25,8%), poremećaji probavnog sustava (23,6%) i pretrage (12,4%) (tablica 1). Najveći broj nuspojava bio je uzrokovan miotoksičnošću statina (35,1%), djelovanjem na gastrointestinalni sustav (19,5%) i hepatotoksičnošću statina (11%). Prosječan broj lijekova u terapiji iznosio je 3,2. Većina nuspojava nastala je u prvoj godini liječenja (93,7%). Prosječan broj dana primjene statina u prvoj godini bio je 138,9 dana.

Prosječna doza atorvastatina bila je 18,6 mg, simvastatina 22,4 mg, a fluvastatina 75,9 mg.

S posebnom pozornosti analizirane su nuspojave povezane s primijenjenom dozom, a osobito one uzrokovane interakcijama lijekova jer se radi o nuspojavama čiji se nastanak može izbjeći pravilnim odabirom – kombinacijom lijekova (tablice 1. i 2).

U skupini bolesnika u kojih se razvio neki oblik miotoksičnosti udio teških nuspojava iznosio je 42,6%. Udio ozbiljnih nuspojava u skupini koja je imala hepatotoksičnost bio je 43,8%, a u skupini s prijavljenim interakcijama statina bilo je 35,3% nuspojava koje su okarakterizirane kao ozbiljne. Prema tome možemo zaključiti da je udio ozbiljnih nuspojava u navedenim skupinama (miotoksičnost, hepatotoksičnost, interakcije statina) bio veći od prosječnog udjela svih ozbiljnih nuspojava uzrokovanih statinima, a koji iznosi 25,7% (slika 1).

Udio ozbiljnih nuspojava koje su povezane s primijenjenom dozom (miotoksičnost, hepatotoksičnost) bio je statistički značajno veći od udjela svih prijavljenih ozbiljnih nuspojava statina ($p=0,003$) i udjela prijavljenih ozbiljnih nuspojava svih lijekova u ispitivanom razdoblju ($p=0,007$).

U 54 slučaja (39,7%) prijavljene su i nuspojave koje su posljedica miotoksičnosti statina (mialgija, povišene vrijednosti kreatinin kinaze, miozitis, miopatije, rabdmioliza) od kojih je 11 (20,4%) bilo uzrokovano interakcijom. Prijavljeno je 5 slučajeva (9,3%) rabdmiolize.

Od 17 (12,5%) slučajeva s hepatotoksičnošću statina (povišene vrijednosti jetrenih enzima, hepatitis, nekroza jetre) u dva slučaja nuspojava se može pripisati interakciji statina. Prijavljeni slučaj nekroze jetre imao je smrtni ishod. Radi se o bolesniku s ranije dijagnosticiranom (prije uzimanja lijeka) bolesti jetre, preboljelim moždanim udarom, hipertenzijom i hiperlipidemijom. Bolesniku se stanje već nakon prve doze lijeka pogoršalo, a nakon 3 dana uzimanja lijeka primljen je u bolnicu gdje je i preminuo. Podaci o obdukciji nisu poznati. Zbog višestrukih teških bolesti Agencija je ocjenu povezanosti primjene lijeka i nastanka nuspojava prijavitelja »moguća« smanjila na »nije vjerojatna«.

Zabilježeno je ukupno 16 interakcija statina s drugim lijekovima (tablica 2). 12% svih prijavljenih nuspojava statina bilo je uzrokovano interakcijama lijekova, što je više od postotka nuspojava (5,6%) uzrokovanih interakcijama svih lijekova prijavljenih u 2005. i 2006. godini.²⁹

Najveći broj interakcija statina (46,7%) pripadao je 2. stupnju kliničke značajnosti za koji je potrebna intervencija u terapiji i nadzor zbog mogućih vrlo teških posljedica. Većina interakcija bila je na farmakokinetičkoj razini, a za posljedicu su imale miotoksičnost (68,8%). Samo u 2 slučaja primijenjena doza statina bila je viša od preporučene doze koja se navodi u odobrenim informacijama o lijeku, što upućuje na moguće značajne interindividualne razlike u metabolizmu i transportu statina te potrebu za individualizacijom terapije prema fenotipu/genotipu.^{8-11,19,20} Svi statini stupaju u interakcije s ciklosporinom. U praksi se pribjegava primjeni fluvastatina koji ima različit metabolički put biotransformacije (putem CYP2C9) od ciklosporina (CYP3A4). Uočen je veći udio interakcija između fluvastatina u dozi od 80 mg i ciklosporina, što upućuje na potrebu primjene nižih početnih doza fluvastatina u slučajevima istodobne primjene s ciklosporinom. Za nastanak nuspojava statina prema najnovijim znanstvenim istraživanjima pridaje se važnost i varijabilnoj genski uvjetovanoj aktivnosti transportnih proteina (OATP1B1, MRP, Pgp).

