Retrospektivno istraživanje klinički značajnih interakcija statina s drugim lijekovima u Republici Hrvatskoj u razdoblju 2002.-2015.

Grgurević, Dijana

Doctoral thesis / Disertacija

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:204599

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Sveučilište u Zagrebu
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

RETROSPEKTIVNO ISTRAŽIVANJE KLINIČKI ZNAČAJNIH INTERAKCIJA STATINA S DRUGIM LIJEKOVIMA U REPUBLICI HRVATSKOJ U RAZDOBLJU 2002. - 2015.

Dijana Grgurević

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2022.



University of Zagreb

FACULTY OF PHARMACY AND BIOCHEMISTRY

Dijana Grgurević

RETROSPECTIVE STUDY OF CLINICALLY SIGNIFICANT INTERACTIONS OF STATINS WITH OTHER MEDICATIONS IN THE REPUBLIC OF CROATIA IN THE PERIOD 2002 - 2015

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2022

Sveučilište u Zagrebu

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Dijana Grgurević

RETROSPEKTIVNO ISTRAŽIVANJE KLINIČKI ZNAČAJNIH INTERAKCIJA STATINA S DRUGIM LIJEKOVIMA U REPUBLICI HRVATSKOJ U RAZDOBLJU 2002. - 2015.

DOKTORSKI RAD

Mentor:

Prof. dr. sc.Vesna Bačić Vrca

Zagreb, 2022.

University of Zagreb

FACULTY OF PHARMACY AND BIOCHEMISTRY

Dijana Grgurević

RETROSPECTIVE STUDY OF CLINICALLY SIGNIFICANT INTERACTIONS OF STATINS WITH OTHER MEDICATIONS IN THE REPUBLIC OF CROATIA IN THE PERIOD 2002 - 2015

DOCTORAL THESIS

Supervisor:

Professor Vesna Bačić Vrca, Ph.D.

Zagreb, 2022

Rad je predan na ocjenu Fakultetskom vijeću Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu radi stjecanja akademskog stupnja doktora znanosti iz područja biomedicine i zdravstva, polje farmacija, grana farmacija.

Ovaj je doktorski rad izrađen pod voditeljstvom prof. dr. sc. Vesne Bačić Vrca u sklopu Sveučilišnoga poslijediplomskog doktorskog studija Farmaceutsko-biokemijske znanosti pri Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Dragoj mentorici prof. dr. sc. Vesni Bačić Vrci hvala na strpljenju, trudu, poticanju, savjetima i ispravcima. Bez Vas ne bi bilo ni početka ni kraja ovog puta.

Dragoj dr. sc. Ivani Marinović mag.pharm hvala na savjetima i neizmjernoj pomoći u svim segmentima. Mojim kolegicama i kolegama iz ljekarne hvala na razumijevanju.

Najdražima, mojoj obitelji, hvala što su me cijelo vrijeme bodrili i vjerovali u mene.

SAŽETAK

Potrošnja statina u Hrvatskoj i u svijetu iz godine u godinu intenzivno raste. Pacijenti s dislipidemijom često imaju komorbiditete i politerapiju što povećava rizik od interakcije lijekova. Zbog navedenog i farmakokinetskih svojstava, statini imaju visoki potencijal za stupanje u interakcije lijekova.

Cilj ovog istraživanja je bio utvrditi učestalost potencijalnih klinički značajnih interakcija statina X, D i C kategorije, u razdoblju od 14 godina, na nacionalnoj razini, te ih kategorizirati prema vrsti i dozi statina, spolu i dobi pacijenata na terapiji statinima, utvrditi najčešće propisivane skupine lijekova koji su sa statinima ulazili u klinički značajne interakcije lijekova, pratiti trend potrošnje statina u Hrvatskoj te utvrditi udio svih osiguranika HZZO-a u Hrvatskoj koji su bili na terapiji višim dnevnim dozama statina. Pomoću računalnog programa Lexi-comp Online utvrđene su interakcije statina koje su potencijalno mogle dovesti do nuspojava. U obradu podataka su uzete samo klinički značajne interakcije stupnja značajnosti C, D, X. Rezultati su analizirani u programu Excel 2016 temeljem dobivenih populacijskih podataka u periodu 2002. - 2015. godine i prikazani kao apsolutne ili relativne vrijednosti temeljem definiranog parametra za pojedinu analizu.

Provedeno je retrospektivno istraživanje o propisivanju statina i ispitivanih lijekova u razdoblju od 01.01.2002. – 31.12.2015. U istraživanju su korišteni podaci HZZO-a, koji osnovnim zdravstvenim osiguranjem obuhvaća više od 96% ukupne populacije. Korišteni su podaci o broju pacijenata kojima su statini izdavani putem ljekarni tijekom 14-godišnjeg razdoblja i o ukupnom broju osiguranika na statinima koji su istovremeno uzimali lijek s kojim statini stupaju u klinički značajne interakcije X, D, C stupnja, a koji je izdan unutar 30 dana od izdavanja statina.

Potrošnja statina u Republici Hrvatskoj značajno raste, te je u razdoblju 2002. – 2005. porasla za 8,4 puta, pri čemu je udio pacijenata ženskog spola bio veći i prosječno je iznosio 62,6%. Unatoč utvrđenom velikom porastu potrošnje, ona je u Republici Hrvatskoj manja i zaostaje za potrošnjom u ostalim europskim državama. Zabilježen je sve veći trend potrošnje visokih doza statina u bolesnika starijih od 65 godina. Najčešće korišteni statini u visokim dozama bili su atorvastatin i simvastatin.

U promatranom razdoblju broj pacijenata koji su istovremeno uzimali statine i lijekove koji sa statinima mogu stupiti u klinički značajne interakcije porastao je za 6,5 puta. Prosječan broj

pacijenata na godišnjoj razini na terapiji statinima i lijekovima koji sa statinima ulaze u interakcije X stupnja kliničke značajnosti iznosio je 7735. Najčešće zabilježena interakcija X stupnja kliničke značajnosti se odnosila na kombinaciju lijekova simvastatina i klaritromicina. Navedena kombinacija lijekova je bila propisana kod 71% pacijenata kod kojih su zabilježene interakcije X stupnja kliničke značajnosti. Najzastupljenija interakcija stupnja D bila je između simvastatina i amlodipina, dok je najzastupljenija interakcija C stupnja bila je između atorvastatina i diklofenaka.

Istovremeno propisivanje statina i lijekova koji sa statinima ulaze u klinički značajne interakcije je u porastu, proporcionalno potrošnji statina. U promatranom razdoblju ukupan broj pacijenata kod kojih su zabilježene klinički značajne interakcije statina s drugim lijekovima se povećava, dok se udio pacijenata kod kojih su zabilježene interakcije statina X i D stupnja kliničke značajnosti opada.

Ključne riječi: statini, klinički značajne interakcije lijekova, potrošnja, Hrvatska

SUMMARY

Background: Statin consumption in Croatia and the world is growing rapidly from year to year. Patients with dyslipidemia often have comorbidities and polytherapy, which increases the risk of drug interactions. Due to the above and pharmacokinetic properties, statins have a high potential for drug interactions. The risk of drug – drug interactions increases with the statin dose. The problem of potentially adverse events due to side effects from toxicity and DDIs is heightened from more widespread use of statins at increased dosages.

Aim of the research: To determine the total number of patients on statin therapy who were taking drugs that enter into clinically significant interactions with statins at the national level in the period 01.01.2005-31.12.2015.

Methods: A retrospective study on the prescribing of statins and investigational drugs in the period from 01.01.2002 to 31.12.2015 was conducted. The research used data from the Croatian Health Insurance Institute (HZZO), which covers more than 96% of the total population with basic health insurance.

The statins included in the study were the statins registered in the Republic of Croatia in the period of 2002–2015: simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, lovastatin and pravastatin. Studied high-dose statins were: simvastatin 40 mg; atorvastatin 40 mg, 60 mg, 80 mg; fluvastatin 80 mg; rosuvastatin 40 mg. The yearly consumption of each form of statin was calculated in DDD/1,000insured/day and was statistically processed. The IT department of HZZO supplied the following data: total number of insured patients using statins in the period 2002-2015, number of packages dispensed through all community pharmacies for all statins registered in Croatia divided by year and sex, total number of insured persons on statin therapy which were dispensed a drug that enters into clinically significant grade X, D, C interactions with statins within 30 days of having been dispensed a statin, total number of insured patients using high-dose statins in the period 2005-2015, total number of insured patients older than 65 using high-dose statins in the period 2005-2015.

Results: In 2002, 2.6% of the total number of HZZO insured persons were using statin therapy, while in 2015 the number rose to 8.3%. Simvastatin was the most commonly prescribed statin between 2002 and 2007, while atorvastatin was the most commonly prescribed statin between 2008 and 2015. In the observed period, the number of patients with clinically

significant statin interactions increased 6.5 times, which is slightly less than the total increase in statin consumption in the same period of 8.4 times.

The average number of patients per year with X-level interactions between statins and other drugs was 7735 patients. The most commonly reported X-level interaction was a combination of simvastatin and clarithromycin, which was prescribed in 71% of patients with X-level statin interactions. Of the total number of patients with X-level statin interactions, 82% were on simvastatin therapy. Macrolide antibiotics (clarithromycin and erythromycin) and gemfibrozil were the most commonly prescribed interactants of X-level statin interactions.

Of the total number of patients with D-level statin interactions, 72% were on simvastatin therapy. Calcium channel blockers were the most commonly prescribed interactants of D-level statin interactions.

The proportion of female patients on statin therapy was 62.6%. In the period 2005-2015, there was an increasing trend in the consumption of high doses of statins in patients older than 65 years: the number of all patients on statin therapy increased by 58%, the number of patients over 65 on statin therapy increased by 87%, and the number of patients over 65 on high-dose statins increased by 326%. On average, 14% of patients were on high statin doses. The most used high-dose statins were atorvastatin and simvastatin.

Conclusions: In the period from 2002 to 2015, statin consumption increased 8.4 times. Despite the large increase in consumption, consumption in the Republic of Croatia lags behind consumption in European countries for several years and further increase in consumption can be expected. The number of patients older than 65 years on high-dose statins grew much faster than the general statin user group, thus increasing the risk potential for adverse effects. Women are dominating all age and dose groups of statin users.

Simultaneous prescribing of statins and drugs that enter into clinically significant interactions with statins is on the rise and the frequency of such polytherapy is proportional to statin consumption. In the observed period, the share of patients on statin therapy and drugs that may lead to clinically significant interactions of level C increased while the share of patients with X-level and D-level statin interactions decreased.

The most commonly prescribed interactants in statin interactions were drugs acting on the cardiovascular system, ATC group C, with calcium channel blockers, as the most commonly prescribed therapeutic subgroup.

Keywords: statins, clinically significant drug interactions, consumption, Croatia

SADRŽAJ

1.UVOD 1
1.1 Interakcije lijekova 3
1.1.1 Programi za praćenje interakcija lijekova 7
1.2 Farmakokinetska svojstva i metabolizam statina 9
1.2.1 Apsorpcija 9
1.2.2 Distribucija 9
1.2.3 Metabolizam 9
1.2.4 Eliminacija 12
1.3 Transportni proteini 13
1.3.1 Organski anionski transportni polipeptid (OATP) 13
1.2.2 P-glikoprotein (P-gp) 14
1.2.3 MRP – proteini multirezistencije 15
1.2.4 BCRP - protein rezistencije raka dojke 16
1.3 Enzimi 17
1.3.1 UGT - uridin-difosfat-glukuronozilltransferaza 17
1.4 Interakcije statina s drugim lijekovima 18
1.4.1 Interakcije statina s lijekovima A skupine 20
1.4.2 Interakcije statina s lijekovima B skupine 23
1.4.3 Interakcije statina s lijekovima C skupine 25
1.4.4 Interakcije statina s lijekovima G skupine 31
1.4.5 Interakcije statina s lijekovima J skupine 33
1.4.6 Interakcije statina s lijekovima L skupine 37
1.4.7 Interakcije statina s lijekovima M skupine 40

1.4.8 Interakcije statina s lijekovima N skupine 42

1.4.9 Interakcije statina s lijekovima P skupine 44

2. OBRAZLOŽENJE TEME 45

3. ISPITANICI I METODE 47

4. REZULTATI 60

4.1 Potrošnja statina u Republici Hrvatskoj u razdoblju 2002. – 2015. 61

4.2 Potrošnja visokih doza statina u Republici Hrvatskoj u razdoblju 2005. -2015. 62

4.3 Potrošnja statina i visokih doza statina u pacijenata starijih od 65 godina Republici Hrvatskoj u razdoblju 2005.–2015. 64

4.4 Pacijenti na terapiji statinima i demografska struktura ispitanika 68

4.5 Istovremeno propisivanje statina i lijekova koji sa statinima mogu stupiti u klinički značajne interakcije 71

4.5.1 Klinički značajne interakcije X stupnja 73

4.5.2 Klinički značajne interakcije D stupnja 76

4.5.3 Klinički značajne interakcije C stupnja 78

4.5.4 Učestalost propisivanja određenih skupina lijekova koje sa statinima ulaze u klinički značajne interakcije 81

4.5.4.1 Učestalost propisivanja lijekova koji djeluju na kardiovaskularni sustav sa statinima 82

4.5.4.2 Učestalost propisivanja makrolidnih antibiotika sa statinima 85

4.5.4.3 Učestalost propisivanja imunosupresiva sa statinima 87

4.6. Istovremeno propisivanje statina u visokim dozama i lijekova koji sa statinima mogu ulaziti u klinički značajne interakcije u razdoblju 2005. - 2015. 88

4.6.1 Klinički značajne interakcije statina u visokim dozama X stupnja 90

4.6.2 Klinički značajne interakcije statina u visokim dozama D stupnja 92

4.6.3 Klinički značajne interakcije statina u visokim dozama C stupnja 93

4.6.4 Učestalost propisivanja makrolidnih antibiotika sa statinima u visokim dozama 94

4.6.5 Učestalost propisivanja imunosupresiva sa statinima u visokim dozama ... 94

4.6.6 Učestalost propisivanja blokatora kalcijevih kanala sa statinima u visokim dozama 95

4.7 Istovremeno propisivanje statina u visokim dozama i lijekova koji sa statinima mogu ulaziti u klinički značajne interakcije kod pacijenata starijih od 65 godina u razdoblju 2005. - 2015. 96

5. RASPRAVA 98

5.1 Potrošnja statina u Republici Hrvatskoj 2002. – 2015. 99

5.2 Broj pacijenata na statinskoj terapiji i demografska struktura ispitanika 104

5.3 Učestalost propisivanja lijekova koji sa statinima stupaju u klinički značajne interakcije 108

5.3.1 Makrolidni antibiotici 111

5.3.2 Fibrati 115

5.3.3 Danazol 116

5.3.4 Imunosupresivi 119

5.3.5 Blokatori kalcijevih kanala 121

5.3.6 Antiaritmici 125

5.3.7 Pripravci za liječenje peptičkog ulkusa i GERB-a 129

5.4. Doprinos istraživanja 131

5.5. Ograničenje istraživanja 133

6. ZAKLJUČCI 134

7. POPIS LITERATURE 137

8. KRATICE 153

9. ŽIVOTOPIS 157

1.UVOD

Arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest i pušenje smatraju se najvažnijim čimbenicima koji potiču razvoj ateroskleroze, a time i kardiovaskularnih te cerebrovaskularnih bolesti. Liječenje hiperlipidemije važno je i u primarnoj prevenciji ateroskleroze gdje se nastoji spriječiti nastajanje aterosklerotskog plaka i u sekundarnoj prevenciji gdje se nastoji stabilizirati aterom i spriječiti nastajanje tromba. Statini su zbog svoje učinkovitosti u snižavanju lipida u krvi i jednostavnosti primjene, postali prvi lijek izbora za liječenje dislipidemija (1). Mehanizam djelovanja statina je inhibicija enzima HMG-CoA reduktaze (3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA reduktaze). Na taj način se postiže smanjena sinteza endogenog kolesterola u stanicama jetre te posljedično pojačana ekspresija LDL receptora što rezultira pojačanim katabolizmom LDL u plazmi. Također se pokazalo da statini imaju pozitivne učinke na profil lipoproteina, a u nekim slučajevima i da smanjuju incidenciju koronarnih bolesti.

Zbog svakodnevnog povećanja broja bolesnika i činjenice da je terapija statinima najčešće doživotna, kao i uvođenja novih vrsta hipolipemika na tržište, potrošnja statina u Hrvatskoj i u svijetu iz godine u godinu je intenzivno rasla, te su u mnogim državama statini zauzimali vodeće mjesto po potrošnji.

S obzirom na farmakokinetske parametre (metabolizam putem enzima iz porodice citokrom P450 (CYP450) u reakcijama prve faze biotransformacije, visok postotak vezivanja na proteine plazme te su supstrati organskih transportera) statini stupaju u interakcije s mnogim lijekovima koji se također koriste u kroničnoj terapiji, primjerice blokatori kalcijevih kanala ili kumarinski antikoagulansi ili pak vrlo često u akutnoj terapiji, primjerice kao makrolidni antibiotici. Pregledom literature ustanovljeno je da se u određenom broju slučajeva u svakodnevnoj praksi propisuju lijekovi koji u kombinaciji sa statinima mogu dovesti do značajnih interakcija odnosno njihovih posljedica, a to je povećanje učestalosti i intenziteta miopatije i ozbiljne nuspojave rabdomiolize (2-7).

Statine većinom uzimaju pacijenti starije životne dobi, koji su osim na kroničnoj terapiji statinima i na nekoj drugoj kroničnoj terapiji lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP450 enzima. Osim što istodobno uzimaju više lijekova, u prosjeku imaju manji indeks tjelesne mase (osobito žene), smanjenu bubrežnu i jetrenu funkciju, smanjen udarni i minutni volumen srca, pa je i stoga rizik od nuspojave statina i njihove interakcije s drugim lijekovima veći.

1.1 Interakcije lijekova

Interakcije lijekova možemo definirati kao pojavu farmakološkog učinka koji nije izravna funkcija dvaju ili više istodobno primijenjenih lijekova. Također ih možemo definirati kao promjenu učinka jednog lijeka zbog istodobne ili prethodne primjene drugog lijeka (8).

Iako interakcije lijekova mogu imati željeni, sinergistički učinak u liječenju određenih bolesti, kada se govori o interakcijama lijekova najčeše se misli na negativne posljedice koje mogu izazvati neželjene ishode u liječenju (9). One su jedan od značajnih uzroka neželjenih učinaka povezanih s primjenom lijekova koje je moguće prevenirati. Prepoznavanje i prevencija interakcija lijekova preduvjet su za provođenje racionalne farmakoterapije.

Najčešće posljedice interakcija lijekova mogu biti:

- Promjena brzine postizanja terapijskog učinka
- Povećanje ili smanjenje terapijskog učinka
- Nastanak nove nuspojave lijeka
- Povećanje učestalosti ili inteziteta nuspojava
- Intoksikacija.

Povećanjem broja lijekova u terapiji raste i vjerojatnost od nastanka interakcija lijekova. Katkad je zbog mnogih komorbiditeta primjena više lijekova opravdana i takvu terapiju nazivamo politerapijom. Prevalencija politerapije se povećava starenjem (9). Vrlo često se veći broj lijekova koristi neopravdano i/ili neracionalno, a takvu terapiju nazivamo polipragmazijom.

Starije osobe posebno su osjetljive na nastanak interakcija lijekova zbog specifičnih promjena u farmakokinetici i farmakodinamici lijekova, većeg broja komorbiditeta i politerapije.

Zbog sve veće potrošnje lijekova, te porasta izbora lijekova može se očekivati i veći broj interakcija. Također je za očekivati je da će broj klinički značajnih interakcija rasti i zbog sve dužeg životnog vijeka i povećanja broja komorbiditeta.

Mnogi lijekovi su povučeni s tržišta zbog pojave ozbiljnih interakacija lijekova. 2001. godine u Hrvatskoj i u svijetu s tržišta je povučen cerivastatin jer su zabilježene 52 smrti povezane s tim lijekom. Dokazano je da je u kombinaciji s gemfibrozilom uzrokovao teško

oštećenje bubrega. Učestalost smrtnih slučajeva zbog rabdomiolize uslijed terapije cerivastatinom bio je 16 do 80 puta veći nego kod ostalih statina (10).

Prema mehanizmu nastanka interakcije možemo podijeliti na farmakodinamičke i farmakokinetičke interakcije.

Farmakodinamičke interakcije mogu biti antagonističke, sinergističke, indirektne farmakodinamičke interakcije, interakcije uslijed promjena u transportnom mehanizmu lijeka i interakcije uslijed poremećaja balansa elektrolita (11). Interakcije je moguće podijeliti i prema smjeru na jednosmjerne i dvosmjerne. Kod jednosmjernih interakcija jedan lijek mijenja učinak drugog lijeka, dok kod dvosmjernih interakcija učinak lijeka se mijenja kod oba lijeka. Kod farmakodinamičkih interakcija ne dolazi do promjene u koncentraciji lijeka u plazmi, već do interferencije lijekova na ciljnom mjestu djelovanja.

Farmakokinetičke interakcije mogu nastati u području apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije lijeka pri čemu se mijenja dostupna koncentracija lijeka u plazmi ili tkivu (11). Većina interakcija u fazi apsoprcije rezultat su promjene brzine i opsega apsorpcije, a najčešće dolazi do smanjenja apsorpcije. Postoji više vrsta apsorpcijskih interakcija. Vezanjem lijekova u gastrointestinalnom traktu mogu se formirati kompleksi i kelati koji se teže apsorbiraju što dovodi do smanjenja bioraspoloživosti lijekova. Promjenom (povećanjem) pH gastrointestinalnog trakta primjenom antacida, inhibitora protonske crpke (IPP) ili H2-antagonista može se smanjiti bioraspoloživost pojedinih lijekova. Transportni proteini koji se nalaze u gastrointestinalnom traktu mogu mijenjati bioraspoloživost lijekova. Mikrobiom gastointestinalnog sustava također može biti posrednik u nastanku interakcija lijekova (12).

Farmakokinetičke interakcije distribucijske faze važne su kod lijekova koji se u visokom postotku vežu za proteine plazme. Kiseli lijekovi vežu se za albumin, dok se bazični lijekovi uglavnom vežu za alfa1-kiseli glikoprotein (11). Pojedini lijekovi se opsežno vežu za proteine plazme pa njihovom istodobnom primjenom može doći do istiskivanja jednog lijeka s veznog mjesta proteina i zamjena sa drugim.

Transportni proteini sudjeluju u distribuciji lijekova i imaju važnu uloga u nastanku interakcija. Najviše su ekspresionirani u crijevima, jetri i bubrezima (13). Možemo ih podijeliti na influksne i efluksne zavisno o tome da li lijek unose ili eliminiraju iz stanice (14).

Jedan od mehanizama prijenosa lijekova putem crijeva je vezivanje sa P-glikoproteinom. Tim vezivanjem nastaje adenozin 5`-trifosfat što rezultira stvaranjem energije

potrebne za transport lijeka nasuprot koncetracijskom gradijentu. Novija istraživanja in vitro dokazuju da se farmakokinetske interakcije lijekova često dešavaju na nivou P-glikoproteina (15,16).

Najčešće klinički značajne interakcije su farmakokinetičke interakcije metaboličke faze (11). Najvažniji organi zaduženi za metabolizam lijekova su jetra i bubrezi, zatim crijeva, pluća, koža i placenta. Metabolizam lijekova djeli se u dvije faze. U reakcije prve faze spadaju oksidacija, hidroliza i redukcija, a u reakcije druge faze spadaju reakcije konjugacije s glukuronskom i sulfatnom kiselinom.

Reakcije prve faze odvijaju se pomoću enzimskog sustava citokroma P450. Enzimi prve faze stvaraju funkcionalne grupe reakcijama oksigenacije, redukcije, oksidacije ili pak hidrolize koje služe kao konjugacijska mjesta za glukuronsku kiselinu, sulfate ili glutation, katalizirane enzimima druge faze. Oko 90% funkcije enzima faze I funkcije obavlja sustav citokroma P450 (CYP), dok preostalih 10% čine svi ostali enzimi dehidrogenaze, peroksidaze, flavin-adenin-dinukleotid monooksigenaze i ostali (17).