Većina nuspojava uzrokovanih interakcijama statina nastala je u prvoj godini liječenja (81,25%). Prosječan broj dana primjene statina u prvoj godini u slučajevima nuspojava uzrokovanih interakcijama bio je 46,7 dana u usporedbi sa 138,9 dana koji se odnose na sve prijavljene nuspojave statina.

Uočen je relativno velik broj prijave nuspojava alopecije ($N=8$). U istom razdoblju za sve druge lijekove prijavljeno je samo 6 nuspojava u obliku alopecije. Iako se ova nuspojava ne ubraja u kategoriju ozbiljnih nuspojava vrlo je neugodna i može biti uzrokom prekida terapije. U pet slučajeva lijek je ukinut iz terapije te je nuspojava nestala, dok je u jednom slučaju sniženjem doze smanjen intenzitet opadanja kose.

U promatranom razdoblju zabilježene su sljedeće psihijatrijske nuspojave povezane s primjenom statina: nesanica, noćne more, poremećaj pamćenja i dezorijentiranost (3 slučaja). U slučaju dviju prijave nuspojava su nestale prekidom terapije, a podaci o isključivanju lijeka iz terapije nisu poznati za jedan slučaj. Poremećaj pamćenja i dezorijentiranost nastali su 5 dana nakon uvođenja simvastatina u terapiju, nesanica u jednom slučaju nakon 4 tjedna, a u drugom slučaju dvije godine nakon započinjanja liječenja atorvastatinom.

Rasprava

Među važne uzroke visoke incidencije nuspojava ubraja se interindividualne razlike u farmakokinetici i farmakodi-

namici, a koje su često zanemarene u rutinskoj farmakoterapiji na što upućuje i prikazana analiza. Primijenjena doza statina bila je viša od preporučene doze samo u 2 slučaja od ukupno 16 slučajeva nuspojava koje su bile posljedica interakcija statina. U kliničkoj praksi izbor lijeka i doze temelji se na podacima o prosječnom odgovoru populacije na lijek koji su navedeni u odobrenim informacijama o lijeku, a ne na osobitostima farmakokinetičkih i farmakodinamičkih parametara pojedinca. Gensko naslijeđe neke osobe, fenotipski izraženo u strukturi, obliku ili koncentraciji proteina, može promijeniti djelovanje lijeka na višestruke načine. Nakon ulaska u organizam lijek stupa u interakciju s različitim enzimima, lipidima i proteinima. Gotovo su svi lijekovi podvrgnuti enzimskoj biotransformaciji koja se najvećim dijelom zbiva u jetri, ali i u drugim organima (crijeva, pluća, mozak i dr.). Lijek također različitim procesima ulazi u interakcije s plazmatskim i tkivnim proteinima, prolazi kroz membrane i veže se na receptore. Varijante gena (polimorfizmi) koje kvalitativno i kvantitativno mijenjaju osobine enzima, membrana ili receptora mogu rezultirati značajnim varijabilnostima u farmakokinetici i farmakodinamici. Na primjer, genski naslijeđeni nedostatak nekoga metaboličkog enzima može usporiti biotransformaciju i izlučivanje lijeka, što može rezultirati toksičnim koncentracijama pri primjeni »standardnih doza«.

»Study of the Effectiveness of Additional Reduction in Cholesterol and Homocysteine« (SEARCH) identificirala je gensku predispoziciju za miopatiju kod pacijenata liječenih simvastatinom. Autori studije ispitivali su dvije skupine bolesnika i kontrolnih ispitanika iz dva klinička ispitivanja koja su uključivala 12 000 odnosno 20 000 ispitanika na terapiji simvastatinom u dozi od 80 mg odnosno 40 mg na dan. Nakon obrade nekoliko stotina tisuća genskih biljega u svakog bolesnika koji je iskusio miopatiju uzrokovanu primjenom simvastatina u dozi od 80 mg i usporedbom prevalencije ovih biljega u ispitanika koji su uzimali jednaku dozu lijeka i nisu imali nuspojavu, autori su opazili izrazitu povezanost između nastanka miopatije i dvije varijante gena *SLCO1B1* koje su u neravnotežnoj vezi (engl. *linkage disequilibrium – LD*). Ovaj nalaz je potvrđen u drugoj studiji u kojoj su ispitanici primali 40 mg simvastatina.¹⁹

Morimoto i suradnici došli su do sličnih rezultata te istakli povezanost polimorfizama gena *SLCO1B1* s miotoksičnošću pri primjeni atorvastatina i pravastatina.²⁰