Na enzime citokroma P450 vežu se uglavnom molekule lipofilnog karaktera. Aktivnost enzima citokroma P450 može biti inducirana ili inhibirana određenim lijekovima. Kako se enzimi citokroma P450 nalaze u jetri i ekstrahepatičkim tkivima, tako se i metabolizam lijekova može odvijati u raznim organima, ali jetra se ipak smatra dominantnim mjestom za metabolizam lijekova.

Jetreni P450 enzimi, uključeni u biotransformaciju, svrstani su u tri glavne P450 genske obitelji:

- CYP1
- CYP2
- CYP3

Enzimi citokroma P450 koji su najvećim dijelom smješteni u jetri su: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4. Enzim CYP3A4 ima najveću aktivnost u metabolizmu lijekova, potom CYP2D6 pa CYP2C (17,18).

Lijekovi koji uzrokuju promjene promjene u pH vrijednosti urina, te u bubrežnoj funkciji također mogu modificirati izlučivanje određenih lijekova i na taj način doprinijeti farmakokinetičkoj interakciji (19).

Farmakokinetičke interakcije možemo podijeliti na reverzibilne i ireverzibilne (20). Kod ireverzibilne inaktivacije funkcija enzima može se obnoviti jedino novosintetiziranim enzimom (21). Inaktivacije i inhibicije enzima su brzi procesi za razliku od indukcija čija brzina ovisi o vremenu potrebnom za sintezu novog enzima. Potpuna indukcija obično je vidljiva za 5-10 dana nakon djelovanja agensa (22).

1.1.1 Programi za praćenje interakcija lijekova

S obzirom na veliki broj lijekova na tržištu, postoji izuzetno veliki broj mogućih interakcija između njih. U studiji Glassmana i suradnika utvrđeno je da kliničari mogu prepoznati svega 44% interakcija, a rezultati su se kretali u rasponu od 11-64% (23).

Zbog navedenog su za prepoznavanje i prevenciju interakcija liječnicima i ljekarnicima od izuzetne pomoći različiti programi za analizu interakcija. Halkin i suradnici su u svom istraživanju 2001. godine pokazali da upotreba programa za praćenje interakcija od strane liječnika i farmaceuta može smanjiti potencijalne interakcije za 67,5%, što ukazuje na važnost upotrebe dobrog softvera (24).

Postoji više programa za analizu interakcija lijekova, a najpoznatiji su: Lexi-Interact, Medscape, Drug Interaction Checker (DIC), Mobile Micromedex, iFacts, ePocrates Rx, Tarascon Pharmacopoeia Deluxe, The mobile PDR, Mosby's Drug Consult Software, Clinical Pharmacology on Hand, The Medical Letter's Handbook of Adverse Drug Interactions, Pharmavista, DrugReax.

Provedene su različite studije u kojima su uspoređivani programi za analizu interakcija (25-28). Glavne karakteristike po kojima se ti programi uspoređuju su specifičnost, osjetljivost, pozitivna prognozirajuća vrijednost, te negativna prognozirajuća vrijednost.

Specifičnost je definirana kao sposobnost programa da ne prepozna par lijekova kao par koji stupa u interakcije, ako njihova interakcija nije klinički značajna (27).

Osjetljivost je sposobnost programa da ispravno prepozna par lijekova čija je interakcija klinički značajna (27).

Pozitivna prognozirajuća vrijednost je vjerojatnost da je interakcija lijekova koju je prepoznao program definirana kao klinički značajna interakcija lijekova (27).

Negativna prognozirajuća vrijednost je vjerojatnost da program ne prepozna interakciju između dva lijeka i da ona nema oznaku klinički značajne interakcije (28).

U ovom istraživanju koristili smo se programom Lexi-Interact, jer je taj program je u brojnim studijama zauzeo vodeće mjesto. Kheshti i suradnici su 2016. godine istraživali 5 najčešće korištenih programa za interakcije lijekova. Ispitivani programi bili su: Lexi-Interact (v. 1.12.1 ed 2013), Micromedex Drug Interactions (v. 1.46 ed 2013), iFacts (Facts and Comparison's Drug Interactions Facts) (v. 2.9 ed 2013), Medscape Drug Interaction Checker

(V. 3.2.1 ed 2013) i Epocrates (v. 5 ed 2013). Ispitivali su 40 parova lijekova koji stupaju u interakcije. Ispitivala se točnost, specifičnost, osjetljivost, sveobuhvatnost, postotak točnih odgovora, postotak netočnih odgovora programa za detekciju interakcija. Lexi-Interact je pokazao najbolji ukupni rezultat prema svim mjerilima (27).

Lexi-Interact^{TM} (Lexicomp,Inc., Hudson, SAD) Online je baza podataka o lijekovima namijenjena zdravstvenim djelatnicima i studentima kojima su potrebne ažurne, sveobuhvatne informacije o lijekovima na recept ili bezreceptnim lijekovima. Ona uključuje AHFS (American Hospital Formulary Service) informacije o lijekovima, toksikološku bazu podataka, bazu podataka o medicinskoj sigurnosti lijekova te protuotrovima, bazu podataka prirodnih preparata, te baze podataka za edukaciju pacijenata. Također sadrži i bazu podataka o zaraznim bolestima, o laboratorijskim testovima i dijagnostičkim postupcima te kratke informacije o nekim lijekovima dostupnima izvan SAD-a (29).

Osim baza podataka, sadrži alate za kliničko odlučivanje, uključujući bazu podataka o interakcijama lijekova, identifikator izgleda lijekova gdje korisnici mogu upisati izgled, jačinu, oblik i boju lijeka.

1.2 Farmakokinetska svojstva i metabolizam statina

1.2.1 Apsorpcija

Apsorpcija statina varira od 30% za lovastatin do 98% za fluvastatin (Tablica 1). Svoju maksimalnu koncentraciju u plazmi statini postižu unutar četiri sata (30). Fluvastatin i cerivastatin imaju gotovo potpunu apsorpciju nakon oralne primjene. Opseg apsorpcije atorvastatina povećava se u skladu sa dozom. Ako pacijent lijek uzme neposredno iza jela, koncentracije plazmatskog lovastatina znatno su veće. S druge strane, koncentracije atorvastatina, fluvastatina, te pravastatina su u tom slučaju manje. Pravastatin je hidrofilna molekula, teže prolazi kroz stijenku crijeva i njegova apsorpcija je stoga nešto slabija.

Sinteza endogenog kolesterola je najintenzivnija oko 12h iza posljednjeg obroka, te je najbolje vrijeme za uzimanje statina uvečer prije polaska na počinak. Kako atorvastatin i rosuvastatin imaju dugi $t_{1/2}$ njihova djelotvornost u tom slučaju nije dovedena u pitanje. Međutim, treba napomenuti da ukoliko se atorvastatin uzme uvečer (u usporedbi sa jutrom) njegova koncentracija atorvastatina u plazmi je niža (približno 30% c_{max} i površine ispod krivulje AUC), iako je samo sniženje kolesterola jednako bez obzira na to kad je lijek uzet (31)

1.2.2 Distribucija

Bioraspoloživost kod peroralne primjene statina se kreće od 5% za lovastatin i simvastatin, pa do više od 60% za cerivastatin i pitavastatin (30). Svi statini, osim pravastatina, su u velikom postotku (većem od 88%) vezani za proteine plazme, naročito za albumin (Tablica 1.). Zbog hidrofilnosti pravastatina ne očekuje se njegova distribucija u tkiva. Statini se veoma lako izlučuju mlijekom (iako su ta ispitivanja provedena na laboratorijskim životinjama, a za ljude nema konkretnijih podataka), te se stoga ne preporučuju dojiljama. Neki statini kao npr. lovastatin veoma lako prolaze krvno-moždanu barijeru i posteljicu (32).

1.2.3 Metabolizam

Statini se metaboliziraju većim dijelom putem enzima citokroma P450. Izoenzim CYP3A4 ima važnu ulogu u aktivaciji prolijekova (simvastatina i lovastatina), jer katalizira pretvorbu laktonskog prstena u β-hidroksi kiselinu.

Osim CYP3A4, tri različita citokroma CYP2C8, CYP2C9, te CYP2D6 imaju važnu ulogu u metabolizmu statina.

Pravastatin zbog hidrofilnosti ne podliježe metabolizmu putem CYP enzima.

Tablica 1. Farmakokinetski parametri statina *(33)*

Statin	Doziranje (mg/dan)	Bio-raspoloživost (%)	Tmax (h)	T1/2 (h)	Vezanje na proteine plazme (%)	Izlučivanje jetrom bubregom	Lipofilnost log D kod pH=7,4	Stupanj apsorpcije (%)	Oblik -pro lijek	Aktivni metaboliti
Lovastatin	10-80	5	2-4	2,5-3,5	95-100	>70 < 13	-	30	da	da
Simvastatin	5-80	5	1-3	1,9-3	95-100	80 < 13	1,5-1,75	85	da	da
Pravastatin	5-40	18	1-1,5	1,8-3	40-55	66 20	-0,75-(-1,0).	20-26	ne	ne
Fluvastatin	20-80	25	0,6-1,0	3	98-100	68 <6	1,0-1,25	98	ne	ne
Atorvastatin	10-80	12	1-2	14-15	98-100	>70 <3	1,0-1,25	30	ne	da
Rosuvastatin	10-0	20	3	20,8	88	63 10	-0,25-(-0,5)	50	ne	da

SIMVASTATIN je po kemijskoj strukturi lakton. Analog je lovastatina. Njegova kiselinska forma je aktivni oblik. Glavni in vitro metaboliti su 6-hidroksi-simvastatin i 3-hidroksi-simvastatin te 6-ß-egzometilen-simvastatin (33). Glavni put eliminacije je putem žuči. Bilijarni metaboliti i kod hidroksi kiselina i kod laktona također uključuju 6-ß-hidroksimetil-simvastatin i 6-ß-karboksi-simvastatin (34). Simvastatin prolazi i metabolizam izoenzimima CYP2C9 i CYP2D6, ali u vrlo malom postotku. Kao metaboliti nastaju 6-ß-egzometilen-simvastatin i 6-ß-hidroksimetil-simvastatin.

FLUVASTATIN se potpuno se apsorbira iz GIT-a. Metabolizira se u tri glavna metabolita preko pet različitih mehanizama u jetri. Tri glavna metabolita su 6-hidroksifluvastatin, N-deizopropilfluvastatin, te 5-hidroksifluvastatin koji je prisutan u najvećoj količini. U rekacijama biotransformacije samo je CYP2C9 stvarao sva tri metabolita, dok su CYP3A4, CYP2C8, CYP2D6 i CYP1A1 stvarali samo 5-hidroksifluvastatin (35).

LOVASTATIN je prirodni spoj koji je dobiven iz gljivice Aspergillus terreus. On je prolijek u obliku laktona. U jetri, GIT-u i plazmi konvertira se do aktivne hidroksikiselinske forme. Biotransformacija lovastatina se odvija na dva različita načina. Hidrololizom laktonskog prstena gdje se stvara farmakološki aktivna dihidroksi kiselina i oksidacijom spojenih prstena. Time nastaju tri glavna metabolita: 6-ß-hidroksilovastatin (M1), 3-ß-hidroksilovastatin (M2) i 6-egzometilenlovastatin (M3) koji se izlučuju putem žuči (33,36).

PRAVASTATIN je jedini inhibitor HMG-CoA reduktaze koji se većinom izlučuje nepromijenjen uz vrlo mali metabolizam putem CYP3A4 i CYP3A5. Njegov glavni metabolit 39-a isopravastatin je neaktivan. On nastaje kiselom degradacijom u želucu i u jetri sulfacijom pomoću sulfotransferaza nakon čega slijedi nukleofilni napad hidroksi aniona (33).

ATORVASTATIN se metabolizira ugavnom pomoću CYP3A4. Identificirana su dva glavna metabolita: orto-hidroksi i para-hidroksi. Navedeni metaboliti imaju važnu ulogu u aktivnosti atorvastatina (35).

ROSUVASTATIN je sintetički derivat heptenske kiseline s dodanom metan–sulfonamid grupom. Samo 10% lijeka prolazi biotransformaciju putem CYP450 enzima. CYP2C9 je glavni izoenzim koji metaboliza rosuvastatin, u manjoj mjeri uključen je i CYP2C19, dok je metabolizam putem CYP2D6 zanemariv. Glavni metabolit rosuvastatina su N- desmetil rosuvastatin i metaboliti laktona (37). N-desmetil je približno 50% manje aktivan od rosuvastatina, dok se lakton smatra klinički inaktivnim.

1.2.4 Eliminacija

Nakon njihovog metabolizma u jetri, eliminacija statina je većinom putem žuči. Prilikom jetrene disfunkcije povisuje se njihova koncentracija u plazmi, te se na taj način povećava razvoja nuspojava, kao što su miopatija ili povišenje koncentracije aminotransferaza u serumu. Hidrofilni statini (pravastatin) zaobilaze metabolički put putem jetre, te se izlučuju nepromjenjeni putem jetre i nešto manje putem bubrega (37).

1.3 Transportni proteini

Transportni proteini imaju važnu ulogu u regulaciji apsorpcije, raspodjele i izlučivanja mnogih lijekova. Transportni proteini nalaze se na stanicama mnogih tkiva u organizmu. Sudjeluju pri prijenosu tvari i lijekova kroz različite biološke membrane (npr. iz lumena crijeva u krv, iz krvotoka u tkiva, u bubrežne ili žučne kanaliće). Oni transportni proteini koji imaju ulogu u unosu tvari ili lijeka u stanice nazivaju se influksni proteini. Oni koji pak izbacuju tvari ili lijek iz stanica nazivaju se efluksni proteini. Neki transportni proteini mogu obavljati obje funkcije. Transporteri važni u prijenosu lijekova se dijele u dvije velike skupine ABC (od engl. *adenosine triphosphate-binding cassette*) i SLC (od engl. *Solute Carrier*) transporterima. U organizmu postoji 48 gena koji kodiraju ABC te 395 gena koji kodiraju SLC stanične transportere (38,39). Poznata je funkcija većine, ali ne i svih ovih transportera u prijenosu endogenih tvari u stanicu ili izvan nje. U Tablici 2. prikazani su enzimi uključeni u metabolizam statina i transporteri važni za apsorpciju i izlučivanje statina.

Tablica 2. Metabolizam statina i transportni proteini *(12,13)*

Statin	Simvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Fluvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin
CYP	3A4 (S)	3A4 (S)	/	2C9 (75%) 3A4 (20%) 2C8 (5%) (S)	3A4 (S)	2C9 (10%) (S)
Transporteri apsorpcija	OATP1 B1 (S,I)	OATP1 B1 (I)	OATP1 B1/B3 OATP2 B1 (S)	OATP1 B1/B3 OATP2 B1 (S)	OATP1 B1 OATP2 B1 (S, I)	OATP1 B1/B3 OATP2 B1 (S)
Transporteri izlučivanje	MDR1(kis) (S, I) BCRP (lakt) (I)	MDR1 (S, I)	MDR1 BCRP (S)	BCRP (S, I)	MDR1 BCRP (S, I)	BCRP (S, I)

S-supstrat, I-inhibitor

lakt – laktonski oblik simvastatina, kis – kiselinski oblik simvastatina (hidroksi kiselina)

1.3.1 Organski anionski transportni polipeptid (OATP)

OATP **(**engl. *organic anion-transporting polypeptide*) je transportni protein za prijenos organskih aniona. Odgovoran je za unos različitih tvari u hepatocite, između ostalog i statina (Tablica 3.). Nalazi se na bazolateralnoj sinusoidalnoj membrani hepatocita.

Glavni transporter za ulazak statina u hepatocit je OATP1B1. Niska aktivnost ovog transportera povisuje razinu statina u plazmi što povećava rizik od nuspojava. Gen koji kodira protein OATP1B1 je *SLCO1B1*. Polimorfizmi *SLCO1B1* dovode se u direktnu vezu s promjenama u farmakokinetici statina (40,41). Uz OATP1B1, pravastatin i rosuvastatin su također supstrati OATP1B3, dok je fluvastatin supstrat samo za OATP1B3.

Tablica 3. Primjer lijekova supstrata i inhibitora OATP *(12,13)*

OATP 1B1	**Supstrati**	**Inhibitori**
		inhibitori
	inhibitori HMG-CoA	virusne proteaze
	reduktaze	klaritromicin
	atorvastatin	ciklosporin
	pravastatin	eritromicin
	pitavastatin	gemfibrozil
	rosuvastatin	karbamazepin
		roksitromicin
		rifampicin
		sidenafil
		sakubutril
		telitromicin
OATP 1B3	**Supstrati**	**Inhibitori**
	inhibitori HMG-CoA	klaritromicin
	reduktaze	ciklospotin
	fluvastatin	eritromicin
	pravastatin	rifampicin
	rosuvastatin	roksitromicin
		sakubutril
		telitromicin

1.2.2 P-glikoprotein (P-gp)

P-glikoprotein (P-gp) je glikoprotein koji je kod ljudi kodiran *ABCB1* genom (42). On je integralni membranski protein s funkcijom prijenosa tvari i lijekove iz stanice i s membrane prema van (43). Kada se lijek veže za P-gp nastaje adenozin 5`-trifosfat (ATP) što rezultira stvaranjem energije potrebne za transport lijeka nasuprot koncetracijskom gradijentu. P-gp je prisutan u različitim stanicama i organima poput crijeva, bubrega, jetre, gušterače, testisa, placente, krvno-moždane barijere, limfocita te makrofaga (43). Mnogi su lijekovi inhibitori i induktori P-gp-a (Tablica 4.). Novija istraživanja in vitro dokazuju da se farmakokinetske interakcije lijekova često odvijaju na nivou P-gp-a (43,44).

Tablica 4. Inhibitori i induktori P-glikoproteina *(43,44)*

Inhibitori Pgp-a			Induktori Pgp-a
amiodaron	fostamatinib	kinidin	karbamazepin
karvedilol	glecaprevir	rezerpin	deksametazon
klaritromicin	itrakonazol	ritonavir	doksorubicin
kobicistat	ivakaftor	rolapitant	nefazodon
krizotinib	ketokonazol	sakvinavir	rifampicin
ciklosporin	lapatinib	simeprevir	tipranavir/ritonavir
daklatasvir	lomitapid	sofosbuvir/velpatasvir	trazodon
darunavir	lopinavir/ritonavir	telaprevir	vinblastin
diltiazem	meflokine	telitromicin	
dipiridamol	nelfinavir	tolvaptan	
dronedaron	neratinib	velpatasvir	
eliglustat	nikardipin	vemurafenib	
enasidenib	osimertinib	verapamil	
eritromicin	pibrentasvir	voklosporin	
etavirin	propafenon	voksilaprevir	
flibanserin	propranolol		

1.2.3 MRP – proteini multirezistencije

MRP (engl. *multidrug resistance-associated protein*) su organski anionski transporteri koji prenose anionske lijekove (npr. metotreksat) i neutralne lijekove konjugirane do kiselih liganada npr. glutation, glukuronat ili sulfat. Njihova glavna uloga je obrana organizma od toksičnih spojeva. Istraživanje Knauera i suradnika iz 2009. godine pokazalo je da izoforme MRP1, MRP4 i MRP5 imaju jaku ekspresiju u skeletnim mišićima i da mogu prenositi atorvastatin i rosuvastatin. Ove izoforme imaju zaštitnu ulogu od prevelike akumulacije statina unutar stanice (45).

MRP2 je membranski protein čija je funkcija prijenos tvari iz stanice. Nalazi se u jetrima, crijevu i bubregu. Kodiran je genom *ABCC2* koji ima više polimorfnih oblika. Njegovi supstrati su organski anioni ili konjugati s glutationom i glukouronidom. Rosuvastatin, lovastatin, atorvastatin i fluvastatin, pravastatin se njime izlučuju putem jetre (46).

1.2.4 BCRP - protein rezistencije raka dojke

BCRP (engl. *breast cancer resistance protein*) je membranski protein iz skupine ABC transportera koji aktivno izbacuje različite kemijske spojeve iz stanice. Nalazi se na apikalnim membranama intestinalnih epitelnih stanica, hepatocita, tubularnim stanicima bubrega i stanicama krvno-moždane barijere. Kodiran je genom *ABCG2* koji može smanjiti intestinalnu apsorpciju, te povećati izlučivanje svojih supstrata u jetrima i bubrezima. Ovaj protein štiti naše stanice i tkiva od štetnih ksenobiotika. Statini su BCRP supstrati (47).

1.3 Enzimi

II. faza biotransformacije lijekova uključuje reakcije glukuronidacije, glukozilacije, acetilacije, metilacije, sulfonacije, konjugacije s glutationom i konjugacije s aminokiselinama (poput glicina, taurina i glutamata). Od enzima II. faze biotransformacije, najznačajnije su UDP-glukuronoziltransferaze (UGT).

1.3.1 UGT - uridin-difosfat-glukuronozilltransferaza

UGT (uridin-difosfat-glukuronozilltransferaza) je enzim koji katalizira metabolički proces glukuronidacije, kojim se male lipofilne molekule pretvaraju u metabolite topljive u vodi koji se zatim izlučuju iz tijela. Geni koji kodiraju različite izoforme ovih enzima, podijeljeni su u dvije obitelji *UGT1* i *UGT2*. Laktoni u odnosu na kiseli oblik statina su jači induktori miotoksičnosti. Laktoni mogu nastati glukuronidacijom preko UGT-a. UGT1A3 ima najveći laktonizacijski kapacitet sa značajnim razlikama u stopama pretvorbe statina: pitavastatin ≫ atorvastatin > cerivastatin > lovastatin > rosuvastatin (48). Simvastatin se ne pretvara u lakton.

1.4 Interakcije statina s drugim lijekovima

Većina statina su supstrati CYP450 enzima. Istovremena upotreba lijekova koji inhibiraju CYP450 izoenzime povećavaju koncentraciju statina u plazmi i rizik od njihovih nuspojava. Naprotiv, lijekovi koji su induktori CYP450 izoenzima mogu smanjiti koncentraciju statina u plazmi kod onih statina koji se metaboliziraju tim izoenzimima. U Tablici 5. navedeni su važniji inhibitori, aktivatori i supstrati citokroma P450.

Tablica 5. Inhibitori, aktivatori i supstrati CYP450 enzimatskog sustava ***(30,36,49)***

CYP 450	Supstrati	Inhibitori	Aktivatori
CYP1A2	duloksetin klozapin teofillin tizanidin	amiodaron cimetidin ciprofloksacin fluvoksamin	karbamazepin fenobarbital rifampin
CYP2C9	celekoksib glimepirid fenitoin tolbutemid varfarin	**inhibitori HMG-CoA reduktaze:** atorvastatin, fluvastatin, simvastatin **antidepresivi:** fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin **antiepileptici:** karbamazepin, felbamat, topiramat **kardiovaskularni:** amiodaron, nikardipin, nifedipin **antivirusni za HIV**: ritonavir **oralni hipoglikemik**: gliburid **inhibitori protonske pumpe** **antimikotici**: flukonazol, ketokonazol **ostali:** anastrozol, cimetidin, klopidogrelmetronidazol, modafinil, izoniazid, sulfametoksazol, tenipozid, valproati, zafirlukast.	deksametazon enzalutamid fenobarbital fenitoin karbamazepin rifampin ritonavir sekobarbital
CYP2D6	amitriptilin carvedilol kodein haloperidol metoprolol paroksetine risperidon tramadol	amiodaron cimetidin difenhidramin fluoksetin paroksetin kinidin ritonavir terbinafin	nema značajnih aktivatora

CYP 450	Supstrati	Supstrati	Inhibitori	Aktivatori
CYP3A4 i CYP3A5	**analgetici**: acetaminofen, alfentanil, kodein, dekstrometorfan	**antitumorski lijekovi**: busulfan, ciklofosfamid, doksorubicin, paklitaksel, tamoksifen,vinblastin, vinkristin	klaritromicin	karbamazepin
	antiaritmici: disopiramid, lidokain, kinidin	**blokatori kalcijevih kanala**: amlodipin, felodipin, nifedipin, nimodipin, verapamil	diltiazem	enzalutamid
	antimikrobni lijekovi: doksiciklin, eritromicin, klaritromicin, klindamicin, ketokonazol, mikonazol, troleandomicin	**steroidi**: estradiol, kortizol, progesteron, prednizon, testosteron	eritromicin	fenobarbital
	HIV-proteaza inhibitori	**imunosupresivi**:ciklosporin, sirolimus, takrolimus	itrakonazol	fenitoin
	antihistaminici: astemizol, loratadin, terfenadin	**kardiotonicki glikozidi**: digitoksin	ketokonazol	mitotan
	antikonvulzivi: karbamazepin, etosuksimid	**narkotici:** metadon, kanabinoidi, kokain, fentanil	nefazodon	modafinil
	hipolipemici: atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, simvastatin	**psihofarmaci**: alprazolam,amfetamin, diazepam, fluoksetin, haloperidol, klomipramin, klonazepam, klorpromazin, midazolam, risperidon, triazolam, zolpidem	ritonavir	primidon
	ostali lijekovi: cimetidin, deksametazon, enalapril, kinidin, lidokain, paracetamol, salmeterol,sidenafil	**ostali lijekovi**: cimetidin, deksametazon, enalapril, lidokain, paracetamol, salmeterol,sidenafil	telitromicin	rifampin
			verapamil	rufinamid

1.4.1 Interakcije statina s lijekovima A skupine

Prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova u A skupinu spadaju lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari. Prema Lexi-comp Online lijekovi A skupine koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije sa statinima prikazani su u Tablici 6.

Tablica 6. Lijekovi iz A skupine koji sa statinima mogu stupiti u klinički značajne interakcije

A02	**Lijekovi za poremećaje kiselosti**		**Mehanizam interakcije sa statinima**
A02B	**Pripravci za liječenje peptičkog ulkusa i GERBa**		
A02BA	**Antagonisti H2 receptora**	ranitidin	*Antagonisti H2 recepora inhibiraju CYP3A4, te dovode do povećanja bioraspoloživosti statina.*
A02BC	**Inhibitori protonske pumpe**	pantoprazol, esomeprazol	*Inhibitori protonske pumpe inhibiraju CYP3A4. Esomeprazol inhibira i P-gp. Tim mehanizmima dovode do povećanja bioraspoloživosti statina.*
A07	**Antidijaroici i pripravci s antiinflamantornim i antiinfektivnim djelovanjem**		
A07D	**Antipropulzivi**		
A07DA	**Antipropulzivi**	loperamid	*Statini kompeticijskom inhibicijom P-gp transportera dovode do povećanja bioraspoloživosti loperamida.*
A10	**Antidijabetici**		
A10B	**Lijekovi za snižavanje glukoze u krvi**		
A10BD	**Kombinacije oralnih antidijabetika**	linagliptin+metformin sitagliptin + metformin	*Statini kompeticijskom inhibicijom P-gp transportera dovode do povećanja bioraspoloživosti linagliptina.*
A10BH	**Inhibitori DPP-4**	sitagliptin, linagliptin	*Sitagliptin inhibira CYP3A4 i P-gp, te dovodi do povećanja bioraspoloživosti statina.*
A12	**Minerali**		
A12A	**Kalcij**		
A12AA	**Kalcij karbonat**		*Mehanizam ove interakcije nije poznat, ali može biti posljedica keliranja statina u gastrointestinalnom traktu, sprečavajući njihovu apsorpciju.*
A12AX	**Kalcij u kombinaciji s D vitaminom**		*Mehanizam interakcije statina i D vitamina nije poznat.*

Antagonisti H2-receptora (cimetidin, ranitidin, famotidin, nizatidin) kompetitivno reverzibilno blokiraju H2-receptore na bazolateralnoj membrani parijetalnih stanica. Ranitidin se smatra CYP3A4 inhibitorom te taj način može smanjiti metabolizam statina koji se

metaboliziraju putem CYP3A4 enzima (simvastatin, atorvastatin, lovastatin) i povećati njihovu koncetraciju u serumu, a time i rizik od nastanka neželjenih učinaka statina.

Inhibitori protonske pumpe (IPP) su lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline blokiranjem protonske pumpe, smještene na apikalnoj membrani parijetalnih stanica, koja je zadužena za lučenje želučane kiseline (50).

Većina IPP-a su slabi inhibitori CYP3A4, dok su omeprazol i esomeprazol inhibitori CYP2C19 (51). Smatra se da na taj način IPP-ovi mogu smanjiti metabolizam statina i povećati njihovu koncetraciju u serumu, a time i rizik od nastanka neželjenih učinaka statina.

Loperamid je namijenjen za simptomatsko liječenje akutnog proljeva u odraslih i djece starije od 12 godina, te akutnih epizoda proljeva povezanih sa sindromom iritabilnog kolona u osoba starijih od 18 godina. Gotovo u cijelosti se izlučuje putem jetre. Glavni metabolički put loperamida je oksidativna N-demetilacija koja je uglavnom posredovana enzimima CYP3A4 i CYP2C8. Na proteine plazme (najvećim dijelom na albumin) veže se 95% loperamida. Neklinički podaci pokazuju da je loperamid kao i statini supstrat P-gp-a. Statinskom inhibicijom ovih prijenosnika dolazi do povećanja bioraspoloživosti loperamida što može dovesti do neželjenih nuspojava loperamida od kojih su najopasnija depresija CNS-a. U razdoblju 2002. – 2015. prema Lexi-comp bazi podataka interakcija između atorvastatina i loperamida je bila kliničkog stupnja značajnosti C, dok se danas smatra da između statina i loperamida nema klinički značajnih interakcija (29).

Linagliptin i sitagliptin su inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) ili gliptini. Linagliptin je indiciran u odraslih sa šećernom bolesti tipa 2 u kombinaciji s prehranom i tjelovježbom za poboljšanje kontrole glikemije. Linagliptin je niskokompetetivan te slab do umjeren inhibitor CYP3A4. Važno je naglasiti da ne inhibira druge CYP-izoenzime i da nije induktor CYP izoenzima. Linagliptin je P-gp supstrat, ali s niskim potencijalom za izazivanje interakcija. Na osnovi in vivo ispitivanja interakcija, danas se smatra da linagliptin ne izaziva interakcije s drugim P-gp supstratima (52).

Sitagliptin je odobren za primjenu u kombiniranoj terapiji pretilih bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti u kojih nije postignuta zadovoljavajuća regulacija glikemije. U razdoblju 2002. – 2015. prema Lexi-comp bazi podataka interakcija sitagliptina s atorvastatinom, simvastatinom ili pak lovastatinom bila je klasificirana kao interakcija C stupnja kliničke značajnosti. Smatralo se da sitagliptin inhibira CYP3A4 i P-gp, te dovodi do povećanja

bioraspoloživosti statina (53). S druge strane nefrotoksičnost sitagliptina uzrokuje smanjeno izlučivanje statina putem bubrega i povećanje koncentracije statina u serumu (54). Nekoliko prikaza slučajeva opisuje pacijente koji su razvili rabdomiolizu nekoliko dana do mjeseci nakon uvođenja sitagliptina u terapiju pacijentima na terapiji statinima. Uključuju pacijente koji su bili u dobi od 60 do 76 godina, a sitagliptin je uveden u terapiju u razdoblju koje je bilo između otprilike tjedan dana i šest mjeseci prije prikaza bolesnika. Dva slučaja uključuju atorvastatin, a po jedan uključuje simvastatin i lovastatin (54-58).

Prema novijim ispitivanjima in vitro, pokazalo se da sitagliptin nije inhibitor izoenzima CYP3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 1A2, 2C19 ili 2B6. Također nije induktor CYP3A4 (59). Na temelju ovih rezultata, danas se smatra da sitagliptin vjerojatno neće uzrokovati interakcije s drugim lijekovima koji koriste te metaboličke puteve.

Međutim važno je naglasiti kako je utvrđeno da terapija inhibitorima DPP-4 kao i terapija statinima nosi povećan rizik od miopatije (60).

1.4.2 Interakcije statina s lijekovima B skupine

Prema ATK klasifikaciji lijekova u B skupinu spadaju lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe. Prema Lexi-comp Online lijekovi B skupine koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije sa statinima prikazani su u Tablici 7.

Tablica 7. Lijekovi iz B skupine koji sa statinima mogu stupiti u klinički značajne interakcije

B01	**Antitrombotici**		**Mehanizam interakcije sa statinima**
B01A	**Antagonisti vit K**		
B01AA	**Antagonisti vit K**	varfarin	*Statini kompeticijskom inhibicijom CYP enzima dovode do smanjenog metabolizma varfarina.. (S)-varfarin je supstrat CYP2C9 kao i fluvastatin i lovastatin. (R)-varfarin je supstrat CYP3A4 kao i simvastatin i atorvastatin.*
B01AC	**Inhibitori agregacije trombocita**	klopidogrel klopidogrel +acetilsalicilna kiselina	*Statini kompeticijskom inhibicijom CYP3A4 i CYP3A5 enzima inhibiraju metabolizam klopidogrela.*
B02	**Antihemoragici**		
B02B	**Vitamin K i drugi hemostatici**		
B02BX	**Ostali sistemski hemostatici**	eltrombopag	*Eltrombopag inhibira prijenosnik OATP1B1 koji posreduje u unosu statina u jetru, te dovodi do povećanja serumske koncetracije statina.*

Varfarin je racemična smjesa (S)-varfarina i (R)-varfarina. Potpuno se i brzo apsorbira. Ukupno 98–99% varfarina vezano je za albumine što za posljedicu ima mali volumen raspodjele. Statini se također u visokom postotku vežu za proteine plazme i mogu istisnuti varfarin s mjesta vezanja. Prema tome, istodobna primjena statina i varfarina može dovesti do povećanja koncentracije slobodnog aktivnog lijeka varfarina u plazmi i INR-a (engl. *international normalized ratio*), potencijalno povećavajući rizik od krvarenja.

(S)-varfarin gotovo se potpuno metabolizira putem izoenzima CYP2C9 u inaktivne metabolite 6- i 7-hidroksivarfarin. Izoenzimi CYP3A4, CYP1A2 i CYP2C19 inaktiviraju manje aktivan (R)-varfarin. Simvastatin i atorvastatin su supstrati CYP3A4 enzima, a fluvastatin CYP2C9 enzima, te se kompetitivno natječu za enzime koji metaboliziraju varfarin.

Varfarin i statini su poznati supstrati P-gp-a. Varfarin je supstrat za OATP1B1, OATP1B3, OAT1 i OAT3 (61,62). Smatralo se da statini kompetitivnom inhibicijom OATP1B1 i OATP1B3 mogu povećati koncetraciju varfarina. Međutim, danas je dokazano da taj mehanizam nema kliničku značajnost (63).

Apsorpciju klopidogrela iz lumena crijeva je ograničena P-gp-om. Nakon apsorpcije, 85% klopidogrela u jetri se pretvara u neaktivni metabolit djelovanjem karboksilesteraze 1. Preostalih 15% se metabolizira u 2-oksoklopidogrel kroz dva koraka. U prvom koraku djelovanjem enzima CYP2C19, CYP1A2 i CYP2B6 nastaje 2-okso-klopidogrel. On se dalje metabolizira preko enzima CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 i CYP2C9 u aktivni oblik R-130964 koji se veže na receptor P2Y12. In vitro studije pokazuju da je za stvaranje aktivnog metabolita klopidogrela najbitnija aktivnost enzima CYP2C19 (64).

Ukoliko se simvastatin, atorvastanin ili lovastatin primjenjuju istovremeno s klopidogrelom, može doći do smanjenja antikoagulacijskog učinka klopidogrela. Danas je ova interakcija klasificirana kao interakcija B stupnja kliničke značajnosti. Statini inhibiraju metabolizam klopidogrela putem CYP3A4 (65,66)

Istovremena primjena rosuvastatina i klopidogrela povećava rizik od miotoksičnosti rosuvastatina, a ova kombinacija lijekova je klasificirana kao interakcija stupnja kliničke značajnosti C. Mehanizam ove interakcije trenutno je nepoznat.

1.4.3 Interakcije statina s lijekovima C skupine

Prema ATK klasifikaciji lijekova u C skupinu spadaju lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje. Prema Lexi-comp Online lijekovi C skupine koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije sa statinima prikazani su u Tablici 8.

Tablica 8. Lijekovi iz C skupine koji sa statinima mogu stupiti u klinički značajne interakcije

C01	**Pripravci koji djeluju na srce**			**Mehanizam interakcije sa statinima**
C01A	**Srčani glikozidi**			
C01AA	**Glikozidi digitalisa**	metildigoksin		*Atotvastatin kompeticijskom inhibicijom intestinalnog P-gp transportera dovodi do povećanja bioraspoloživosti metildigoksina*
C01B	**Antiaritmici skupine I i III**			
C01BD	**Antiaritmici skupine III**	amiodaron	dronedaron	*Amiodaron i dronedaron inhibicijom CYP3A4 dovode do povećanja bioraspoloživosti statina*
C01E	**Ostali pripravci koji djeluju na srce**			
C01EB	**Ostali pripravci koji djeluju na srce**	ranolazin		*Ranolazin inhibicijom CYP3A4 i P-gp dovodi do povećanja bioraspoloživosti statina*
C02	**Antihipertenzivi**			
C02K	**Ostali antihipertenzivi**			
C02KX	**Ostali antihipertenzivi**	bosentan		*Bosentan kao induktor CYP3A4 dovodi do smanjenja biorapoloživosti atorvastatina i simvastatina*
C03	**Diuretici**			
C03D	**Diuretici koji štede kalij**			
C03DA	**Kalij štedeći antagonisti aldosterona**	spironolakton		*Spironolakton nepovratno inhibira CYP3A4, te inhibira UGT2B7 i P-gp transporter, te dovodi do povećanja bioraspoloživosti statina*
C07	**Blokatori alfa i beta adrenergičkih receptora**			
C07A	**Blokatori beta adrenergičkih receptora**			
C07AG	**Blokatori alfa i beta adrenergičkih receptora**	karvedilol		*Karvedilol kompeticijskom inhibicijom P-gp transportera dovodi do povećanja bioraspoloživosti statina*
C08	**Blokatori Ca kanala**			
C08C	**Selektivni blokatori Ca kanala s prim. vaskularnim učinkom**			
C08CA	**Derivati dihidropiridina**	amlodipin lerkandipin		*Amlodipin inhibicijom CYP3A4 dovodi do povećanja bioraspoloživosti statina. Lerkandipin povećava bioraspoloživost simvastatina.Mehanizam interakcije nije poznat.*
C08D	**Selektivni blokatori Ca kanala s direktnim djelovanjem na srce**			
C08DA	**Derivati fenilalkilamina**	verapamil verapamil + trandolapril		*Verapamil inhibicijom CYP3A4 dovodi do povećanja bioraspoloživosti statina.*
C08DB	**Derivati benzotiazepina**	diltiazem		*Diltiazem inhibicijom CYP3A4 dovodi do povećanja bioraspoloživosti statina.*
C10	**Hipolipemici**			
C10A	**Hipolipemici**			
C10AB	**Fibrati**	gemfibrozil	fenofibrat	*Gemfibrozil i njegovi glukuronidi inhibiraju CYP2C8 i transporter OATP1B1/OATP1B3 te mogu dovesti do višestrukog povećanja koncetracije statina.*

Srčani (kardiotonički) glikozidi djeluju na srčani mišić, te povećavaju sistoličku kontrakciju srca pa time smanjuje simptome zatajivanja (67). Imaju vrlo uzak terapijski indeks. U toksičnim koncentracijama prevladavaju simpatikomimetski učinci digitalisa. Najopasnija nuspojava je srčana aritmija. Osim toga mogu se javiti gastrointestinalni simptomi (npr. mučnina, povraćanje i anoreksija) te neurološki simptomi (npr. vizualni poremećaji, dezorijentacija i konfuzija) (68). Stoga početne doze trebaju biti niske (0,125 mg dnevno ili svaki drugi dan) pogotovo ako pacijent ima smanjenu funkciju bubrega, ima nižu tjelesnu masu ili je stariji od 70 godina.

Manje od 40% apsorbiranog digoksina se metabolizira, dok se 2/3 digoksina izluče nepromijenjeno putem bubrega. Metildigoksin je potentniji od digoksina i dnevna doza održavanja iznosi 0,2 mg. Kako ima puno pouzdanije djelovanje od digoksina, metildigoksin je lijek izbora u liječenju kongestivnog zatajenja srca. Metabolizam digoksina ne ovisi o sustavu CYP450, također nije poznato da inducira ili inhibira bilo koji od ovih enzima. Metabolizam digoksina primarno se vrši u crijevima uz pomoć crijevnih bakterija. Kod istovremene primjene atorvastatina i metildigoksina može doći do povećanja koncetracije oba lijeka te pojave neželjenih učinaka i statina i metildigoksina. Mehanizam ove interakcije može se objasniti inhibicijom intestinalnog P-gp-a atorvastatinom. Retrospektivna studija Omara i Wilsona koja je analizirala FDA izvješća o rabdomiolizi povezanoj s terapijom statina u razdoblju od 1997. do 2000. godine pokazala je da je 4,3% slučajeva rabdomiolize povezano sa istovremenom terapijom digoksina i statina (69).

Amiodaron je antiaritmik III. skupine. Jedan je od najčešće korištenih antiaritmičkih lijekova. Derivat je benzofurana koji sadržava do 40% joda. Standardna doza od 200 mg dnevno sadrži oko 75 mg organskog joda što je oko 20-40 puta više od uobičajenog dnevnog unosa joda. Izrazito je lipofilan lijek s velikim volumenom distribucije i dugim poluvremenom života od 40-100 dana. Izlučivanje amiodarona počinje nakon nekoliko dana. Postiže visoke koncentracije u tkivima kao što su štitnjača, jetra, pluća, oči, masno tkivo, te koža čime se u velikoj mjeri mogu objasniti i nuspojave lijeka.

Opisane su brojne nuspojave kod terapije amiodaronom kao što su oštećenje funkcije štitnjače (oko 10%), akutno oštećenje jetre (1-3%) koje može biti fatalno. Amiodaron može dovesti do induciranog oštećenja pluća u smislu fibroze, te oštećenja u rožnici. Metabolizira se u jetri. Njegov glavni metabolit je N-dealkilirani desetilamiodaron. Rezultati studije Ohyama i

suradnika pokazuju da je amiodaron inhibitor CYP3A4 (70). Ima slabe inhibitorne učinke prema CYP2C9, CYP2D6. S druge strane rezultati studije su pokazali da je desetilamiodaron inhibitor CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6 (71). S obzirom da je amiodaron inhibitor CYP3A4 i CYP2C9 enzima, istovremena primjena amiodarona sa statinima može dovesti do smanjenja metabolizma simvastatina, atorvastatina, lovastatina i fluvastatina (72). Stoga je potrebno paziti na simptome toksičnosti statina poput mialgije ili povišenih parametra hepatograma.

Dronedaron je kemijski analog amiodarona. Također je je derivat benzofurana, ali ne sadrži atome joda zbog čega su poremećaji funkcije štitnjače kod bolesnika na terapiji dronedaronom rijetki te je dronedaron alternativa u bolesnika s povećanim rizikom od razvoja poremećaja funkcije štitnjače uz antiaritmik amiodaron. Može se korisiti samo kod paroksizmalne ili perzistentne fibrilacije atrija. Ne smije se davati bolesnicima koji su imali oštećenja jetre ili pluća uzrokovanih amiodaronom. Prije početka liječenja dronedaronom potrebno je napraviti testove jetrene funkcije, te redovito nadzirati parametre funkcije pluća i jetre, te srčanog ritma. Nakon obroka s malo masnoće dolazi do 2-3 puta veće koncentracije u plazmi, dok nakon obroka s visokim udjelom masti može doći do 3-4,5 puta povećane koncentracije u plazmi. Za razliku od amiodarona ima vrlo kratak poluživot (samo 30 sati). Dronedaron se u velikoj mjeri metabolizira prvenstveno posredstvom CYP3A4. Kod istovremene primjene dronedarona i statina može doći do povećanja koncetracije onih statina koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Mehanizam ove interakcije može se objasniti inhibicijom CYP3A4 enzima dronedaronom (73,74).

Ranolazin je indiciran kao dodatna terapija za simptomatsko liječenje bolesnika sa stabilnom anginom pektoris čija bolest nije odgovarajuće kontrolirana ili koji imaju nepodnošljivost na lijekove prve linije terapije angine. Vezanje na proteine plazme (uglavnom na α1-kiseli glikoprotein) iznosi 65%. Većina biotransformacije ranolazina ide preko enzima CYP3A4. Samo 10-15% metabolizma ide preko CYP2D6. Manje od 5% metabolizma čini glukuronidacija i izlučivanje nepromijenjenog ranolazina bubrezima. Ranolazin je blag inhibitor CYP2D6. Kako je ranolazin umjeren do snažan inhibitor P-gp-a te blag inhibitor CYP3A4 može povećati koncentracije statina u plazmi koji su P-gp-a ili CYP3A4 supstrati. Kod istovremene terapije simvastatina i ranolazina, doza simvastatina ne bi smjela biti veća od 20 mg dnevno (75-77).

Spironolakton kompetitivno blokira vezanje aldosterona na receptore u citoplazmi stanica u završnom dijelu distalnih tubula i sabirnim kanalićima bubrega. Receptori za aldosteron se mogu naći i u stanicama žlijezda slinovnica i crijeva, te u kardiomiocitima. Kao posljedica dolazi do poništavanja učinaka aldosterona, reapsorpcije natrija i izlučivanja kalija. Spironolakton ima vrlo izražen učinak prvog prolaska kroz jetru i nakon oralne primjene se metabolizira u jetri i bubrezima. Spironolakton inducira enzime CYP3A4 i određene UGT, što može rezultirati interakcijama s različitim lijekovima. Također je zabilježeno da metaboliti spironolaktona nepovratno inhibiraju CYP3A4 i da inhibiraju UGT2B7 (78), te na taj način mogu povećati koncetraciju statina u plazmi. Spironolakton spada u inhibitore P-gp-a, te se smatralo da i na taj način može smanjiti eliminaciju statina (79).

Karvedilol je neselektivni ß blokator. Blokira β1 i β2-receptore, ali i α1-AR receptora, što rezultira perifernom vazodilatacijom. Indiciran je za liječenje zatajivanja srca, hipertenzije i angine pektoris. Karvedilol je vrlo lipofilan lijek što olakšava brzu i opsežnu apsorpciju. Karvedilol je supstrat kao i inhibitor P-gp-a. Stoga se bioraspoloživost lijekova koje prenosi P-gp poput atorvastatina može povećati kada se primjenjuju istodobno s karvedilolom. Induktori ili inhibitori P-gp-a također mogu promijeniti bioraspoloživost karvedilola. Rezultati farmakokinetičkih ispitivanja u ljudi pokazali su da CYP2D6 igra glavnu ulogu u metabolizmu R- i S-karvedilola. Na farmakokinetiku karvedilola također utječe i dob. Plazmatske koncentracije su za približno 50% više u starijih osoba nego u mladih (80). U razdoblju 2002. – 2015. prema Lexi-compu, interakcija između atorvastatina i karvedilola je bila klasificirana kao interakcija C stupnja kliničke značajnosti, dok se danas smatra da između statina i karvedilola nema klinički značajnih interakcija. Smatralo se da do interakcije dolazi zbog umjerene inhibicije P-gp karvedilolom.

Amlodipin je antihipertenzivni lijek koji je po kemijskoj strukturi dihidropiridinski derivat. Spada u skupinu blokatora kalcijevih kanala. Uzrokuje opuštanje stanica glatkih mišića, dilataciju srčanih i perifernih arterija i stoga posljedično pad krvnog tlaka. Ima dugo djelovanje. Bolesnici koji imaju oštećenje jetre mogu se liječiti s inicijalno 2,5 mg dnevno (početna terapija ili dodavanje lijeka). Bolesnicima s oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebna modifikacija doze amlodipina. Stariji bolesnici obično trebaju polovinu ranije opisanih doza. Otprilike 90% amlodipina se metabolizira u jetri do inaktivnih metabolita. Metabolizira se putem CYP3A5, CYP3A4 i CYP2B6. Pokazalo se da su ti enzimi inaktivirani amlodipinom in vitro, iako s

koeficijentima enzimske inhibicije (Ki) koji su znatno veći od onih u plazmi tijekom kliničke primjene (81).