Kliničko ispitivanje na 24 zdrava dobrovoljca kojima je provedena genotipizacija metaboličkog enzima, prema kojoj su bili heterozigotni ili homozigotni nosioci polimorfizma *CYP2C9*2 (Arg144Cys)* i *CYP2C9*3 (Ile359Leu)* i koji su 14 dana uzimali 40 mg racemata fluvastatina, pokazalo je farmakokinetičku varijabilnost ovisnu o genotipu.⁸ Nakon objave rezultata ovih važnih farmakogenetičkih istraživanja polimorfne varijante metaboličkih enzima P450-CYP i transportnih proteina nametnule su se kao važni genski pokazatelji, koje je vrijedno analizirati u specijaliziranim laboratorijima za molekularnu dijagnostiku. Slijedom navedenoga, nuspojave povezane s dozom koje su uzorkovale najveći broj ozbiljnih nuspojava (82,9%) u ispitivanom razdoblju moguće je izbjeći boljim poznavanjem farmakokinetike i interakcija statina te primjenom farmakogenomike koja može identificirati bolesnike koji su zbog genske predispozicije osjetljiviji na standardne doze lijeka, a posebno je važna kod pacijenata koji istodobno uzimaju neki lijek s uskom terapijskom širinom kao što je varfarin ili se primjenjuje u izuzetno osjetljivih pacijenata kao što su novo-transplantirani pacijenti na terapiji ciklosporinom.

Zaključak

Udio ozbiljnih nuspojava (miotoksičnost, hepatotoksičnost) koje su povezane s primijenjenom dozom i prema tome se mogu spriječiti bio je statistički značajno veći od udjela svih prijavljenih ozbiljnih nuspojava statina ($p=0,003$) i udjela prijavljenih nuspojava svih lijekova u ispitivanom razdoblju ($p=0,007$). Postotak nuspojava uzrokovanih interakcijama statina s drugim lijekovima bio je veći od postotka nuspojava uzrokovanih interakcijama svih lijekova prijavljenih u 2005. i 2006. godini. Ozbiljne nuspojave statina mogle su biti spriječene boljim poznavanjem farmakokinetike i interakcija statina te primjenom farmakogenomike koja može identificirati bolesnike koji su zbog genske predispozicije osjetljiviji na standardne doze lijeka.

Naglašavamo da zbog nezadovoljavajuće ažurnosti u prijavu nuspojava lijekova općenito pa tako i statina, navedeni se podaci ne mogu interpretirati kao apsolutni broj nuspojava u populaciji. Cilj ovog rada bio je upozoriti na neke osobine prijavljenih nuspojava statina, moguće mehanizme njihova nastanka te mogućnosti preveniranja. Nove dijagnostičke metode genotipizacije metaboličkih enzima i transportnih proteina mogle bi pomoći u optimizaciji i individualizaciji terapije statinima. Kako je nemoguće genotipizirati sve bolesnike kandidate za terapiju statinima, držimo da bi analizu valjalo provesti kandidatima s povećanim rizikom od nastanka nuspojava kao što su bolesnici kandidati za transplantaciju organa, bolesnici koji primjenjuju veći broj lijekova koji stupaju u interakcije sa statinima te bolesnici s teškim općim stanjem (s drugim bolestima). Također bi bilo važno napraviti genotipizaciju bolesnicima koji su iskusili nuspojavu statina jer se time mogu razlučiti genski od negenskih uzroka koji bi se u budućnosti mogli izbjeći. Tako bi se u dijelu slučajeva moglo nastaviti s terapijom, odabirom drugih kombinacija lijekova i doza, a prema metaboličkom i transportnom fenotipu bolesnika.

Navedene farmakogenetičke analize moguće je napraviti u Laboratoriju za farmakogenetiku Kliničkoga bolničkog centra Zagreb.

LITERATURA

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;19;344(8934):1383–9.
2. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339(19):1349–57.
3. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I i sur. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301–7.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA i sur. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001–9.
5. Downs JR, Clearfield M, Weis S i sur. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279(20):1615–22.
6. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002;346(7):539–40.
7. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;2;289(13):1681–90.
8. Kirchheiner J, Kudlicz D, Meisel C i sur. Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3S,5R-fluvastatin and (+)-3R,5S-fluvastatin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74(2):186–94.
9. Keskitalo JE, Kurkinen KJ, Neuvoneni PJ, Niemi M. ABCB1 haplotypes differentially affect the pharmacokinetics of the acid and lactone