Lerkandipin je antihipertenzivni lijek koji je kao i amlodipin dihidropiridinski derivat. Ima izravno relaksirajući učinak na glatke mišiće krvnih žila s posljedičnim smanjenjem ukupnog perifernog otpora. Indiciran je za liječenje blage do umjerene esencijalne hipertenzije. Kako u metabolizmu lerkanidipina sudjeluje enzim CYP3A4, istodobna primjena inhibitora ili induktora tog enzima može utjecati na metabolizam i eliminaciju lerkanidipina.

Interakcija između CYP3A4 supstrata simvastatina i lerkandipina se smatra interakcijom D stupnja kliničke značajnosti jer dolazi do povećanja AUC simvastatina i simvastatinske kiseline za 56%, odnosno 28% (29). Točan mehanizam ove interakcije je nepoznat.

Verapamil se kao blokator kalcijevih kanala koristi u liječenju aritmija. Zbog svog vazodilatatorskog i negativnog inotropnog svojstva, verapamil se također koristi u liječenju ishemijske bolesti srca i hipertenzije. Lijek se opsežno metabolizira u jetri N-dealkilacijom, N-demitilacijom i O-demetilacijom. Manje od 5% izlučuje se nepromijenjeno urinom. Verapamil je supstrat i inhibitor P-gp-a (82). Enzimi koji su najviše odgovorni za biotransformaciju verapamila uključuju CYP3A4 i CYP1A2. I verapamil i njegov glavni metabolit, norverapamil inhibiraju CYP3A4. Inhibicijom CYP3A4 dolazi do povećanja bioraspoloživosti statina i povećanja rizika od pojave mišićnih nuspojava statina (29).

Diltiazem se primarno koristi u oralnoj terapiji hipertenzije i angine pektoris. Diltiazem je derivat benzotiazepina. Ekstenzivno se metabolizira u jetri primarno deacetilacijom. Glavni metabolit je dezacetildiltiazem. Diltiazem se metabolizira putem CYP3A4, stoga je zabilježeno umjereno (manje od dva puta) povišenje koncentracije diltiazema u plazmi prilikom istodobne primjene s jačim CYP3A4 inhibitorom. Kako je također inhibitor CYP3A4, istodobna primjena s drugim CYP3A4 supstratima može rezultirati povećanjem plazmatske koncentracija oba istodobno primijenjena lijeka. Istodobna primjena diltiazema s induktorom CYP3A4 može rezultirati smanjenjem koncentracije diltiazema u plazmi. Pretežno se izlučuje fecesom oko 60-65%. Renalno se izlučuje 35%, samo 2-4% u nepromijenjenom obliku (83).

Kako su amlodipin, verapamil i diltiazem inhibitori CYP3A4 enzima, mogu dovesti do povećanja serumske koncentracije statina, te je povećan rizik od miopatije i rabdomiolize (84).

Važno je naglasiti da atorvastatin može i povećati koncetraciju verapamila, međutim mehanizam te interakcije je još nepoznat.

Gemfibrozil spada u grupu hipolipemika. Smanjuje koncentraciju serumskih triglicerida i ukupni kolesterol, te povećava lipoproteine visoke gustoće. Ima visoku oralnu bioraspoloživost i jako se veže na proteine plazme. Gemfibrozil prolazi kroz opsežni oksidativni metabolizam. Oko 70% doze izlučuje se u urin, uglavnom kao glukuronidni metaboliti. Glukuronid je supstrat više OATP-a, a njegovo izlučivanje iz hepatocita u žuč i krv je posredovan MRP proteinima. Gemfibrozil je identificiran kao umjereno jak, izravni kompetitivni inhibitor CYP2C8. S druge strane puno je slabiji inhibitor CYP1A2, 2A6, 2B6, 2D6, 2E1 i 3A4. Utvrđeno je da je gemfibrozil 1-O-β-glukuronid snažni inhibitor CYP2C8, uzrokujući nepovratnu inhibiciju enzima. Također je utvrđeno da gemfibrozil in vitro inhibira UGT. Statini se pretvaraju iz svojih kiselinskih oblika u odgovarajuće laktone glukuronidacijom, a za gemfibrozil je pokazano da inhibira UGT posredovanu laktonizaciju simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina (85). U nekoliko in vitro studija zabilježena je inhibicija OATP1B1 gemfibrozilom i gemfibrozil 1-O-β-glukuronidom. Gemfibrozil umjereno inhibira OATP1B3, OATP2B1 i polipeptidni suprijenosnik natrijeva taurokolata NTCP (engl. *sodium taurocholate co-transporting polypeptide*) (86,87).

Gemfibrozil kao inhibitor transportera OATP1B1/OATP1B3 i enzima koji sudjeluju u metabolizmu statina posebice CYP2C9 može dovesti do višestrukog povećanja koncetracije statina, a time i neželjenih učinaka statina (29).

1.4.4 Interakcije statina s lijekovima G skupine

Prema ATK klasifikaciji lijekova u G skupinu spadaju lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni. Prema Lexi-comp Online lijekovi G skupine koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije sa statinima prikazani su u Tablici 9.

Tablica 9. Lijekovi iz G skupine koji sa statinima mogu stupiti u klinički značajne interakcije

G03	Spolni hormoni i ostali pripravci koji djeluju na spolni sustav		Mehanizam interakcije
G03H	Antiandrogeni		
G03HA	Antiandrogeni - čisti	ciproteron	*Ciproteron inhibira CYP3A4 i CYP2C9, te dovodi do povećanja bioraspoloživosti statina.*
G03HB	Antiandrogeni i estrogeni	ciproteron + etinilestradiol	
G03X	Ostali spolni hormoni		
G03XA	Ostali spolni hormoni	danazol	*Danazol inhibira CYP3A4, te dovodi do povećanja bioraspoloživosti statina.*
G04	Pripravci koji djeluju na mokraćni sustav		
G04C	Lijekovi za liječenje hipertrofije prostate		
G04CA	Blokatori alfa receptora	silodosin	*Atorvastatin inhibira P-gp, te dovodi do povećanja bioraspoloživosti silodosina.*

Ciproteron-acetat se metabolizira različitim putevima, uključujući hidroksilaciju i konjugaciju. Glavni metabolit u ljudskoj plazmi je 15ß-hidroksi derivat. Kako se ciproteron metabolizira uz pomoć CYP3A4 očekuje se da jaki inhibitori smanjuju metabolizam ciproterona te na taj način povećaju koncetraciju ciproterona u plazmi. S druge strane induktori CYP3A4 mogu smanjiti koncetraciju ciproterona u plazmi. Najveći dio primjenjene doze se izlučuje u obliku metabolita putem urina i žuči u odnosu 3:7.

In vitro studije su pokazale da je inhibicija citokroma P450 enzima CYP2C8, 2C9, 2C19, 3A4 i 2D6 moguća pri visokim dozama ciproterona od 100 mg tri puta dnevno. Ukoliko se ciproteron uzima zajedno sa statinima, uslijed njegove inhibicije CYP3A4 enzima može doći do povišenja koncetracije statina i time do pojave neželjenog djelovanja statina. Rak prostate

je bolest povezana sa starijim pacijentima, od kojih mnogi imaju vaskularne bolesti, te su im propisani statini. S obzirom na dostupnost i sigurnost alternativne terapije za rak prostate poput nesteroidnih antiandrogena, LHRH (*Luteinizing hormone-releasing hormone*) agonista i orhidektomije predlaže se da se ciproteron acetat izbjegava u bolesnika koji su na terapji statinima (88).

Danazol se koristi za liječenje simptoma povezanih s endometriozom odnosno za smanjenje opsega žarišta endometrioze. Također se koristi za simptomatsko ublažavanje jake boli i osjetljivosti kod benigne fibrocistične bolesti dojke. On je sintetski steroid izveden iz etisterona. Glavni metaboliti su etisteron i 2-hidroksimetiletisteron koji je neaktivan. On nastaje metabolizmom pomoću CYP3A4 izoenzima. Izlučuje se putem urina i fecesa. Danazol je snažan inhibitor izoenzima CYP3A4 i inhibitor P-gp transportera, te njegova istovremena upotreba sa statinima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 može dovesti do rabdomiolize (89).

Silodosin se koristi u dozi od 8 mg za liječenje znakova i simptoma benigne hiperplazije prostate (BHP) u odraslih muškaraca. Opsežno se metabolizira, uglavnom putem CYP3A4, alkoholne dehidrogenaze i UGT2B7. Silodosin je i supstrat P-gp-a. Ne preporučuje se istovremena primjena s jakim inhibitorima CYP3A4 jer se AUC silodosina povećava oko 3 puta. Istovremena primjena s inibitorom CYP3A4 umjerene jakosti dovodi do povećanja AUC silodosina za približno 30%. Istovremena terapija silodosina i atorvastatina može dovesti do povećanja koncetracije silodosina, te je u razdoblju 2002- 2015. godine prema Lexi-comp bazi podataka ova kombinacija lijekova bila kontraindicirana (90). Mehanizam ove interakcije je inhibicija P-gp transportera atorvastatinom (91).

1.4.5 Interakcije statina s lijekovima J skupine

Prema ATK klasifikaciji lijekova u J skupinu spadaju lijekovi za liječenje sustavnih infekcija. Prema Lexi-comp Online lijekovi J skupine koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije sa statinima prikazani su u Tablici 10.

Tablica 10. Lijekovi iz J skupine koji sa statinima mogu stupiti u klinički značajne interakcije

J01	Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu		Mehanizam interakcije sa statinima
J01F	Makrolidi, linkozamidi i streptogramini		
J01FA	Makrolidi	azitromicin, eritromicin, klaritromicin	*Makrolidni antibiotici dovode do povećanja bioraspoloživosti statina. Eritromicin i klaritromicin inhibiraju CYP3A4 i P-gp. Azitromicin inhibira P-gp.*
J01M	Kinolonski antimikrobici		
J01MA	Fluorokinolon	ciprofloksacin	*Ciprofloksacin inhibira CYP3A4, te dovodi do povećanja bioraspoloživosti statina.*
J01X	Ostali antimikrobiotici		
J01XX	Drugi antimikrobici	daptomicin	*Mehanizam interakcije između daptomicina i statina vjerojatno je povezan s potencijalom svakog lijeka da izazove toksičnost skeletnih mišića*
J02	Antimikotici za sustavnu primjenu		
J02A	Antimikotici za sustavnu primjenu	flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ketokonazol	*Antimikotici dovode do povećanja bioraspoloživosti statina. Itrakonazol, ketokonazol i flukonazol inhibiraju CYP3A4. Ketokonazol i itrakonazol su BCRP inhibitori.*
J02AC	Derivati triazola		
J04	Pripravci za liječenje upala mikobakterijama		
J04A	Terapija tuberkuloze		
J04AB	Antituberkulotici - Antibiotici	rifampicin	*Rifampicin inhibira CYP3A4, P-gp i OATP1B1, te dovodi do povećanja bioraspoloživosti statina.*
J05	Pripravci za liječenje sustavnih virusnih infekcija		
J05A	Antivirotici koji djeluju direktno		
J05AE	Inhibitori proteaze	boceprevir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, boceprevir, simeprevir, lopinavir	*Inhibitori proteaze inhibiraju CYP3A4, OATP1B1 i BCRP, te dovode do povećanja bioraspoloživosti statina.*
J05AR	Antivirotici za terapiju HIVa	lopinanavir + ritonavir	*Lopinanavir + ritonavir inhibiraju CYP3A4, te dovode do povećanja bioraspoloživosti statina.*
J05AX	Ostali antivirotici	ombitasvir + paritaprevir + ritonavir, dasabuvir, sofosbuvir, ledipasvir	*Antivirotici dovode do povećanja bioraspoloživosti statina. Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir i dasabuvir inhibiraju CYP3A4. Sofosbuvir i ledipasvir inhibiraju BCRP.*

Makrolidni antibiotici su lijekovi koji se često propisuju u svakodnevnj praksi. Istovremena primjena ove dvije terapijske skupine podrazumijeva visok rizik od razvoja ozbiljnih ili čak fatalnih nuspojava poput rabdomiolize (7,62,92-94).

Jedan od mehanizama interakcije statina i makrolida je inhibicija enzima CYP3A4. Studije su pokazale da su eritromicin, klaritromicin i telitromicin najsnažniji inhibitori izoenzima CYP3A4, zatim slijedi roksitromicin, te na kraju azitromicin, koji je u nekim studijama pokazao rezultate usporedive s placebom (95,96).

Drugi mehanizam interakcije statina i makrolida je putem P-gp-a. Rezultati nekoliko in vitro studija pokazali su da su simvastatin, lovastatin i atorvastatin inhibitori P-gp-a, a mogu biti i supstrati. Pravastatin i fluvastatin ne pokazuju značajnu inhibiciju P-gp-a. Klaritromicin, eritromicin, azitromicin i josamicin inhibiraju funkciju P-gp-a (38). Pokazalo se da su i eritromicin i azitromicin supstrati za P-gp (39,40). Stoga istodobna primjena svih makrolida sa statinima, posebice s lovastatinom, simvastatinom ili atorvastatinom može dovesti do povećane koncetracije statina, te povećati potencijal za nuspojave statina (94,97).

Daptomicin se veže za membrane bakterijske stanice, što uzrokuje brzu depolarizaciju membrane i brzu smrt bakterije. Ima široki spektar djelovanja protiv gram–pozitivnih bakterija. Preko 90% se veže za serumske proteine. Ne metabolizira se putem mikrosoma ljudske jetre. Ne inhibira niti ne inducira aktivnost CYP1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Međutim može uzrokovati reverzibilnu skeletnu miopatiju stoga bolesnicima treba naglasiti da odmah prijave bol ili slabost u mišićima, te je preporučeno da se svaki tjedan kontrolira razina serumske kreatin fosfokinaze (98). Rizik od miopatije može biti povećan kod istodobne primjene sa statinima.

Već je prije navedeno da CYP3A4 katalizira biotransformaciju lovastatina, simvastatina i atorvastatina. Itrakonazol i ketokonazol su lijekovi koji inhibiraju CYP3A4. Iako je flukonazol manje moćan inhibitor CYP3A4 in vitro, nego itrakonazol i ketokonazol (99), može povećati koncentracije mnogih supstrata CYP3A4 u plazmi do klinički značajnog stupnja (100,101). Stoga istodobna primjena ovih lijekova s lovastatinom, simvastatinom ili atorvastatinom može dovesti do povećane bioraspoloživosti statina i time uvelike smanjiti njihovu eliminaciju te povećati potencijal za miotoksičnost. Zbog potencijalnog rizika od miopatije i rabdomiolize treba izbjegavati istovremeno davanje ovih kombinacija lijekova. Ako je potrebna terapija s jednim od ovih antifungika, a na raspolaganju nisu alternativni antifungici, terapiju statina treba privremeno prekinuti dok je u tijeku terapija antifungicima (29).

Istraživanje Gupta i suradnika je pokazalo da su statini BCRP supstrati. Ketokonazol i itrakonazol su BCRP inhibitori, dok flukonazol i vorikonazol nisu (102). Itrakonazol i posakonazol su inhibitori transporta lijekova koji je posredovan P-gp-om. (103,104). Simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, te lovastatin su supstrati P-gp-a. Itrakonazol je inhibitor transportera OATP1B1, te na taj način može blokirati transport atorvastatina (105).

Rifampicin je rifamicinski antibiotik. Djeluje baktericidno na Mycobacterium tuberculosis. Također djeluje na Mycobacterium leprae te različite gram-pozitivne (Staphylococcus aureus i Streptococcus epidermidis) i gram-negativne bakterije (Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis). Nakon apsorpcije vrlo se brzo počinje izlučivati putem žuči i podliježe enterohepatičnoj cirkulaciji. U jetri se rifampicin deacetilira u aktivni deacetilrifampicin, koji se izlučuje putem žuči. Indukcijom jetrenih enzima rifampicin pospješuje vlastitu razgradnju. Osim toga inducira i ekstrahepatalne enzime, pretežno u stijenci crijeva. Istovremena terapija sa statinima i rifampicinom dovodi do interakcije preko enzima i transportera. Rifampicin je snažni induktor CYP3A4, ali i CYP2C8. Također se smatra da rifampicin može inducirati ekspresiju CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6. Rifampicin je supstrat i inhibitor OATP1B1 i OATP1B3 (106). Statini su pak supstrati OATP1B1 i OATP1B3. Valja naglasiti da već samo jedna doza rifampicina kod pacijenata na terapiji statinima može dovesti do povećanja AUC-a atorvastatina, pitavastatina i pravastatina za 7 puta, 5,8 puta, odnosno 2,3 puta od njihovih izvornih vrijednosti (29). Ovaj učinak može se objasniti brzom inhibicijom OATP1B1/OATP1B3 rifampicinom.

Istovremena upotreba nekih statina (simvastatina, atorvastatina, lovastatina) i inhibitora HIV-proteaze može povećati koncentraciju statina, te opasnost od miopatije i rabdomiolize. Inhibitori HIV proteaze (ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipnaravir) su supstrati i inhibitori CYP3A4 izoenzima. Stoga se ne preporuča njihova istovremena primjena s lovastatinom i simvastatinom. Ako se koriste s atrovastatinom, početna doza atorvastatina treba biti što manja, te treba pažljivo pratiti pacijenta. Također, treba razmisliti o terapiji statinom koji se ne metabolizira pomoću CYP3A4 (fluvastatin, pravastatin ili rosuvastatin) (107).

Istovremena upotreba nekih statina npr. atorvastatina, lovastatina, simvastatina i nekih nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (delavirdin, efavirenz) može promjeniti koncentraciju statina u plazmi. Istovremena upotreba delaviridina s tim statinima može dovesti do povećanja koncentracije statina. S druge strane istovremena upotreba efavirenza s

atrovastatinom ili simvastatinom rezultirala je smanjenjem koncentracijom statina (AUC atorvastatina za 43% i simvastatina za 58%) (108).

Istovremena upotreba slabog CYP3A4 inhibitora delaviridina s lovastatinom ili simvastatinom se ne preporuča. Ukoliko se delaviridin koristi s atorvastatinom treba koristiti najmanju moguću dozu atorvastatina, te pažljivo pratiti pacijenta.

Efavirenz je CYP3A4 induktor, te može smanjiti AUC atorvastatina do 43% i AUC simvastatinske kiseline do 60%. Kada se efavirenz koristi kod pacijenta na atorvastatinu ili simvastatinu, doza statina treba biti prilagođena prema odgovoru lipida do maksimalne preporučene doze.

1.4.6 Interakcije statina s lijekovima L skupine

Prema ATK klasifikaciji lijekova u L skupinu spadaju lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori. Prema Lexi-comp Online lijekovi L skupine koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije sa statinima prikazani su u Tablici 11.

Tablica 11. Lijekovi iz L skupine koji sa statinima mogu stupiti u klinički značajne interakcije

L01	**Antineoplastici**		**Mehanizam interakcije sa statinima**
L01D	**Citotoksični antibiotici**		
L01DB	**Antraciklini**	doksorubicin	*Atorvastatin inhibira P-gp transporter, te dovodi do povećanja bioraspoloživosti doksorubicina.*
L01X	**Ostali antineoplastici**		
L01XE	**Inhibitori protein kinaze**	dabrafenib, imatinib, dasatinib, pazopanib, afatinib, everolimus	*Dabrafenib je induktor CYP3A4, te može dovesti do povećanja metabolizma statina.* *Imatinib, pazotinib i everolimus inhibiraju CYP3A4, te dovode do povećanja bioraspoloživosti statina.* *Statini inhibiraju* *P-gp, te se na taj način povećava izloženost dasatinibu i imatinibu.* *Afatinib je i supstrat i inhibitor BCRP in vitro i može povećati bioraspoloživost BCRP supstrata (statini) primijenjenih oralno.* *Statini inhibiraju* *P-gp, te se na taj način povećava izloženost dasatinibu i imatinibu.*
L01XX	**Ostali antineoplastici**	topotekan	*Atorvastatin inhibira P-gp, te dovodi do povećanja bioraspoloživosti topotekana*
L02	**Endokrina terapija**		
L02B	**Antagonisti hormona**		
L02BB	**Anti-androgeni**	enzalutamid	*Enzalutamid kao induktor CYP3A4 i CYP2C9 dovodi do smanjenja biorapoloživosti atorvastatina i simvastatina*
L04	**Imunosupresivi**		
L04A	**Imunosupresivi**		
L04AA	**Selektivni imunosupresivi**	everolimus, teriflunomid	*Imunosupresivi dovode do povećanja bioraspoloživosti statina.Ciklosporin inhibira CYP3A4 i OATP1B1. Teriflunomid inhibira BCRP, SLO1B1 i SLO1B3. Everolimus i takrolimus su inhibitori CYP3A4.*
L04AD	**Inhibitori kalcineurina**	takrolimus, ciklosporin	

Takrolimus je imunosupresivni makrolidni antibiotik kojeg proizvodi Streptomyces tsukubaensis. Najvažniji CYP enzimi za metabolizam takrolimusa su CYP3A4 i CYP3A5, ali CYP3A5 je relevantan samo kod osoba koje imaju barem jedan *CYP3A5*1* alel (109).

Takrolimus je supstrat za P-gp. Stoga, na apsorpciju i eliminaciju takrolimusa mogu djelovati lijekovi koji imaju utjecaj na gore navedene CYP enzime i P-gp prijenosnike. Inhibitori P-gp-a mogu smanjiti izbacivanje takrolimusa iz intestinalnih stanica i povećati koncetraciju u krvi. Lijekovi koji su supstrati P-gp-a poput lovastatina mogu zauzeti aktivna mjesta na P-gp transporteru što može dovesti do povećane apsorpcije i bioraspoloživosti takrolimusa. Ujedno je i takrolimus slabi inhibitor CYP3A4 i P-gp-a (110). U razdoblju 2002-2015. godine prema Lexi-comp bazi podataka istovremena terapija takrolimusom i simvastatinom, atorvastatinom, pravastatinom ili lovastatinom smatrala se klinički značajnom interakcijom D stupnja. Danas se smatra da takrolimus i statini ulaze u interakciju B stupnja kliničke značajnosti.

Ciklosporin je lipofilan ciklički polipeptid. Djeluje tako da inhibira aktivaciju T-limfocita odnosno blokira unutarstanične signalne puteve koji su ključni za sintezu citokina u limfocitima. Ciklosporin je inhibitor CYP3A4, P-gp-a, OATP1B1, OATP1B3 ili 2, te može povećati razine u plazmi istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati ovog enzima i/ili transportera poput statina. Stoga je istovremena terapija ciklosporina s atorvastatinom, simvastatinom i lovastatinom kontraindicirana, a s ostalim statinima ulazi u interakcije D stupnja kliničke značajnosti. Također je inhibitor ATP ovisnog prijenosnika G2 (*ABCG2*) odnosno BCRP-a membranskog proteina čija je funkcija prijenos supstrata iz stanice, a ovisan je o energiji ATP-a (111).

Doksorubicin je antimitotički i citotoksični lijek. Često se primjenjuje u kombiniranim kemoterapijskim režimima zajedno s drugim citotoksičnim lijekovima. Smatralo se da doksorubicin i atorvastatin stupaju u intarakciju D stupnja kliničke značajnosti. Međutim danas je dokazano da atorvastatin, iako inhibira transport doksorubicina P-gp-om u proteoliposomima, nema utjecaja na transport doksorubicina u stanicama MDR tumora (112). Fluvastatin i rosuvastatin su u interakciji samo s P-gp-om in vitro u visokim koncentracijama i također ne inhibiraju transport doksorubicina u MDR stanicama.

Dasatinib, imatinib, nilotinib, pazopanib mogu povećati koncentraciju lijekova u plazmi koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Stoga se preporučuje oprez kada se primjenjuju sa supstratima CYP3A4 pogotovo s lijekovima s uskom terapijskom širinom. Imatinib može

povećati srednju vrijednost c_{max} i AUC simvastatina za 2, odnosno 3,5 puta. Predviđa se da će imatinib također povećati izloženost atorvastatinu i lovastatinu. S druge strane statini inhibiraju P-gp, te se na taj način povećava izloženost dasatinibu i imatinibu. Logue i suradnici su opisali slučaj rabdomiolize zbog istodobne terapije pazopanibom i rosuvastatinom (113). Danas se pak smatra da nema mogućnosti nastajanja klinički značajne interakcije između atorvastatina i afatiniba.

1.4.7 Interakcije statina s lijekovima M skupine

Prema ATK klasifikaciji lijekova u M skupinu spadaju lijekovi koji djeluju na koštani-mišićni sustav. Prema Lexi-comp Online lijekovi M skupine koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije sa statinima prikazani su u Tablici 12.

Tablica 12. Lijekovi iz M skupine koji sa statinima mogu stupiti u klinički značajne interakcije

M01	**Pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem**		**Mehanizam interakcije sa statinima**
M01A	**Nesteroidni pripravci**		
M01AB	**Nesteroidni analgetik derivat octene kiseline**	diklofenak	*Diklofenak kompeticijskom inhibicijom CYP2C9 dovode do povećanja bioraspoloživosti statina*
M03	**Mišićni relaksansi**		
M03B	**Mišićni relaksansi**		
M03BX	**Mišićni relaksans koji djeluje centralno**	tizanidin	*Mehanizam ove interakcije nije poznat*
M04	**Pripravci za liječenje gihta**		
M04A	**Pripravci za liječenje gihta**		
M04AC	**Pripravak za liječenje gihta - bez utjecaja na metabolizam mokraćne kiseline**	kolhicin	*Mehanizam ove interakcije nije poznat*

Kolhicin je lijek koji se koristi za liječenje gihta. S liječenjem je potrebno početi što ranije jer se postiže bolji učinak s manjim dozama. Kolhicin se metabolizira putem CYP3A4 i izlučuje putem transportnog sustava P-gp-a isto kao i statini. Iako mehanizam interakcije između statina i kolhicina još nije do kraja razjašnjen, prema Lexi-compu ova kombinacija lijekova je klasificirana kao interakcija C stupnja kliničke značajnosti jer se pokazalo da istovremena terapija statinima i kolhicinom može dovesti do rabdomiolize (114,115).

Diklofenak je nesteroidni antireumatski lijek s jakim analgetskim, protuupalnim i antipiretičkim učinkom. U višim dozama sprječava agregaciju trombocita. Brzo se apsorbira, snažno se veže za bjelančevine plazme. Brzo i potpuno se apsorbira nakon oralne primjene. Hepatički se metabolizira putem izoenzima CYP2C9 reakcijama hidroksilacije, a putem CYP2C8, CYP3A4 i CYP2C19 reakcijama oksidacije. Nakon glukuronidacije i sulfatacije metaboliti se izlučuju u urinu (65%) i žuči (35%). U razdoblju 2002. – 2015. prema Lexi – compu istovremena terapija statinima i diklofenakom je bila klasificirana kao interakcije C stupnja kliničke značajnosti. Mehanizam interakcije između diklofenaka i statina se može objasniti kompetitivnom inhibicijom enzima CYP2C9 i CYP3A4 od strane diklofenaka (61,62,116). Sada se smatra da nema klinički značajne interakcije između diklofenaka i statina.

Tizanidin se koristi kod bolnih mišićnih spazama i spastičnosti kod neuroloških poremećaja. Ima uzak terapijski indeks i pokazuje značajnu interindividualnu varijabilnost u koncentraciji tizanidina u plazmi bolesnika. Oko 95% se metabolizira u jetri, većinom putem CYP1A2. U razdoblju 2002. – 2015. prema Lexi-compu istovremena terapija fluvastatinom i tizanidinom je bila klasificirana kao interakcija D stupnja kliničke značajnosti. Danas se smatra da nema mogućnosti nastajanja klinički značajne interakcije između statina i tizanidina.

1.4.8 Interakcije statina s lijekovima N skupine

Prema ATK klasifikaciji lijekova u N skupinu spadaju lijekovi koji djeluju na živčani sustav. Prema Lexi-comp Online lijekovi N skupine koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije sa statinima prikazani su u Tablici 13.

Tablica 13. Lijekovi iz M skupine koji sa statinima mogu stupiti u klinički značajne interakcije

N03	**Antiepileptici**		**Mehanizam interakcije sa statinima**
N03A	**Antiepileptici**		
N03AB	**Derivat hidantoina**	fenitoin	*Fenitoin je induktor CYP3A4 i P-gp, te može dovesti do povećanja metabolizma statina.*
N05	**Psiholeptici**		
N05A	**Antipsihotici**		
	Ostali antipsihotici	risperidon	*Mehanizam ove interakcije nije poznat.*
N05C	**Hipnotici i sedativi**		
N05CD	**Derivati benzodiazepina**	midazolam	*Statini inhibira CYP3A4 i P-gp, te dovode do povećanja bioraspoloživosti midazolama.*

Fenitoin je jedan od antiepileptika druge generacije. Upotrebljava se u liječenju žarišnih, ali i generaliziranih napadaja. Fenitoin se uvelike veže za proteine plazme i sklon je kompetitivnom istiskivanju. Lijekovi koji se vežu za proteine plazme mogu istisnuti fenitoin s veznih mjesta, a isto tako fenitoin može istisnuti i druge lijekove. Fenitoin se metabolizira enzimima jetrenog CYP2C9 i CYP2C19. Inhibicija metabolizma fenitoina može dovesti do značajnog povećanja njegove koncentracije u cirkulaciji i povećati rizik od toksičnosti lijeka. Fenitoin je i induktor CYP1A2, 2C9, 2C19 i 3A4 (117), te stoga može dovesti do povećanja metabolizma statina. Fenitoin je induktor UGT-a i P-gp-a (118). Iako se pravastatin ne metabolizira putem CYP enzimatskog sustava, fenitoin ulazi u interakciju s njime preko P-gp transportera. Rosuvastatin je jedini statin koji ne ulazi u kliničku značajnu interakciju sa fenitoinom.

Risperidon spada u antipsihotike nove generacije. Indiciran je za liječenje shizofrenije, umjerenih do teških maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem, te za kratkotrajno liječenje (do 6 tjedana) perzistentne agresije kod bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom i perzistentne agresije kod djece nakon 5 godina starosti. U većoj

mjeri se metabolizira putem CYP2D6, te u manjoj mjeri putem CYP3A4. I risperidon i njegov aktivni metabolit 9-hidroksirisperidon su supstrati P-gp-a. U razdoblju 2002. – 2015. prema Lexi – compu istovremena terapija risperidonom i atorvastatinom je bila klasificirana kao interakcija C stupnja kliničke značajnosti jer dovodi do povećanja bioraspoloživosti atorvastatina. Točan mehanizam nastajanja klinički značajne interakcije između atorvastatina i risperidona je nepoznat (29).

Kod pacijenata na terapiji risperidonom može doći do značajnog povišenja kreatin kinze, te kod tih pacijenata bi bilo poželeljno provjeriti njenu razinu (119,120), posebice kod onih pacijenata kod kojih se u terapiju uvode statini kako bi spriječili mišićnu toksičnost statina (121,122).

Midazolam se skoro u cijelosti eliminira biotransformacijom. Putem jetre se izlučuje 30 do 60% midazolama. Midazolam se hidroksilira pomoću CYP3A4 enzima, a većina mokraćnog i plazmatskog metabolita je alfa-hidroksi midazolam. Približno 96-98% midazolama se veže na proteine plazme. Midazolam se izlučuje uglavnom putem bubrega (60 do 80% doze) u obliku glukurokonjugiranog alfa-hidroksi-midazolama. Ukoliko se uzima istovremeno sa atorvastatinom, može doći do povećanja AUC midazolama za 43%. Ova interakcija je najvjerovatnije uzrokovana CYP3A4 inhibicijom atorvastatinom (29,123).

1.4.9 Interakcije statina s lijekovima P skupine

Prema ATK klasifikaciji lijekova u P skupinu spadaju lijekovi za liječenje infekcija izazvanih parazitima. Prema Lexi-comp Online lijekovi P skupine koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije sa statinima prikazani su u Tablici 14.

Tablica 14. Lijekovi iz P skupine koji sa statinima mogu stupiti u klinički značajne interakcije

P01	**Antiprotozoici**		**Mehanizam interakcije**
P01B	**Antimalarici**		
P01BC	**Metanolkinolini**	kinin	*Kinin inhibira CYP3A4, te dovodi do povećanja bioraspoloživosti statina.*

Kinin se metabolizira većinom preko CYP3A4. Primjenom snažnih inhibitora CYP3A4 može doći do povećane koncetracije, te pojave toksičnosti kinina. Istodobnom primjenom induktora CYP3A4 može pak doći do smanjenja koncetracije kinina u serumu. Treba biti oprezan kada se kinin koristi u kombinaciji s drugim supstratima CYP3A4, posebno onima koji uzrokuju produljenje QT intervala. Kinin je CYP3A4 inhibitor, te može dovesti do inhibicije metabolizma CYP3A4 ovisnih statina: simvastatina, lovastatina i atorvastatina, te na taj način povećati miotoksičnost tih statina. Ako se koriste ti statini, početna doza treba biti što manja, te treba pažljivo pratiti pacijenta (124). Također, treba razmisliti o terapiji statinom koji se ne metabolizira pomoću CYP3A4 poput fluvastatina, pravastatina ili rosuvastatina.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Osobe na kroničkoj terapiji statinima često su osobe starije životne dobi koje istovremeno uz statine uzimaju veći broj drugih lijekova zbog brojnih komorbiditeta. S obzirom na farmakokinetske parametre kao što su metabolizam putem citokroma P450, distribucija putem transportnih proteina (Pgp, MRP2, OATP), te visok postotak vezivanja na proteine plazme, statini stupaju u interakcije s mnogim lijekovima koji se također koriste u kroničnoj ili akutnoj terapiji, primjerice makrolidni antibiotici. Prema podacima iz literature, pokazano je da se u određenom broju slučajeva u svakodnevnoj praksi propisuju lijekovi koji u kombinaciji sa statinima mogu dovesti do značajnih interakcija odnosno njihovih posljedica, a to je povećanje učestalosti i intenziteta ozbiljnih nuspojava statina – miopatije i rabdomiolize (58, 59). Najteži oblici miopatija i rabdomioliza nastaju ako se sa statinima istovremeno uzimaju lijekovi koji su inhibitori citokromu P450 zbog čega dolazi povećanja koncentracije statina u krvi. U cilju poboljšanja farmakoterapije i povećanja sigurnosti bolesnika, važno je utvrditi učestalost klinički značajnih interakcija statina u Hrvatskoj.

Hipoteza ovog istraživanja: istovremeno propisivanje statina i lijekova koji sa statinima ulaze u klinički značajne interakcije je u porastu, proporcionalno porastu potrošnje statina.

Primarni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost potencijalnih klinički značajnih interakcija statina X, D i C kategorije, u razdoblju od 14 godina, na nacionalnoj razini, te ih kategorizirati prema vrsti i dozi statina, spolu i dobi pacijenata na terapiji statinima.

Sekundarni ciljevi ovog istraživanja bili su:

- Utvrditi najčešće propisivane skupine lijekova koje su sa statinima ulazili u klinički značajne interakcije lijekova
- Utvrditi udio svih osiguranika HZZO-a u Hrvatskoj koji su bili na terapiji višim dnevnim dozama statina (simvastatin 40mg, rosuvastatin 40mg, atorvastatin 60mg i 80mg, fluvastatin 80mg).
- Pratiti trend potrošnje statina u Hrvatskoj.

3. ISPITANICI I METODE

Provedeno je retrospektivno istraživanje na podacima Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) u vremenskom razdoblju od 01.01.2002. do 31.12.2015. HZZO provodi osnovno odnosno obvezno, dopunsko i dodatno (dobrovoljno) zdravstveno osiguranje, te pokriva više od 98% populacije Republike Hrvatske. Analizom podataka HZZO-a moguće je stoga dobiti izloženost svih pacijenata u Republici Hrvatskoj na terapiji statinima potencijalnim interakcijama statina s drugim lijekovima u propisanoj farmakoterapiji kroz vremensko razdoblje od 14 godina.

Uključeni su svi osiguranici HZZO-a koji su na istovremenoj terapiji statinima i barem jednim lijekom koji sa statinima ulazi u klinički značajne interakcije. Ovo je prvo nacionalno istraživanje koje pokazuje izloženost svih pacijenata u Republici Hrvatskoj na terapiji statinima potencijalnim interakcijama statina sa drugim lijekovima u propisanoj farmakoterapiji kroz duže vremensko razdoblje.

Podatci HZZO-a traženi su na osnovi za ovo istraživanje kreirane baze podataka. Osnova za izradu te baze je popis statina i lijekova uključenih u istraživanje, a nalaze se na svakoj Osnovnoj listi lijekova HZZO-a i svakoj Dopunskoj listi lijekova HZZO-a. Pri izradi baze podataka za istraživanje pregledana je svaka objavljena lista lijekova u razdoblju 2002. - 2015. godine. U bazi podataka za istraživanje statini i lijekovi uključeni u istraživanje su svrstani po potpunim šiframa Anatomsko-terapijsko-kemijske (ATK) klasifikacije lijekova i međunarodnom nezaštićenom nazivu (INN).

Statini uključeni u istraživanje su prikazani u tablici 15.

Tablica 15. Prikaz statina uključenih u istraživanje i razdoblja u kojem su bili registrirani na hrvatskom tržištu uključenih u istraživanje

Statin	Razdoblje tijekom kojih je statin bio registriran na hrvatskom tržištu
Simvastatin	2002. - 2015.
Atorvastatin	2002. - 2015.
Pravastatin	2004. -2008.
Fluvastatin	2002. - 2015.
Lovastatin	2002. - 2011.
Rosuvastatin	2010. - 2015.

Analiza podataka provedena je na sekundarnim podacima iz evidencije HZZO o propisivanju lijekova. Iz baze HZZO-a ekstrahirani su podaci koji se odnose na statine, lijekove

koji sa statinima stupaju u klinički značajne interakcije te na interakcije statina i ciljanih lijekova prema bazi podataka Lexi-comp Online.

Za razdoblje 2002. - 2015. iz baze podataka Odjela za informatiku HZZO-a ekstrahirani su podaci o:

- ukupnom broju osiguranika HZZO
- ukupnom broju osiguranika kojima je propisana terapija statinima
- ukupnom broju osiguranika na statinima koji su istovremeno uzimali barem jedan lijek koji sa statinima ulazi u klinički značajne interakcije

Za razdoblje 2005. - 2015. iz baze podataka Odjela za informatiku HZZO-a ekstrahirani su podaci o:

- ukupnom broju osiguranika na višim dozama statina (simvastatin 40 mg, rosuvastatin 40 mg, atorvastatin 60 mg i 80 mg, fluvastatin 80 mg)
- ukupnom broju osiguranika na višim dozama statina koji su istovremeno uzimali lijek sa kojima statini ulaze u klinički značajne interakcije

Uključeni su svi osiguranici HZZO-a u Republici Hrvatskoj kojima je lijek koji ulazi u klinički značajne interakcije sa statinom izdan unutar 30 dana od izdavanja statina.

Podaci su podijeljeni po:

- dobnim skupinama (0-65 god i iznad 65 godina)
- spolu

Pomoću računalnog programa Lexi-comp Online utvrđene su interakcije statina koje su potencijalno mogle dovesti do nuspojava. Ovaj program ima osjetljivost 97% i specifičnost 90% u otkrivanju nuspojava, te visoku pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost od 90%, odnosno 97% (125). Lexi-comp Online klasificira moguće interakcije lijekova u 5 kategorija. Detaljan opis naveden je u tablici 16.

Tablica 16. Klasifikacija interakcije lijekova prema Lexi-comp Online

Stupanj kliničke značajnosti	Postupanje	Obrazloženje
A	Nije potrebna intervencija pri liječenju jer interakcija između lijekova nije poznata	Podatci ne pokazuju niti farmakodinamičku niti farmakokinetičku interakciju između odabranih lijekova.
B	Nije potrebna intervencija pri liječenju	Podatci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u interakciju, ali ima malo ili uopće nema dokaza o postojanju klinički značajne interakcije kao posljedice njihove istovremene primjene.
C	Potrebno je pratiti bolesnika tijekom liječenja	Podatci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Korist istovremene primjene ovih lijekova većinom je veća od rizika. Bolesnika je potrebno pratiti kako bi se na vrijeme uočili mogući negativni učinci. Kod manjeg broja bolesnika može biti potrebna prilagodba doze jednog ili oba lijeka.
D	Moguće potrebna prilagodba terapije	Podatci pokazuju da dva lijeka mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Kod svakog bolesnika potrebno je procijeniti je li korist istovremene terapije veća od rizika. Potrebno je provesti određene postupke kako bi se procijenila korist i minimalizirale neželjene posljedice koje nastaje kao rezultat istovremene primjene ovih lijekova. Spomenuti postupci uključuju pozorno praćenje bolesnika, prilagodbu doze, te odabir alternativnih lijekova.
X	Izbjegavati kombinaciju	Podatci pokazuju da odabrani lijekovi mogu stupiti u klinički značajnu interakciju. Rizik povezan s istovremenom primjenom ovih lijekova u većini slučajeva veći je od koristi. Kombinacija ovih lijekova se uglavnom smatra kontraindicirana.

U obradu podataka su uzete samo klinički značajne interakcije stupnja značajnosti C, D, X.

Lijekovi koji će se razmatrati nalaze se u Tablicama 17.-22.

Tablica 17. Promatrani lijekovi koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije sa simvastatinom

Rbr	ATK	Nezaštićeni naziv	Stupanj značajnosti interakcije
1	C10AB04	gemfibrozil	X
2	G03XA01	danazol	X
3	J01FA01	eritromicin	X
4	J01FA09	klaritromicin	X
5	J01FA15	telitromicin	X
6	J05AE02	indinavir	X
7	J05AE03	ritonavir	X
8	J05AE04	nelfinanavir	X
9	J05AE12	boceprevir	X
10	J05AR10	lopinanavir + ritonavir	X
11	J05AX67	ritonavir	X
12	L04AA01	ciklosporin	X
13	L04AD01	ciklosporin	X
14	B01AC03	klopidogrel+acetilsalicilna kiselina	D
15	C01BD01	amiodaron	D
16	C01BD07	dronedaron	D
17	C01EB18	ranolazin	D
18	C08CA01	amlodipin	D
19	C08CA13	lerkanidipin	D
20	C08DA01	verapamil	D
21	C08DA51	verapamil+trandolapril	D
22	C08DB01	diltiazem	D
23	C10AD02	nikotinska kiselina	D
24	C10BX03	amlodipin	D
25	G03HA01	ciproteron	D
26	G03HB01	ciproteron+etinilestradiol	D
27	J01FA10	azitromicin	D
28	J04AB02	rifampicin	D
29	L01XE23	dabrafenib	D
30	L02BB041	enzalutamid	D
31	L04AA05	takrolimus	D
32	L04AD02	takrolimus	D
33	N03AB02	fenitoin	D
34	P01BC01	kinin	D
35	A02BC02	pantoprazol	C
36	A02BC02	esomeprazol	C
37	A10BD11	linagliptin+metformin	C
38	A10BH01	sitagliptin	C
39	A10BH05	linagliptin	C
40	A12AA04	kalcij - karbonat	C
41	A12AX01	kalcij - karbonat	C
42	B01AA03	varfarin	C
43	B01AC04	klopidogrel	C
44	C01AA08	metildigoksin	C
45	C10AB05	fenofibrat	C
46	C10BA04	fenofibrat	C
47	J02AC01	flukonazol	C
48	J02AC02	itrakonazol	C
49	L01XE01	imatinib	C
50	M01AB05	diklofenak	C

Tablica 18. Promatrani lijekovi koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije s atorvastatinom

Rbr	ATK	Nezaštićeni naziv	Stupanj značajnosti interakcije
1	C10AB04	gemfibrozil	X
2	G04CA04	silodosin	X
3	J02AC04	posakonazol	X
4	L01XE11	pazopanib	X
5	L01XX17	topotekan	X
6	L04AA01	ciklosporin	X
7	L04AD01	ciklosporin	X
8	C01BD01	amiodaron	D
9	C08DA01	verapamil	D
10	C08DA51	verapamil+trandolapril	D
11	C08DB01	diltiazem	D
12	G03HA01	ciproteron	D
13	G03HB01	ciproteron+ etinilestradiol	D
14	G03XA01	danazol	D
15	J01FA01	eritromicin	D
16	J01FA09	klaritromicin	D
17	J01FA15	telitromicin	D
18	J01XX09	daptomicin	D
19	J02AC02	itrakonazol	D
20	J02AC03	vorikonazol	D
21	J04AB02	rifampicin	D
22	J05AE12	boceprevir	D
23	J05AE14	simeprevir	D
24	J05AX67	ombitasvir+paritaprevir+ritonavir	D
25	L01DB01	doksorubicin	D
26	L01XE10	everolimus	D
27	L01XE13	afatinib	D
28	L01XE23	dabrafenib	D
29	L02BB04	enzalutamid	D
30	L04AA05	takrolimus	D
31	L04AA18	everolimus	D
32	L04AD02	takrolimus	D
33	M04AC01	kolhicin	D
34	N03AB020	fenitoin	D
35	P01BC011	kinin	D
36	A02BA02	ranitidin	C
37	A02BC02	pantoprazol	C
38	A02BC05	esomeprazol	C
39	A07DA03	loperamid	C
40	A10BD07	sitagliptin+metformin	C
41	A10BD11	linagliptin+metformin	C
42	A10BH01	sitagliptin	C
43	A10BH01	sitagliptin	C
44	A10BH05	linagliptin	C
45	A12AA04	kalcij - karbonat	C
46	A12AX01	kalcij - karbonat	C
47	C01AA08	metildigoksin	C
48	C01EB18	ranolazin	C
49	C02KX01	bosentan	C
50	C03DA01	spironolakton	C

51	C07AG02	karvedilol	C
52	C10AB05	fenofibrat	C
53	C10AD02	nikotinska kiselina	C
54	C10BA04	fenofibrat	C
55	J01FA10	azitromicin	C
56	J01MA02	ciprofloksacin	C
57	J02AC01	flukonazol	C
58	M01AB05	diklofenak	C
59	N05AX08	risperidon	C
60	N05CD08	midazolam	C

Tablica 19. Promatrani lijekovi koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije s pravastatinom

Rbr	ATK	Nezaštićeni naziv	Stupanj značajnosti interakcije
1	C10AB04	gemfibrozil	D
2	C10AD02	nikotinska kiselina	D
3	J01FA01	eritromicin	D
4	J01FA09	klaritromicin	D
5	L04AA01	ciklosporin	D
6	L04AA05	takrolimus	D
7	L04AD01	ciklosporin	D
8	L04AD02	takrolimus	D
9	J01FA10	azitromicin	C
10	M01AB05	diklofenak	C
11	A12AA04	kalcij - karbonat	C
12	A12AX01	kalcij - karbonat	C

Tablica 20. Promatrani lijekovi koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije s fluvastatinom

Rbr	ATK	Nezaštićeni naziv	Stupanj značajnosti interakcije
1	C10AB04	gemfibrozil	X
2	C01BD01	amiodaron	D
3	C10AC01	kolestiramin	D
4	G03HA01	ciproteron	D
5	G03HB01	ciroteron+etinilestradiol	D
6	J01XX09	daptomicin	D
7	J04AB02	rifampicin	D
8	L04AA01	ciklosporin	D
9	L04AD01	ciklosporin	D
10	M03BX02	tizanidin	D
11	M04AC01	kolhicin	D
12	N03AB02	fenitoin	D
13	A12AA04	kalcij - karbonat	C
14	A12AX01	kalcij - karbonat	C
15	B01AA03	varfarin	C
16	B01AA03	varfarin	C
17	C10AB05	fenofibrat	C
18	C10BA04	simvastatin	C
19	J01FA01	eritromicin	C
20	J01FA09	klaritromicin	C
21	J02AC01	flukonazol	C
22	J02AC02	itrakonazol	C
23	J05AX67	ombitasvir + paritaprevir + ritonavir	C
24	L04AA05	takrolimus	C
25	L04AD02	takrolimus	C
26	M01AB05	diklofenak	C

Tablica 21. Promatrani lijekovi koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije sa lovastatinom

Rbr	ATK	Nezaštićeni naziv	Stupanj značajnosti interakcije
1	J01FA15	telitromicin	X
2	J05AE02	indinavir	X
3	J05AE03	ritonavir	X
4	J05AE04	nelfinanavir	X
5	J05AE07	lopinanavir + ritonavir	X
6	C10AB04	gemfibrozil	D
7	C10AD02	nikotinska kiselina	D
8	J01FA01	eritromicin	D
9	J01FA09	klaritromicin	D
10	J01FA10	azitromicin	D
11	L04AA01	ciklosporin	D
12	L04AA05	takrolimus	D
13	L04AD01	ciklosporin	D
14	L04AD02	takrolimus	D
15	A12AA04	kalcij - karbonat	C
16	A12AX01	kalcij - karbonat	C
17	B01AA03	varfarin	C
18	C01BD01	amiodaron	C
19	C08DA01	verapamil	C
20	C08DA51	verapamil+trandolapril	C
21	C08DB01	diltiazem	C
22	G03XA01	danazol	C
23	J02AC01	flukonazol	C
24	J02AC02	itrakonazol	C
25	J04AB02	rifampicin	C
26	M01AB05	diklofenak	C

Tablica 22. Promatrani lijekovi koji mogu stupiti u klinički značajne interakcije s rosuvastatinom

Rbr	ATK	Nezaštićeni naziv	Stupanj značajnosti interakcije
1	C10AB04	gemfibrozil	X
2	J05AX661	ledipasvir	X
3	B02BX05	eltrombopag	D
4	C01BD01	amiodaron	D
5	J05AE14	simeprevir	D
6	J05AX16	dasabuvir	D
7	J05AX67	ombitasvir+paritaprevir+ritonavir	D
8	L04AA01	ciklosporin	D
9	L04AA31	teriflunomid	D
10	A02BC02	pantoprazol	C
11	A02BC02	esomeprazol	C
12	A12AA04	kalcij - karbonat	C
13	A12AX01	kalcij - karbonat	C
14	B01AA03	varfarin	C
15	B01AC03	klopidogrel+acetilsalicilna	C
16	B01AC04	klopidogrel	C
17	C01BD07	dronedaron	C
18	C08DA01	verapamil	C
19	C08DA51	verapamil+trandolapril	C
20	C10AB05	fenofibrat	C
21	C10BA04	fenofibrat	C
22	J01FA011	eritromicin	C
23	J01FA091	klaritromicin	C
24	J02AC021	itrakonazol	C
25	J04AB02	rifampicin	C
26	J05AE12	boceprevir	C
27	J05AX08	raltegravir	C
28	L01XE11	pazopanib	C
29	L04AA05	takrolimus	C
30	L04AD02	takrolimus	C
31	M01AB05	diklofenak	C

Iz baze podataka HZZO-a ekstrahirani su podaci o potrošnji statina na recept u razdoblju 2002. - 2015. godine. Potrošnja je izražena u broju pakiranja za svaki oblik svakog lijeka svakog proizvođača.