- forms of simvastatin and atorvastatin. *Drug Metab Dispos* 2005;33(4): 537–46.
10. *Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, Niemi M.* Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82(6):726–33. Epub 2007 May 2.
 11. *Chen C, Mireles RJ, Campbell SD i sur.* Differential interaction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors with ABCB1, ABCC2, and OATP1B1. *Drug Metab Dispos* 2005;33(4):537–46.
 12. *Wang RW, Kari PH, Lu AY, Thomas PE, Guengerich FP, Vyas KP.* Bio-transformation of lovastatin. Identification of cytochrome P450 3A proteins as the major enzymes responsible for the oxidative metabolism of lovastatin in rat and human liver microsomes. *Arch Biochem Biophys* 1991;290(2):355–61.
 13. *Prueksaritanont T, Gorham LM, Ma B i sur.* In vitro metabolism of simvastatin in humans ŠSBTČ identification of metabolizing enzymes and effect of the drug on hepatic P450s. *Drug Metab Dispos* 1997;25(10):1191–9.
 14. *Lennernäs H.* Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(13):1141–60.
 15. *Transon C, Leemann T, Vogt N, Dayer P.* In vivo inhibition profile of cytochrome P450TB (CYP2C9) by (+/-)-fluvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58(4):412–7.
 16. *Hatanaka T.* Clinical pharmacokinetics of pravastatin: mechanisms of pharmacokinetic events. *Clin Pharmacokinet* 2000;39(6):397–412.
 17. *White CM.* A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. *J Clin Pharmacol* 2002;42(9):963–70.
 18. *Fujino H, Saito T, Tsunenari Y, Kojima J.* Effect of gemfibrozil on the metabolism of pitavastatin – determining the best animal model for human CYP and UGT activities. *Drug Metabol Drug Interact* 2004;20(1–2):25–42.
 19. *The SEARCH Collaborative Group SLCO1B1.* Variants and Statin-Induced Myopathy – A Genome-wide Study. *N Engl J Med* 2008;359: 789.
 20. *Morimoto K, Oishi T, Ueda S, Ueda M, Hosokawa M, Chiba K.* A novel variant allele of OATP-C (SLCO1B1) found in a Japanese patient with pravastatin-induced myopathy. *Drug Metab Pharmacokinet* 2004; 19(6):453–5.
 21. *Hazell L, Shakir SA.* Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf* 2006;29(5):385–96.
 22. *Tuccori M, Lapi F, Testi A i sur.* Statin-associated psychiatric adverse events: a case/non-case evaluation of an Italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting. *Drug Saf* 2008;31(12):1115–23.
 23. *Tatley M, Savage R.* Psychiatric adverse reactions with statins, fibrates and ezetimibe: implications for the use of lipid-lowering agents. *Drug Saf* 2007;30(3):195–201.
 24. *Buajordet I, Madsen S, Olsen H.* Statins – the pattern of adverse effects with emphasis on mental reactions. Data from a national and an international database. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997;117(22):3210–3.
 25. *Karch FE, Lasagna L.* Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA* 1975;234(12):1236–41.
 26. *Committee for Proprietary Medicinal Products.* CPMP/ICH/377/95: Note for Guidance on Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (E 2A).
 27. *Working group V. CIOMS.* Current challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic approaches, Reports of CIOMS. Geneva: Council for International Organizations for Medicinal Sciences; 2001.
 28. *Edwards IR, Aronson JK.* Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000;356:1255–59.
 29. *Mirošević N, Janković I, Lovrek M i sur.* Risk Factors for Developing Serious Adverse Drug Reactions (ADRs). *Drug Safety* 2007;30(10): 919–90.



Vijesti News

Glavni odbor Hrvatskoga liječničkog zbora
Povjerenstvo za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora

raspisuje

NATJEČAJ

za odličja i priznanja Hrvatskoga liječničkog zbora u 2010. godini

Na temelju Pravilnika o odličjima i priznanjima Hrvatskoga liječničkog zbora, prihvaćenog 20. rujna 2005. godine, prijedlozi podružnica i stručnih društava Hrvatskoga liječničkog zbora za odličja i priznanja Zbora dostavljaju se Glavnom odboru HLZ-a, Povjerenstvo za odličja i priznanja, najkasnije do 31. listopada 2010. godine, s ispunjenim upitnikom za predlaganje odličja. Kasnije pristigli i nepotpuni prijedlozi neće se uzeti u razmatranje.

Odličja i priznanja bit će prihvaćena i objavljena na 119. redovitoj godišnjoj skupštini Hrvatskoga liječničkog zbora 26. veljače 2011. godine.

Upitnici za predlaganje odličja mogu se podići u Tajništvu HLZ-a u Zagrebu i na web-stranici HLZ-a www.hlz.hr.