Također, ekstrahirani su podaci o broju osiguranika koji su uzimali statine, te njihova spolna i dobna struktura za razdoblje 2002. - 2015. Podaci su podjeljeni prema tekućim godinama i područnim uredima.

Iz liste lijekova HZZO-a uzeti su podaci o količini lijeka u pojedinom pakiranju i definiranoj dnevnoj dozi (DDD) za svaki analizirani oblik lijeka. Iz svake liste lijekova u bazu podataka za istraživanje unesena je DDD za svaki statin prema trenutno važećoj listi lijekova.

Iz Statističkog ljetopisa Državnog zavoda za statistiku Republike Hrvatske izvađeni su podaci o broju stanovnika u Republici Hrvatskoj za sve proučavane godine, a iz baze podataka HZZO-a podaci o broju osiguranika za isto razdoblje.

Iz podataka ekstrahiranih iz baze podataka HZZO-a (broj izdanih pakiranja) izračunata je ukupna potrošnja statina u gramima za svaki postojeći oblik statina na hrvatskom tržištu prema ATK klasifikaciji lijekova. Na temelju podataka o potrošnji svakog pojedinog oblika statina u gramima te podataka o DDD i o broju stanovnika izračunata je godišnja potrošnja za svaki pojedini oblik statina i prikazana je kao broj DDD na 1000 stanovnika na dan (126). Formula koja je korištena za izračunavanje je:

$$DID = \frac{Br\ izdanih\ pakiranja * \ Br\ doza\ u\ pakiranju * Br\ mg\ u\ dozi * 1000\ stanovnika}{DDD\ u\ mg * Br\ stanovnika\ RH\ u\ proučavanoj\ godini * 365\ dana}$$

DID (engl. Defined daily doses per 1000 inhabitants per day) - definirana dnevna doza na 1000 stanovnika na dan - (DDD/1000/dan)

DDD (engl. Defined daily doses) – definirana dnevna doza

Na primjer fluvastatin na hrvatskom tržištu je postojao u dva oblika - Lescol 28x40 mg i Lescol XL 28x80 mg, od kojih svaki ima različitu ATK šifru (za Lescol 28x40 mg ATK je C10AA04161, a za Lescol XL 28x80 mg ATK je C10AA04162). Računata je godišnja potrošnja za svaki postojeći oblik fluvastatina (Lescol 28x40 mg i Lescol XL 28x80 mg). Ukupna godišnja potrošnja fluvastatina dobivena je zbrojem godišnjih potrošnja svakog postojećeg oblika fluvastatina (Lescol 28x40 mg i Lescol XL 28x80 mg).

Radi usporedbe dobivenih podataka iz dostupne literature izvađeni su podaci o potrošnji statina u drugim državama izraženi u jedinicama DID što predstavlja DDD/1000 stanovnika/dan.

Dobiveni podaci prikazani su tablično i grafički.

Iz baze podataka Odjela za informatiku HZZO-a također su ekstrahirani podaci za razdoblje 2002. -2015. o bolesnicima koji su osim statina istovremeno uzimali lijekove s kojima statini ulaze u klinički značajne interakcije. Tablica o klinički značajnim interakcijama sastavljena je prema ATK klasifikaciji interaktanata, te stupnju značajnosti interakcija. Tablica

interakcije lijekova prema Lexi-comp Online za rađena je godišnjoj razini za razdoblje 2002. – 2015. godine.

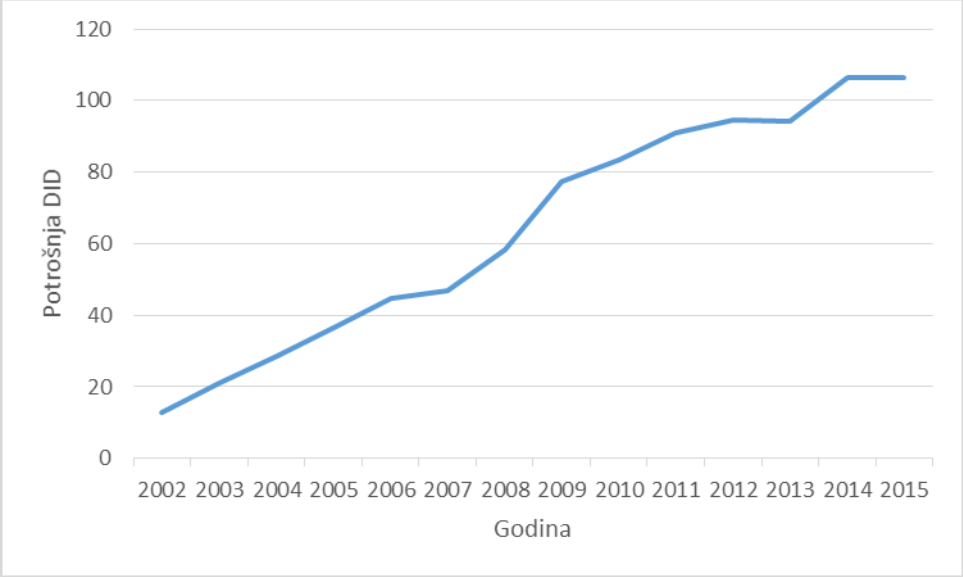
Rezultati su analizirani u programu Excel 2016 temeljem dobivenih populacijskih podataka u periodu 2002. - 2015. godine. U okviru analize, rezultati su prikazivani kao apsolutne ili relativne vrijednosti temeljem definiranog parametra za pojedinu analizu. Grafički rezultati prikazani su linijskim ili stupčastim dijagramima. Obzirom da je analiza rezultata napravljena na populacijskim podacima, specifični statistički testovi nisu korišteni zbog preosjetljivosti na razlike kod velikog uzorka.

4. REZULTATI

4.1 Potrošnja statina u Republici Hrvatskoj u razdoblju 2002. – 2015.

Ovo istraživanje obuhvatilo je sve osiguranike HZZO-a, koje je obvezno zdravstveno osiguranje i pokriva preko 98% ukupnog stanovništva Republike Hrvatske. U ovom istraživanju prosječan godišnji broj osiguranika bio je 4 261 173, od toga 306 677 pacijenata na terapiji statinima.

Tijekom promatranog razdoblja od 2002. do 2015. godine zabilježen je trend rasta potrošnje statina. Ukupna potrošnja statina u Republici Hrvatskoj 2002. godine iznosila je 12,4 DID-a. Potrošnja se 2005.godine povećala na 36,2 DID, a do 2015. se povećala trostruko, dosegnuvši 106,5 DID (Slika 1.).

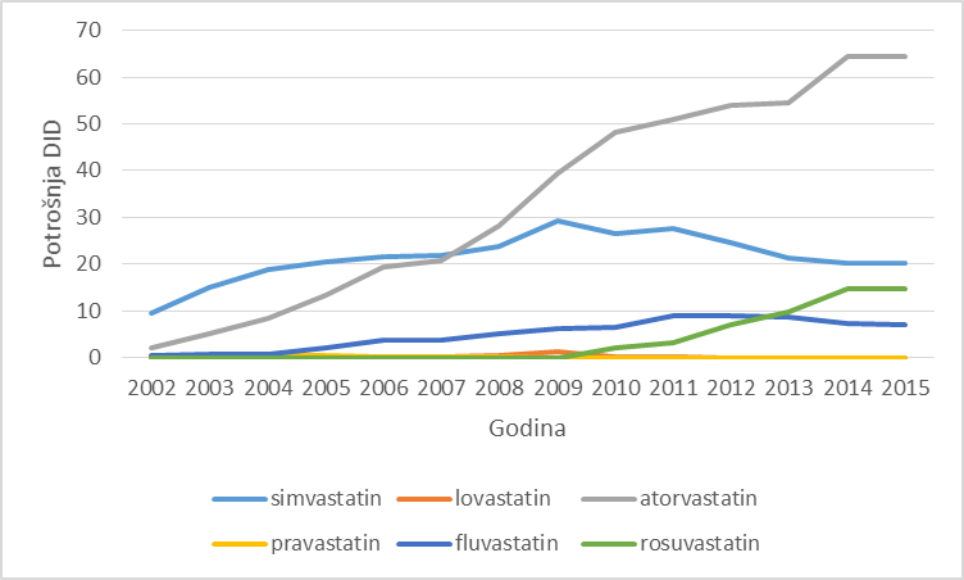


Slika 1. Potrošnja statina u Republici Hrvatskoj 2002.–2015. godine

DID = DDD/1000 stanovnika/dan

Simvastatin je bio najčešće propisivan statin u razdoblju od 2002. do 2007. godine. U tom razdoblju na tržištu su osim simvastatina bili prisutni atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, te pravastatin u razdoblju 2004. – 2007. godine. U razdoblju od 2011. do 2015. zabilježen je trend smanjenja u potrošnji od 7% godišnje. Simvastatin je 2002. godine činio čak 76,9% ukupne potrošnje statina, dok je atorvastatin bio na 2. mjestu sa 15,9%. Atorvastatin je zauzeo njegovo mjesto 2007. godine s rastućim trendom potrošnje po stopi od 33% godišnje. Od 2005.

do 2011. zabilježen je trend porasta potrošnje fluvastatina po stopi od 32% godišnje, dok je od 2011. do 2015. godine prisutan trend smanjenja potrošnje po stopi od 6% godišnje. Kod rosuvastatina je prisutan konstantan trend rasta potrošnje po stopi od 52% godišnje od 2010. godine, kada se pojavio na hrvatskom tržištu, do 2015. godine (Slika 2.).



Slika 2. Potrošnja pojedinih vrsta statina u Republici Hrvatskoj 2002. – 2015. godine

DID = DDD/1000 stanovnika/dan

4.2 Potrošnja visokih doza statina u Republici Hrvatskoj u razdoblju 2005. - 2015.

U razdoblju 2005. - 2015. potrošnja visokih doza statina u svih osiguranika u Republici Hrvatskoj je porasla što je prikazano na Slici 10.

Najčešće korišteni statini u visokim dozama bili su atorvastatin i simvastatin.

U razdoblju 2005. - 2010. godine potrošnja simvastatina 40 mg je rasla u stopi od 21% godišnje. Od 2011. do 2015. zabilježen je trend smanjenja njegove potrošnje u stopi od 21,3% godišnje.

Od 2005. do 2015. godine, zabilježen je porast potrošnje visokih doza atorvastatina u stopi od 49% godišnje. Od 2006. godine, kada se atorvastatin 40 mg pojavio na hrvatskom

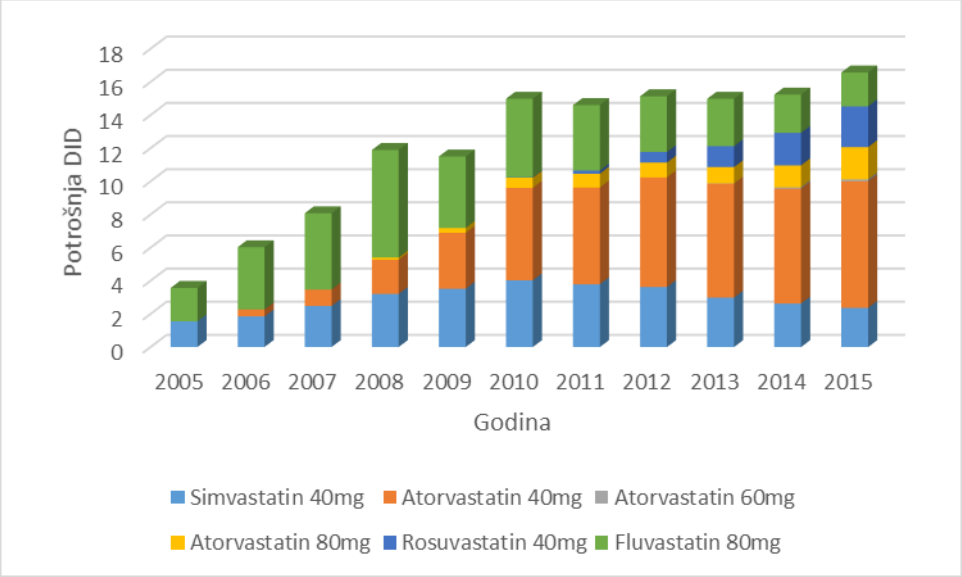
tržištu, do 2015. godine postojao je kontinuirani trend porasta njegove potrošnje u DID-u po stopi od 45,1% godišnje.

Atorvastatin 60 mg pojavio se na hrvatskom tržištu 2013. godine, a do 2015. godine godišnji porast potrošnje bio je 328%.

Atorvastatin 80 mg pojavio se na hrvatskom tržištu 2008. godine, a do 2015. njegova je potrošnja rasla po stopi od 51% godišnje. U razdoblju od 2005. do 2015. ukupna potrošnja visokih doza atorvastatina porasla je 23 puta.

Od 2005. do 2008. godine zabilježen je godišnji porast potrošnje fluvastatina od 80 mg u DID-u za 83%. S druge strane od 2010. do 2015. zabilježen je trend smanjenja potrošnje fluvastatina od 80 mg u DID-u po stopi od 16% godišnje.

Rosuvastatin 40 mg pojavio se na hrvatskom tržištu 2010. godine, a u razdoblju od 2010. do 2015. njegova potrošnja u DID-u povećavala se godišnje 210%. U promatranom razdoblju potrošnja mu je porasla 95,16 puta.

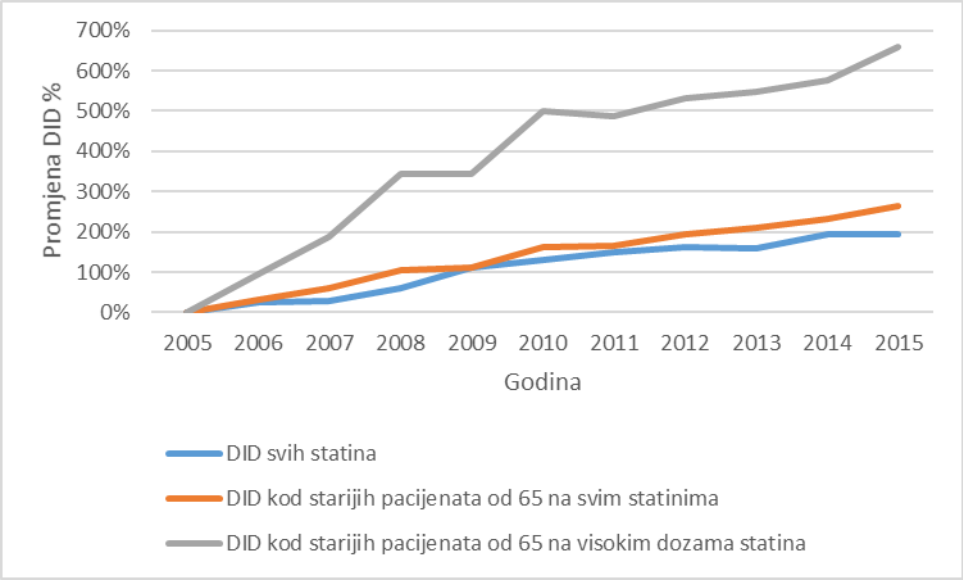


Slika 3. Potrošnja visokih doza statina Republici Hrvatskoj u razdoblju 2005. – 2015.

DID = DDD/1000 stanovnika/dan

4.3 Potrošnja statina i visokih doza statina u pacijenata starijih od 65 godina Republici Hrvatskoj u razdoblju 2005.–2015.

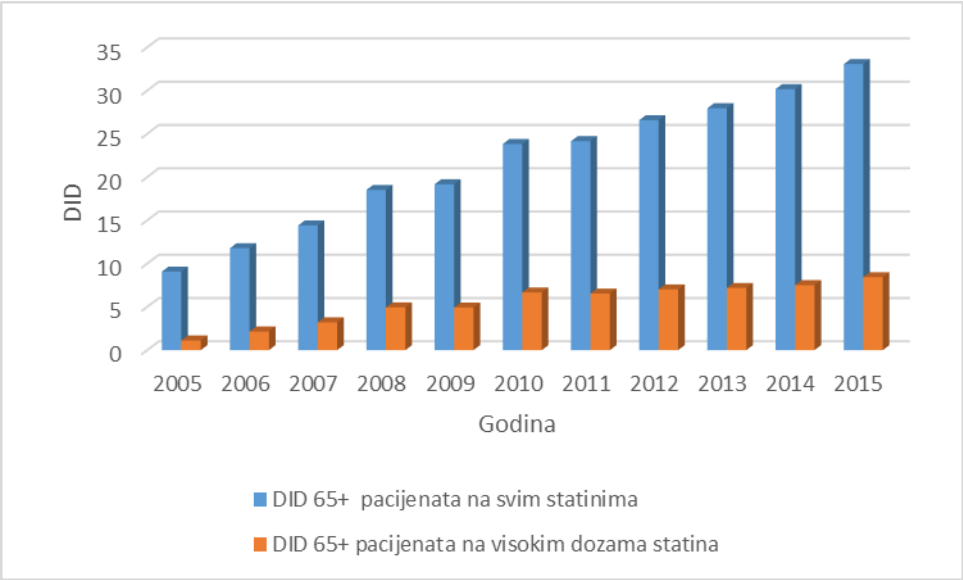
U razdoblju 2005. - 2015. potrošnja svih statina porasla je za 194%, potrošnja svih statina u starijih od 65 godina porasla za 264,5%, dok je potrošnja visokih doza statina u bolesnika starijih od 65 godina porasla za 658,4% (Slika 4).



Slika 4. Promjena potrošnje statina u odnosu na 2005. godinu

DID = DDD/1000 stanovnika/dan

U 2005. godini potrošnja svih statina u pacijenata starijih od 65 godina je iznosila 9,07 DID, dok se 2015. godine povećala 3,6 puta, što je iznosilo 33,06 DID (Slika 5.). Najčešće propisivani statini kod pacijenata starijih od 65 godina bili su također simvastatin i atorvastatin.



Slika 5. Potrošnja statina i visokih doza statina u pacijenata starijih od 65 godina Republici Hrvatskoj u razdoblju 2005. – 2015.

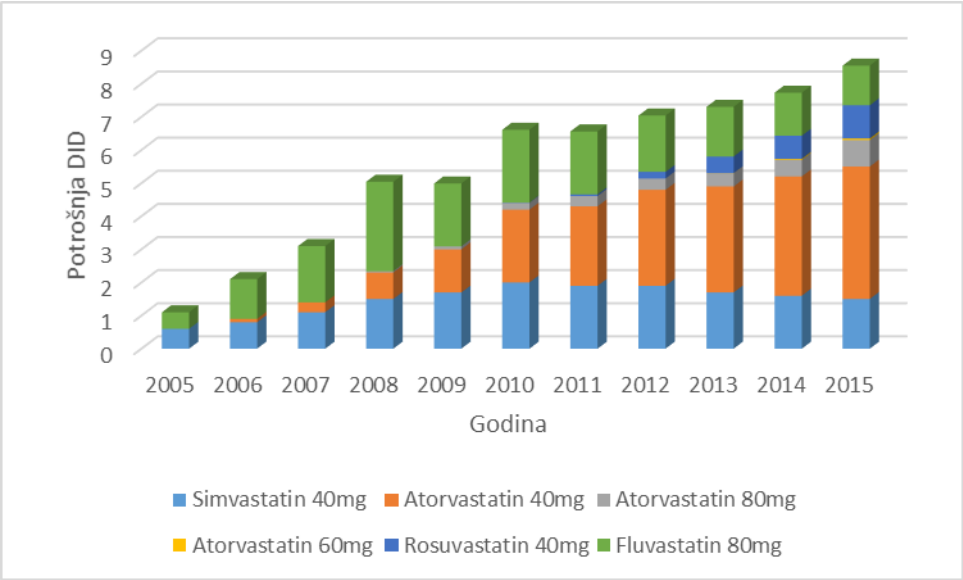
DID = DDD/1000 stanovnika/dan

Tijekom 2005. - 2015. zabilježen je sve veći trend potrošnje visokih doza statina u bolesnika starijih od 65 godina (Slika 5., 6. i 7). U 2005. potrošnja je iznosila 1,11 DID, dok se 2015. godine povećala 7,6 puta, što je iznosilo 8,4 DID.

Najčešće korišteni statini u visokim dozama kod bolesnika starijih od 65 godina bili su atorvastatin i simvastatin (Slika 6.).

U razdoblju 2005. - 2010. godine potrošnja simvastatina 40 mg je rasla u stopi od 26% godišnje. Od 2011. do 2015. zabilježen je trend smanjenja njegove potrošnje u stopi od 5,63% godišnje.

Od 2005. do 2015. godine, zabilježen je porast potrošnje visokih doza atorvastatina u stopi od 161% godišnje. Od 2006. godine do 2015. godine postojao je kontinuirani trend porasta njegove potrošnje u DID-u po stopi od 53% godišnje.



Slika 6. Potrošnja visokih doza statina kod pacijenata starijih od 65 godina

DID = DDD/1000 stanovnika/dan

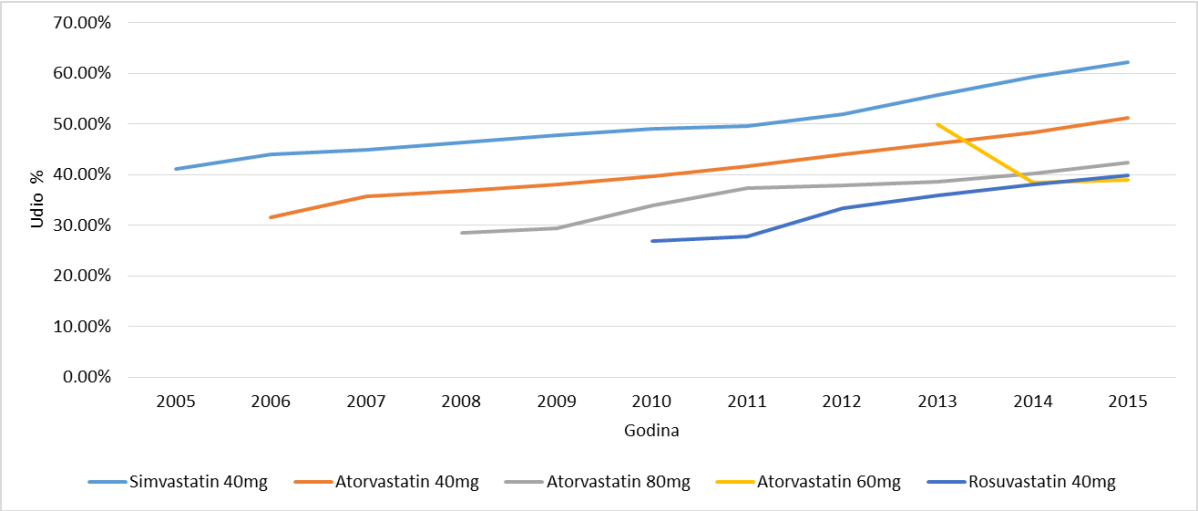
Porast potrošnje atorvastatina 60 mg bio je 361% godišnje.

Potrošnja atorvastatina 80mg rasla je po stopi od 67% godišnje. U razdoblju od 2005. do 2015. ukupna potrošnja visokih doza atorvastatina porasla je 29,3 puta.

Od 2005. do 2008. godine zabilježen je godišnji porast potrošnje fluvastatina od 80 mg u DID-u za 85%. S druge strane od 2010. do 2015. zabilježen je trend smanjenja potrošnje fluvastatina od 80 mg u DID-u po stopi od 11% godišnje.

Potrošnja rosuvastatina 40 mg povećavala se godišnje 233%. U promatranom razdoblju potrošnja mu je porasla 140 puta.

Na Slici 7. prikazan je udio potrošnje visokih doza statina kod pacijenata starijih od 65 godina u cjelokupnoj potrošnji statina kod pacijenata starijih od 65 godina. Najveći udio u potrošnji je imao simvastatin od 40mg. Iako je porast potrošnje atorvastatina 60 mg bio 361% godišnje, u razdoblju 2013. – 2014. zabilježen je pad njegovog udjela u ukupnoj potrošnji statina pacijenata starijih od 65 godina (Slika 7.).



Slika 7. Udio potrošnje visokih doza statina kod pacijenata starijih od 65 godina

4.4 Pacijenti na terapiji statinima i demografska struktura ispitanika

U promatranom razdoblju 2002. – 2015. prosječan broj pacijenata na statinskoj terapiji bio je 306 677 (Tablica 23.). U razdoblju 2005. - 2015. prosječan broj pacijenata starije životne dobi na terapiji statinima iznosio je 167 857. U istom razdoblju prosječan broj pacijenata na visokim dozama statina iznosio je 48 784 dok je broj pacijenata starije životne dobi na visokim dozama statina iznosio 24 977.

Tablica 23. Broj pacijenata na statinima ovisno o spolu i dobi

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosjek
Ukupan broj pacijenata na terapiji statinima	109204	153562	195594	231379	276467	328616	360750	363337	396135	387414	388659	371279	365893	365187	306677
Udio žena u ukupnom broju pacijenata na terapiji statinima				63,81%	63,79%	63,93%	63,76%	63,59%	63,16%	62,60%	61,97%	61,16%	60,51%	59,94%	62,56%
Ukupan broj pacijenata 65+ na terapiji statinima				104427	126582	150083	165694	170167	185914	183826	188735	186114	189651	195239	167857
Udio žena u ukupnom broju pacijenata 65+ na terapiji statinima				61,83%	62,01%	62,36%	62,21%	62,18%	61,93%	61,18%	60,59%	60,48%	60,32%	60,18%	61,39%
Ukupan broj pacijenata na terapiji visokim dozama statina				19135	29503	43902	55008	53931	56326	55585	57715	53996	55217	56302	48784
Udio žena u ukupnom broju pacijenata na terapiji visokim dozama statina				63,26%	62,78%	62,08%	61,10%	60,49%	59,96%	59,64%	59,41%	59,15%	59,18%	59,18%	60,57%
Ukupan broj pacijenata 65+ na terapiji visokim dozama statina				7519	12533	19828	26406	26446	28960	29540	30530	30417	30517	32053	24977
Udio žena u ukupnom broju pacijenata 65+ na terapiji visokim dozama statina				59,50%	59,22%	58,76%	58,34%	57,93%	57,57%	57,29%	56,57%	56,07%	55,70%	54,88%	57,44%

U svim promatranim grupama prevladavaju žene. U razdoblju 2002.– 2015. udio žena se smanjio u svim promatranim skupinama. U 2005. godini, 64% pacijenata na terapiji statinima bile su žene, dok se 2015. godine taj udio smanjio na 60% (Tablica 23.).

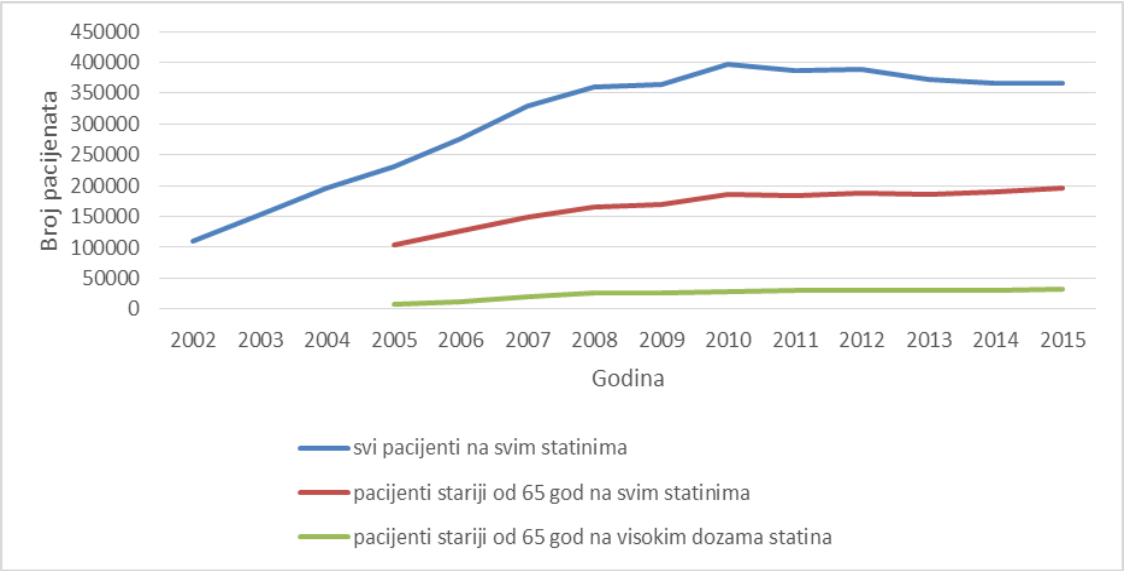
Međutim, treba naglasiti da iako se udio žena u promatranom razdoblju smanjio, ukupan broj žena na terapiji statinima višestruko se povećao. U razdoblju 2002. - 2015. ukupan broj

žena na terapiji statinima se povećao 1,4 puta, dok se broj žena na terapiji visokim dozama statina povećao 3,9 puta.

U razdoblju 2005. - 2015. od ukupnog broja pacijenata na statinima prosječno 48% pacijenata je bilo starije od 65 godina (Tablica 24., Slika 8.).

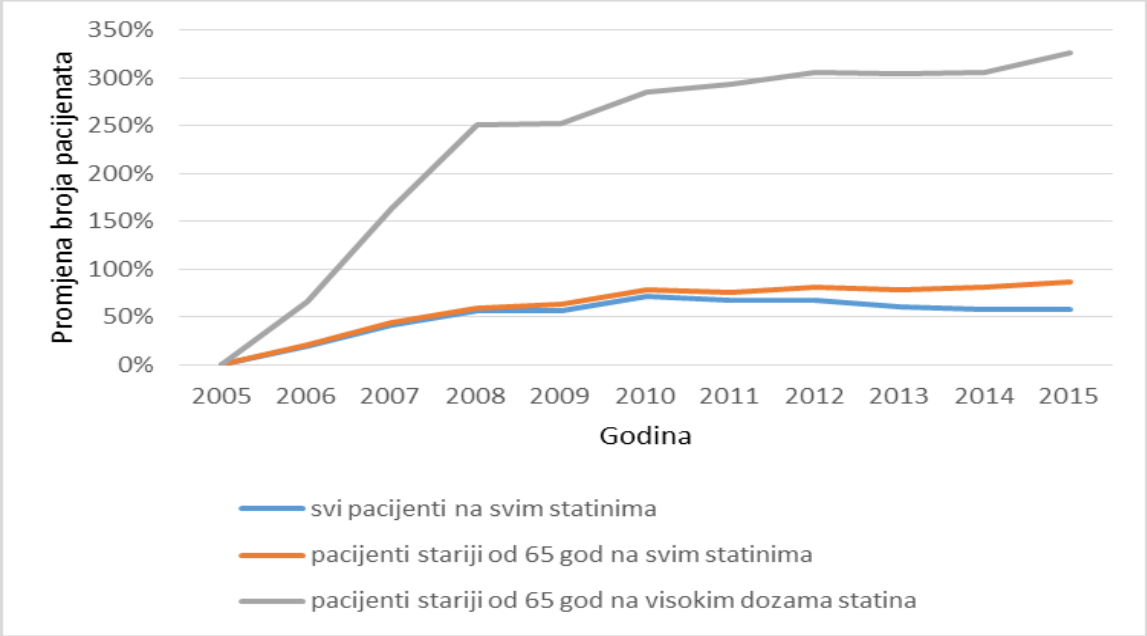
Tablica 24. Podjela pacijenata na terapiji statinima prema dobnim skupinama

Dobna skupina pacijenata na terapiji statinima	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosjek
0-35	1,26%	1,23%	1,30%	1,27%	0,93%	0,87%	0,70%	0,62%	0,53%	0,48%	0,42%	0,87%
36-45	4,70%	4,63%	4,76%	4,77%	4,39%	4,24%	3,76%	3,45%	3,12%	2,85%	2,64%	3,94%
46-55	18,27%	18,08%	18,36%	18,20%	17,56%	16,90%	15,91%	14,95%	13,99%	12,99%	12,23%	16,13%
56-65	30,64%	30,28%	29,91%	29,83%	30,29%	31,06%	32,18%	32,42%	32,24%	31,85%	31,24%	31,08%
65+	45,13%	45,79%	45,67%	45,93%	46,83%	46,93%	47,45%	48,56%	50,13%	51,83%	53,46%	47,97%



Slika 8. Ukupan broj pacijenata na statinskoj terapij

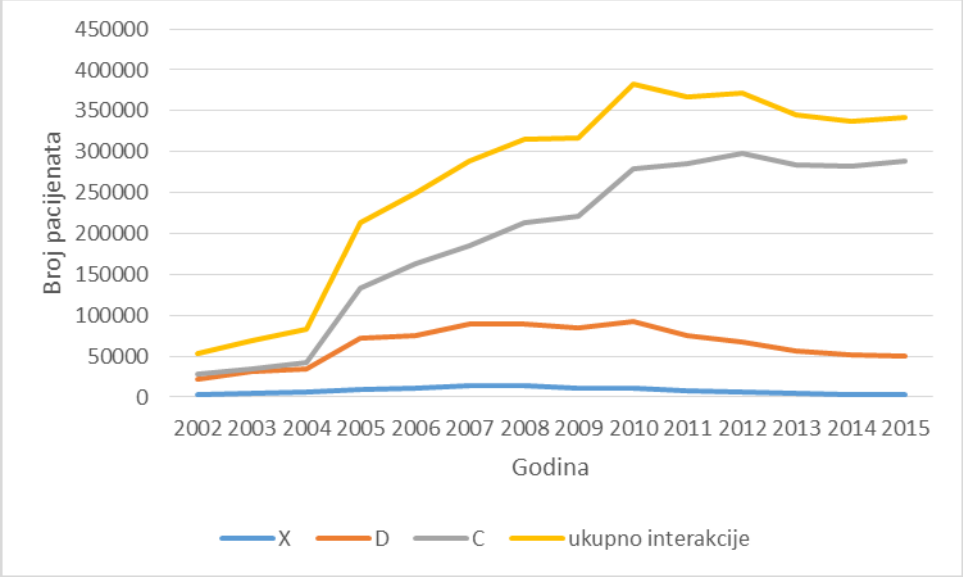
Broj pacijenata na terapiji statinima raste: broj svih pacijenata na terapiji statinima povećao se za 58%, broj pacijenata starijih od 65 godina na terapiji statinima povećao se za 87%, a broj pacijenata starijih od 65 na visokim dozama statina povećao se za 326%. Najviši porast zabilježen je u grupi starijih pacijenata na visokim dozama statina (Slika 9.).



Slika 9. Promjena broja pacijenata na statinima u odnosu na 2005. godinu

4.5 Istovremeno propisivanje statina i lijekova koji sa statinima mogu stupiti u klinički značajne interakcije

Broj pacijenata kojima je uz terapiju statinima propisan i izdan lijek koji sa statinima ulazi u klinički značajne interakcije u ovom istraživanju raste. Najveći porast je u grupi pacijenata kod kojih su zabilježene klinički značajne interakcije statina C stupnja. U periodu 2002.–2015. taj broj raste prosječno 27% na godišnjoj razini (Slika 10., Tablica 25.).



Slika 10. Ukupan broj pacijenata kojima je uz terapiju statinima propisan lijek koji sa statinima stupa u klinički značajne interakcije X, D i C stupnja

Tablica 25. Udio svih pacijenata na terapiji statinima kojima su propisivani i izdani lijekovi sa kojima statini mogu stupiti u klinički značajne interakcije X, D i C stupnja

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
X	9,67%	9,08%	11,17%	3,96%	4,00%	4,76%	4,29%	3,23%	2,77%	1,9%	1,52%	1,17%	1,01%	1,00%
D	63,85%	61,72%	56,98%	32,31%	29,14%	29,84%	27,00%	25,63%	23,06%	19,71%	17,49%	15,78%	14,58%	13,84%
C	82,39%	68,01%	68,96%	60,12%	63,04%	61,66%	64,80%	66,99%	70,17%	74,66%	77,40%	79,17%	79,98%	80,36%

U promatranom razdoblju smanjuje se udio pacijenata koji su na terapiji sa statinima i lijekovima koji ulaze u interakcije stupnja značajnosti X s 9,67% 2002. godine na 1% pacijenata 2015. godine (Tablica 25.). Također, smanjuje se udio pacijenta kod kojih su zabilježene interakcije statina D stupnja kliničke značajnosti (s 63,85% 2002. godine na 13,84% 2015.godine).

Klinički značajne interakcije statina najčešće su identificirane u pacijenata koji su na terapiji simvastatinom ili atorvastatinom (Tablica 27.). Simvastatin je bio najčešće zastupljen u interakcijama statina X stupnja, dok je atorvastatin bio najčešće zastupljen u interakcijama statina C stupnja (Tablica 27.).

Tablica 26. Udjeli pacijenata kod kojih su zabilježene klinički značajne interakcije pojedinih statina

statin	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosječno
simvastatin	72,48%	68,85%	64,13%	58,55%	51,72%	50,92%	48,54%	46,47%	40,93%	35,57%	31,04%	27,08%	24,06%	21,30%	45,83%
lovastatin	5,19%	2,14%	1,30%	0,49%	0,30%	0,24%	0,18%	0,12%	0,10%	0,02%	.	.	.	.	1,01%
pravastatin	.	0,05%	2,39%	0,64%	0,39%	0,15%	0,01%	.	.	.	.	.	.	.	0,61%
fluvastatin	6,42%	5,11%	4,51%	4,07%	4,63%	4,57%	4,74%	4,45%	3,77%	3,03%	2,42%	2,06%	1,78%	1,46%	3,79%
atorvastatin	15,91%	23,84%	27,66%	36,24%	42,95%	44,12%	46,52%	48,96%	52,02%	52,57%	52,78%	52,57%	53,58%	55,68%	43,24%
rosuvastatin	.	.	.	.	.	.	.	.	3,18%	8,81%	13,75%	18,29%	20,58%	21,57%	13,19%

. – lijek nije registriran na Hrvatskom tržištu

Tablica 27. Zastupljenost pojedinih statina u klinički značajnim interakcijama statina

	Simvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Fluvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin
X	81,94%	0,00%	0,00%	4,26%	12,96%	0,84%
D	72,05%	0.32%	0,11%	1,50%	24,60%	1,42%
C	26,30%	0,22%	0,18%	2,81%	59,46%	11,04%

4.5.1 Klinički značajne interakcije X stupnja

U ovom istraživanju u razdoblju 2002. - 2015., prosječan broj pacijenata na terapiji statinima i lijekovima koji sa statinima ulaze u X interakcije iznosio je 7735 pacijenata na godišnjoj razini. 2007. godine zabilježen je najveći broj pacijenata na terapiji statinima i lijekovima koji sa statinima ulaze u X interakcije, te je iznosio 14 309 pacijenata, a udio pacijenata na terapiji statinima i lijekovima koji sa statinima ulaze u X interakcije u odnosu na ukupan broj pacijenata koji su na terapiji statinima te godine iznosio je 4,76% (Tablica 25).

Najveći udio pacijenata na terapiji statinima i lijekovima koji sa statinima ulaze u X interakcije u odnosu na ukupan broj pacijenata koji su na terapiji statinima bio je 2004. godine i iznosio je 11,2% (Tablica 25.). Ove godine ukupan broj pacijenata na terapiji statinima (n= 195594) je bio znatno niži nego 2007. godine (n= 328616).

Najčešće zabilježena interakcija X stupnja kliničke značajnosti odnosila se na kombinaciju lijekova simvastatina i klaritromicin. U razdoblju od 2002. do 2015. godine na toj terapiji je godišnje bilo prosječno 5045 pacijenata. Drugi lijek po učestalosti propisivanja u pacijenata kod kojih su zabilježene X interakcije statina bio je gemfibrozil. Kombinacija lijekova gemfibrozila i statina propisana je prosječno 2221 pacijentu na godišnjoj razini (Tablica 28.). Dok je kombinacija rosuvastatina i gemfibrozila propisivana samo u razdoblju 2010. – 2015. godine, kombinacija gemfibrozila i ostalih statina propisivanja je u razdoblju 2002. – 2015. godine.

U Tablici 29. prikazani su udjeli pacijenata kod kojih su zabilježene interakcije X stupnja kliničke značajanosti između statina i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova u odnosu na broj pacijenata koji je bio na terapiji statinom uključenim u interakciju. Npr, u 2002. godini 22,59% pacijenata na terapiji simvastatinom je imalo zabilježenu X interakciju između simvastatina i klaritromicina.

Tablica 28. Prosječan broj pacijenata kod kojih su zabilježene klinički značajne interakcije X stupnja između statina i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova

Statin	*Lijek*	*Stupanj kliničke značajnosti interakcije*	*Prosječan broj pacijenata u jednoj godini*	*Razdoblje*
simvastatin	*klaritromicin*	*X*	*5045*	*2002-2015*
atorvastatin	*gemfibrozil*	*X*	*899*	*2002-2015*
simvastatin	*gemfibrozil*	*X*	*842*	*2002-2015*
fluvastatin	*gemfibrozil*	*X*	*329*	*2002-2015*
simvastatin	*eritromicin*	*X*	*253*	*2002-2015*
atorvastatin	*silodozin*	*X*	*245*	*2013-2015*
rosuvastatin	*gemfibrozil*	*X*	*151*	*2010-2015*
simvastatin	*ciklosporin*	*X*	*139*	*2002-2009*
simvastatin	*danazol*	*X*	*118*	*2002-2015*
atorvastatin	*ciklosporin*	*X*	*89*	*2002-2009*

Tablica 29. Udjeli pacijenata na terapiji statinima kod kojih su zabilježene interakcije X stupnja kliničke značajanosti stupnja između statina i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova po godinama

statin	lijek	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosjek
simvastatin	klaritromicin	22,59%	32,25%	49,08%	56,55%	54,99%	65,64%	68,15%	71,39%	79,96%	79,63%	80,64%	78,16%	74,94%	71,23%	63,23%
atorvastatin	gemfibrozil	15,74%	17,23%	14,95%	14,38%	17,05%	12,43%	11,86%	11,29%	7,95%	7,29%	6,73%	7,59%	7,35%	6,07%	11,28%
simvastatin	gemfibrozil	44,93%	34,34%	23,00%	14,34%	12,55%	9,10%	8,27%	6,85%	5,01%	4,67%	3,80%	3,51%	2,81%	2,26%	12,53%
fluvastatin	gemfibrozil	5,14%	4,59%	3,05%	5,72%	7,26%	6,21%	6,12%	4,31%	1,88%	1,63%	1,43%	1,57%	1,46%	0,97%	3,67%
simvastatin	eritromicin	8,71%	8,50%	7,03%	4,16%	3,10%	2,53%	2,09%	2,45%	2,04%	2,49%	2,44%	2,54%	1,77%	2,20%	3,72%
atorvastatin	silodosin	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,52%	6,31%	13,59%	6,80%
rosuvastatin	gemfibrozil	.	.	.	.	.	.	.	.	1,38%	2,54%	3,20%	3,96%	3,68%	2,39%	2,80%
simvastatin	ciklosporin	2,50%	2,51%	2,09%	1,65%	1,75%	1,44%	0,95%	0,99%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,70%
atorvastatin	ciklosporin	0,40%	0,58%	0,79%	0,93%	1,23%	1,11%	1,01%	1,04%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,88%
simvastatin	danazol	.	.	.	2,28%	2,07%	1,54%	1,53%	1,69%	1,79%	1,75%	1,76%	2,16%	1,68%	1,28%	1,74%

. – lijek nije registriran na Hrvatskom tržištu

Od svih pacijenata kod kojih su zabilježene interakcije statina X stupnja kliničke značajnosti, njih 81,9% je bilo na terapiji sa simvastatinom, a 13,2% na terapiji atorvastatinom (Tablica 30.).

Tablica 30. Udio propisivanja pojedinih statina u zabilježenim interakcijama X stupnja kliničke značajnosti

statin	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosjek
simvastatin	78,72%	77,60%	81,21%	78,97%	74,45%	80,25%	81,00%	83,37%	88,80%	88,54%	88,63%	86,36%	81,20%	76,97%	81,86%
atorvastatin	16,13%	17,80%	15,75%	15,32%	18,28%	13,54%	12,87%	12,33%	7,95%	7,29%	6,73%	8,11%	13,66%	19,66%	13,24%
fluvastatin	5,14%	4,59%	3,05%	5,72%	7,26%	6,21%	6,12%	4,31%	1,88%	1,63%	1,43%	1,57%	1,46%	0,97%	3,67%
rosuvastatin	.	.	.	.	.	.	.	.	1,38%	2,54%	3,20%	3,96%	3,68%	2,39%	2,86%

. – lijek nije registriran na Hrvatskom tržištu

4.5.2 Klinički značajne interakcije D stupnja

U Tablici 31. prikazano je dvadeset najčešće zabilježenih klinički značajnih interakcija stupnja D između statina i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova. Najzastupljenija interakcija stupnja D bila je između simvastatina i amlodipina.

Tablica 31. Zastupljenost dvadeset najčešće zabilježenih klinički značajnih interakcija stupnja D između statina i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova u promatranom razdoblju

Statin	*Lijek*	*Stupanj kliničke značajnosti interakcije*	*Prosječan broj pacijenata u jednoj godini*	*Razdoblje*
simvastatin	amlodipin	D	28060	2005-2015
simvastatin	azitromicin	D	13153	2002-2015
atorvastatin	klaritromicin	D	6375	2002-2015
atorvastatin	amjodaron	D	4683	2002-2015
simvastatin	verapamil	D	4413	2002-2015
simvastatin	amjodaron	D	3971	2002-2015
atorvastatin	verapamil	D	3207	2002-2015
simvastatin	lerkandipin	D	3119	2009-2015
rosuvastatin	amjodaron	D	2101	2010-2015
fluvastatin	amjodaron	D	766	2002-2015
atorvastatin	itrakonazol	D	559	2002-2015
simvastatin	diltiazem	D	412	2002-2015
atorvastatin	diltiazem	D	353	2002-2015
fluvastatin	ciklosporin	D	265	2002-2009
atorvastatin	eritromicin	D	211	2002-2015
lovastatin	azitromicin	D	185	2002-2011
simvastatin	ciproteron	D	150	2005-2015
atorvastatin	ciproteron	D	147	2005-2015
atorvastatin	rifampicin	D	103	2002-2015
simvastatin	rifampicin	D	96	2002-2015

U Tablici 32. prikazani su udjeli pacijenata kod kojih su zabilježene interakcije D stupnja kliničke značajanosti između statina i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova po godinama. U 2005. godini od svih pacijenata koji su bili na terapiji simvastatinom, 23,8% pacijenata na simvastatinu je imalo istovremeno propisan i izdan amlodipin.

Tablica 32. Udjeli pacijenata kod kojih su zabilježene interakcije D stupnja kliničke značajanosti stupnja između statina i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova po godinama

statin	lijek	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosjek
simvastatin	amlodipin	N	N	N	23,7962%	23,8804%	24,3500%	24,1827%	23,9913%	21,6378%	20,9808%	20,2720%	20,0614%	19,6258%	18,8004%	21,9600%
simvastatin	azitromicin	33,1207%	35,8520%	31,7822%	11,1259%	10,0713%	11,4809%	10,4949%	11,3168%	12,3260%	11,0367%	10,1535%	10,0647%	10,2314%	11,4058%	15,7400%
atorvastatin	klaritromicin	3,0560%	4,0983%	8,9249%	4,3112%	4,8272%	6,7031%	6,2829%	5,2893%	5,7775%	4,5970%	4,2455%	3,6025%	3,3132%	3,5488%	4,8900%
atorvastatin	amjodaron	12,1686%	12,3033%	12,4653%	3,8726%	3,7607%	3,4824%	3,4134%	3,4536%	3,1310%	3,1372%	3,1119%	3,1879%	3,2414%	3,2487%	5,2840%
simvastatin	verapamil	25,1768%	21,9658%	20,1138%	5,4105%	4,7914%	4,3377%	3,1055%	2,6036%	2,1251%	1,8481%	1,7205%	1,5617%	1,4663%	1,3967%	6,9731%
simvastatin	amjodaron	12,9703%	12,7132%	13,5297%	4,0318%	3,9628%	3,6210%	3,3271%	3,0804%	2,7097%	2,6044%	2,5518%	2,5060%	2,4894%	2,4021%	5,1786%
atorvastatin	verapamil	21,9072%	18,7831%	16,4962%	4,8965%	4,2891%	3,7715%	2,7561%	2,2666%	1,8824%	1,6217%	1,4119%	1,2642%	1,1091%	1,0339%	5,9600%
simvastatin	lerkandipin	.	.	.	.	.	.	.	0,4941%	1,7185%	2,4784%	3,3209%	3,9799%	4,5093%	4,7775%	3,0400%
rosuvastatin	amjodaron	.	.	.	.	.	.	.	.	4,5362%	4,2351%	4,1465%	4,2142%	4,1162%	3,9186%	4,1900%
fluvastatin	amjodaron	12,2098%	11,8732%	11,9895%	8,1434%	8,4987%	8,3381%	8,7272%	8,3464%	7,7813%	7,2599%	6,9504%	6,5849%	6,5748%	6,5050%	8,5550%
atorvastatin	itrakonazol	0,1105%	2,0534%	2,0450%	0,6543%	0,6369%	0,5374%	0,5239%	0,4504%	0,3994%	0,3562%	0,3181%	0,2600%	0,2755%	0,2269%	0,6300%
simvastatin	diltiazem	2,6493%	2,1676%	1,8434%	0,4723%	0,4272%	0,3600%	0,2957%	0,2151%	0,1961%	0,1763%	0,1720%	0,1713%	0,1633%	0,1482%	0,6750%
atorvastatin	diltiazem	2,7062%	1,9271%	1,6845%	0,4645%	0,4065%	0,3508%	0,3003%	0,2411%	0,2064%	0,1860%	0,1744%	0,1702%	0,1541%	0,1596%	0,6522%
fluvastatin	ciklosporin	0,6035%	2,4469%	4,3837%	2,8892%	2,9717%	3,2706%	2,8857%	2,5314%	0,0000%	0,0000%	0,0000%	0,0000%	0,0000%	0,0000%	1,5700%
atorvastatin	eritromicin	1,2703%	1,1024%	1,1348%	0,2760%	0,2028%	0,2022%	0,1907%	0,1587%	0,1469%	0,1191%	0,0991%	0,0956%	0,0875%	0,0860%	0,3690%
lovastatin	azitromicin	32,5212%	32,9210%	27,1482%	16,2162%	14,6914%	19,8113%	15,1369%	16,5414%	22,3810%	17,0455%	.	.	.	.	21,4400%
simvastatin	ciproteron	0,0000%	0,0000%	0,0000%	0,1556%	0,1621%	0,1458%	0,1379%	0,1199%	0,1240%	0,0953%	0,0877%	0,0951%	0,0721%	0,0614%	0,0898%
atorvastatin	ciproteron	0,0000%	0,0000%	0,0000%	0,1343%	0,1325%	0,1360%	0,1353%	0,1135%	0,0970%	0,0753%	0,0704%	0,0507%	0,0432%	0,0457%	0,0739%
atorvastatin	rifampicin	0,0000%	0,0000%	0,0000%	0,0000%	0,0018%	0,0015%	0,0045%	0,0024%	0,0033%	0,0030%	0,0019%	0,0026%	0,0016%	0,0015%	0,0017%
simvastatin	rifampicin	0,0000%	0,0000%	0,0000%	0,0008%	0,0008%	0,0020%	0,0026%	0,0047%	0,0013%	0,0008%	0,0000%	0,0042%	0,0024%	0,0013%	0,0015%

N – u ispitivanom razdoblju prema Lexi-compu interakcija je bila A ili B stupnja kliničke značajnosti

. – lijek nije registriran na Hrvatskom tržištu

U Tablici 33. je prikazana učestalost propisivanja pojedinih terapijskih skupina lijekova koje sa statinima ulaze u klinički značajne interakcije D stupnja. Najčešće propisivani lijekovi su bili blokatori kalcijevih kanala.

Tablica 33. Učestalost propisivanja pojedinih skupina lijekova koji sa statinima ulaze u klinički značajne interakcije D stupnja

Skupine lijekova koje sa statinima mogu dovesti do klinički značajnih interakcija D stupnja	*Udio u propisivanju*
Blokatori kalcijevih kanala	*54,21%*
Makrolidni antibiotici	*27,51%*
Pripravci koji djeluju na srce	*15,79%*
Antimikotici	*0,77%*
Antiandrogeni	*0,60%*
Imunosupresivi	*0,47%*
Antituberkulotici	*0,30%*
Hipolipemici	*0,14%*
Antiepileptici	*0,12%*
Srčani glikozidi	*0,05%*
Pripravci za liječenje gihta	*0,04%*
Antimalarici	*0,01%*

4.5.3 Klinički značajne interakcije C stupnja

U Tablici 34. prikazano je dvadeset najčešće zabilježenih klinički značajnih interakcija stupnja C između statina i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova. Najzastupljenija interakcija C stupnja bila je između atorvastatina i diklofenaka.

Tablica 34. Zastupljenost dvadeset najčešće zabilježenih klinički značajnih interakcija stupnja C između statina i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova u promatranom razdoblju

Statin	*Lijek*	*Stupanj kliničke značajnosti interakcije*	*Prosječan broj pacijenata u jednoj godini*	*Razdoblje*
atorvastatin	diklofenak	C	28550	2005-2015
atorvastatin	pantoprazol	C	28263	2005-2015
simvastatin	diklofenak	C	23829	2005-2015
atorvastatin	ranitidin	C	20860	2005-2015
simvastatin	pantoprazol	C	16856	2005-2015
atorvastatin	azitromicin	C	15920	2002-2015
atorvastatin	karvediol	C	13071	2005-2015
rosuvastatin	diklofenak	C	9732	2010-2015
atorvastatin	fenofibrat	C	6805	2008-2015
simvastatin	varfarin	C	6763	2002-2015
atorvastatin	esomeprazol	C	5587	2006-2015
atorvastatin	metildigoksin	C	5581	2005-2015
simvastatin	metildigoksin	C	4727	2005-2015
rosuvastatin	klopidogrel	C	4519	2010-2015
rosuvastatin	varfarin	C	4412	2010-2015
atorvastatin	spironolakton	C	3926	2005-2015
simvastatin	klopidogrel	C	3525	2005-2015
rosuvastatin	fenofibrat	C	3494	2010-2015
atorvastatin	sitagliptin+metformin	C	3436	2011-2015
fluvastatin	diklofenak	C	3063	2005-2015

U Tablici 35. prikazani su udjeli pacijenata kod kojih su zabilježene interakcije C stupnja kliničke značajanosti između statina i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova po godinama. U 2005. godini od svih pacijenata koji su bili na terapiji atorvastatinom, 23,21% pacijenata na atorvastatinu je imalo istovremeno propisan i izdan diklofenak.

Tablica 35. Udjeli pacijenata kod kojih su zabilježene interakcije C stupnja kliničke značajanosti stupnja između statina i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova po godinama

statin	lijek	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosjek
atorvastatin	diklofenak	N	N	N	23,21%	21,23%	16,10%	16,33%	16,01%	16,48%	18,21%	17,87%	16,87%	15,22%	13,80%	17,39%
atorvastatin	pantoprazol	N	N	N	7,48%	9,92%	11,11%	13,04%	13,93%	15,20%	16,73%	18,97%	20,48%	22,38%	23,79%	15,73%
simvastatin	diklofenak	N	N	N	24,39%	22,21%	17,48%	18,12%	17,78%	17,93%	19,34%	19,07%	18,17%	16,91%	15,65%	18,82%
atorvastatin	ranitidin	N	N	N	14,92%	14,29%	14,48%	14,39%	14,08%	12,89%	12,32%	11,58%	10,99%	10,33%	9,60%	12,71%
simvastatin	pantoprazol	N	N	N	6,77%	9,17%	10,56%	12,14%	12,43%	13,76%	15,09%	16,93%	18,13%	19,52%	20,61%	14,10%
atorvastatin	azitromicin	33,84%	37,32%	33,72%	12,20%	11,10%	11,96%	11,08%	11,78%	12,68%	11,51%	10,64%	10,37%	10,47%	11,79%	16,46%
atorvastatin	karvedilol	N	N	N	9,74%	10,35%	10,49%	10,18%	9,25%	7,68%	7,22%	6,64%	6,46%	6,01%	5,29%	8,12%
rosuvastatin	diklofenak	.	.	.	.	.	.	.	.	16,99%	19,75%	20,33%	19,73%	18,76%	18,08%	18,94%
atorvastatin	fenofibrat	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,75%	3,11%	3,66%	3,90%	4,19%	4,43%	4,22%	3,60%	3,48%
simvastatin	varfarin	12,62%	12,58%	14,33%	4,94%	5,43%	5,56%	5,56%	5,62%	5,48%	5,97%	6,42%	6,93%	7,34%	7,56%	7,59%
atorvastatin	esomeprazol	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,25%	2,69%	3,05%	2,90%	3,06%	3,08%	3,50%	3,65%	3,68%	3,63%	3,05%
atorvastatin	metildigoksin	N	N	N	4,96%	4,48%	4,36%	3,88%	3,65%	3,28%	3,04%	2,85%	2,78%	2,65%	2,51%	3,49%
simvastatin	metildigoksin	N	N	N	5,45%	5,00%	4,67%	4,15%	3,74%	3,26%	3,02%	2,88%	2,75%	2,59%	2,42%	3,63%
rosuvastatin	klopidogrel	.	.	.	.	.	.	.	.	11,51%	10,35%	10,26%	10,08%	8,09%	6,51%	9,47%
rosuvastatin	varfarin	.	.	.	.	.	.	.	.	6,95%	7,61%	8,11%	8,60%	9,23%	9,29%	8,30%
atorvastatin	spironolakton	N	N	N	1,91%	1,96%	2,06%	2,08%	2,09%	2,00%	2,15%	2,32%	2,79%	2,79%	2,92%	2,28%
simvastatin	klopidogrel	N	N	N	1,49%	2,76%	3,16%	3,35%	3,41%	3,21%	3,08%	2,88%	2,70%	2,00%	1,61%	2,70%
rosuvastatin	fenofibrat	.	.	.	.	.	.	.	.	9,08%	8,08%	7,71%	7,30%	6,42%	5,38%	7,33%
atorvastatin	sitagliptin+metformin	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,73%	1,52%	1,99%	2,28%	2,15%	1,73%
fluvastatin	diklofenak	N	N	N	35,51%	34,43%	26,19%	26,40%	23,03%	24,89%	27,13%	26,43%	24,87%	22,38%	20,18%	26,49%

N – u ispitivanom razdoblju prema Lexi-compu interakcija je bila A ili B stupnja kliničke značajnosti

. – lijek nije registriran na Hrvatskom tržištu

U Tablici 36. prikazana je učestalost propisivanja pojedinih terapijskih skupina lijekova koji sa statinima ulaze u klinički značajne interakcije C stupnja. Najčešće terapijske skupine bile su pripravci za liječenje peptidnog ulkusa i GERB-a te nesteroidni antireumatici.

Tablica 36. Učestalost propisivanja pojedinih skupina lijekova koji sa statinima ulaze u klinički značajne interakcije C stupnja

Skupine lijekova koji sa statinima mogu dovesti do klinički značajnih interakcija C stupnja	*Udio u propisivanju*
Pripravci za liječenje peptičkog ulkusa i GERB	29,52%
Nesteroidni antireumatici	27,07%
Pripravci s djelovanjem na mehanizam zgrušavanja krvi	8,64%
Makrolidni antibiotici	8,04%
Hipolipemici	5,75%
Blokatori ß-adrenergičkih receptora	5,39%
Pripravci koji djeluju na srce	4,36%
Pripravci za liječenje šećerne bolesti	2,92%
Diuretici	1,62%
Antimikotici	1,03%
Antipropulzivi	0,83%
Inhibitori kalcija	0,33%
Antipsihotici	0,21%
Antituberkulotici	0,02%

4.5.4 Učestalost propisivanja određenih skupina lijekova koje sa statinima ulaze u klinički značajne interakcije

Najčešće propisivani lijekovi pacijentima na terapiji statinima bili su lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav (ATK skupina C), lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (ATK skupina A) i lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (ATK skupina J) (Tablica 37.).

Tablica 37. Učestalost propisivanja određenih skupina podskupina lijekova koje sa statinima ulaze u klinički značajne interakcije

Skupina		2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosjek
A	PROBAVNI SUSTAV I METABOLIZAM	35,86%	27,96%	27,07%	12,97%	16,89%	19,13%	21,58%	22,61%	25,18%	27,85%	30,48%	32,37%	34,52%	36,23%	26,48%
A02	Antacidi	35,86%	27,96%	27,07%	12,58%	16,38%	18,66%	21,03%	21,93%	23,47%	25,20%	27,65%	29,41%	31,52%	33,12%	25,13%
A07	Antidijaroici	.	.	.	0,39%	0,51%	0,47%	0,55%	0,54%	0,59%	0,64%	0,70%	0,77%	0,76%	0,83%	0.61%
A10	Antidijabetici	.	.	.	.	.	.	.	0,14%	1,12%	2,01%	2,13%	2,19%	2,24%	2,28%	1.73%
B	KRV I KRVOTVORNI ORGANI	8,05%	9,28%	10,76%	4,44%	5,02%	5,25%	5,17%	5,02%	4,87%	5,46%	5,99%	6,58%	6,34%	5,81%	6,29%
B01	Antitrombotici	8,05%	9,28%	10,76%	4,44%	5,02%	5,25%	5,17%	5,02%	4,87%	5,46%	5,99%	6,58%	6,34%	5,81%	6,29%
C	KARDIOVASKULARNI SUSTAV	30,16%	29,60%	28,30%	37,86%	36,05%	35,53%	34,13%	34,39%	30,39%	28,16%	26,51%	25,68%	24,95%	23,21%	30,35%
C01	Pripravci s učinkom na srce	8,04%	9,01%	9,57%	9,44%	8,92%	8,38%	7,75%	7,34%	6,49%	6,08%	5,79%	5,72%	5,68%	5,58%	7,41%
C03	Diuretici	N	N	N	0,73%	0,89%	0,96%	1,02%	1,08%	1,10%	1,19%	1,29%	1,55%	1,59%	1,74%	1,19%
C07	Beta blokatori	N	N	N	3,70%	4,68%	4,88%	5,01%	4,79%	4,22%	3,99%	3,68%	3,58%	3,42%	3,15%	4,10%
C08	Blokatori kalcijevih kanala	17,81%	16,83%	15,23%	22,51%	19,99%	19,90%	18,40%	17,36%	14,38%	12,43%	10,94%	9,75%	8,71%	7,61%	15,13%
C10	Hipolipemici	4,32%	3,77%	3,50%	1,48%	1,58%	1,41%	1,96%	3,82%	4,21%	4,47%	4,81%	5,07%	5,54%	5,13%	3,65%
G	UROGENITALNI SUSTAV SUSTAV I SPOLNI HORMONI	0,01%	0,01%	0,01%	0,24%	0,23%	0,23%	0,21%	0,16%	0,15%	0,10%	0,09%	0,07%	0,12%	0,19%	0,13%
G03	Spolni hormoni	0,01%	0,01%	0,01%	0,24%	0,23%	0,23%	0,21%	0,16%	0,15%	0,10%	0,09%	0,07%	0,05%	0,05%	0,12%
G04	Pripravci za mokraćni sustav	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,006%	0,067%	0,143%	0,072%
J	LIJEČENJE SUSTAVNIH INFEKCIJA	25,70%	32,85%	33,45%	18,46%	17,96%	21,39%	20,08%	19,52%	21,06%	18,46%	17,22%	16,43%	16,59%	18,34%	21,25%
J01	Sustavni antiinfektivi	23,78%	29,66%	30,32%	17,02%	16,53%	19,87%	18,57%	18,17%	19,78%	17,38%	16,18%	15,55%	15,70%	17,55%	19,72%
J02	Sustavni antimikotici	1,74%	3,00%	2,88%	1,33%	1,33%	1,42%	1,42%	1,26%	1,20%	1,02%	0,97%	0,81%	0,81%	0,72%	1,42%
J04	Antituberkulotici	0,18%	0,19%	0,24%	0,12%	0,10%	0,10%	0,09%	0,09%	0,08%	0,07%	0,07%	0,07%	0,07%	0,06%	0,11%
L	CITOSTATICI	0,21%	0,30%	0,41%	0,28%	0,30%	0,31%	0,27%	0,23%	0,0010%	0,0014%	0,0035%	0,0081%	0,01%	0,01%	0,17%
L04	Imunosupresivi	0,21%	0,30%	0,41%	0,28%	0,30%	0,31%	0,27%	0,23%	0,0010%	0,0014%	0,0035%	0,0081%	0,01%	0,01%	0,17%
M	KOŠTANO - MIŠIĆNI SUSTAV	N.	N.	N.	25,58%	23,40%	18,00%	18,42%	17,91%	18,16%	19,78%	19,51%	18,64%	17,24%	15,97%	19,33%
M01	Protuupalni i antireumatski lijekovi	N	N	N	25,57%	23,40%	17,99%	18,40%	17,90%	18,15%	19,77%	19,50%	18,63%	17,23%	15,94%	19,32%
M03	Miorelaksansi	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,0021%	0,0193%	0,0107%
M04	Liječenje gihta	N	N	N	0,004%	0,006%	0,007%	0,011%	0,008%	0,008%	0,009%	0,01%	0,011%	0,012%	0,015%	0,0090%
N	ŽIVČANI SUSTAV	N	N	N	0,16%	0,14%	0,16%	0,13%	0,16%	0,18%	0,18%	0,19%	0,22%	0,23%	0,23%	0,18%
N03	Antiepileptici	N	N	N	0,09%	0,06%	0,06%	0,03%	0,03%	0,02%	0,02%	0,01%	0,01%	0,01%	0,01%	0,03%
N05	Psiholeptici	N	N	N	0,07%	0,08%	0,11%	0,11%	0,13%	0,16%	0,16%	0,18%	0,20%	0,22%	0,22%	0,15%
P	PARAZITNE INFEKCIJE	.	.	.	0,0005%	0,0012%	0,0017%	0,0035%	0,0035%	0,0024%	0,0019%	0,0011%	0,0026%	0,0015%	0,0012%	0,0019%
P01	Antiprotozoici	.	.	.	0,0005%	0,0012%	0,0017%	0,0035%	0,0035%	0,0024%	0,0019%	0,0011%	0,0026%	0,0015%	0,0012%	0,0019%

N – u ispitivanom razdoblju prema Lexi-compu interakcija je bila A ili B stupnja kliničke značajnosti

. – lijek nije registriran na Hrvatskom tržištu

4.5.4.1 Učestalost propisivanja lijekova koji djeluju na kardiovaskularni sustav sa statinima

Trećina pacijenata na terapiji statinima istovremeno je na terapiji lijekovima koji djeluju na kardiovaskularni sustav (Tablica 37.). Unutar skupine lijekova koji djeluju na kardiovaskularni sustav, najčešće propisivana podskupina lijekova bili su blokatori kalcijevih kanala (Tablica 38.).

Tablica 38. Udjeli pojedinih podskupina lijekova iz ATK skupine C koji su se propisivali sa statinima

Lijekovi C skupine propisivani uz statine	Udio
Blokatori kalcijevih kanala	44,34%
Pripravci koji djeluju na srce	19,12%
Hipolipemici	17,88%
Blokatori beta adrenergičkih receptora	14,35%
Diuretici koji štede kalij	4,31%

U grupi pacijenata na istovremenoj terapiji statinima i blokatorima kalcijevih kanala, najviše je bilo pacijenata na terapiji amlodipinom (Tablica 39.).

Tablica 39. Zastupljenost pojedinih blokatora kalcijevih kanala u ukupnom broju interakcija statini-blokatori kalcijevog kanala

Blokatori kalcijevih kanala	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosjek
amlodipin	63,57%	63,42%	63,80%	67,36%	68,41%	64,58%	62,28%	59,49%	57,61%	56,14%	54,51%	61,92%
lerkandipin	.	.	.	.	1,35%	4,99%	7,23%	9,59%	11,31%	12,79%	13,76%	8,72%
verapamil	23,01%	22,64%	20,31%	15,86%	13,95%	13,84%	13,84%	13,85%	13,87%	13,97%	14,92%	16,37%
verapamil + trandolapril	11,35%	11,87%	14,11%	15,14%	14,97%	15,23%	15,31%	15,69%	15,77%	15,63%	15,14%	14,56%
diltiazem	2,07%	2,07%	1,78%	1,63%	1,32%	1,37%	1,35%	1,38%	1,45%	1,47%	1,68%	1,60%

. – lijek nije registriran na Hrvatskom tržištu

U Tablici 40. prikazana je učestalost interakcija amiodarona s pojedinim statinima od ukupnog broja interakcija između amiodarona i svih statina.

Tablica 40. Zastupljenost pojedinih interakcija amiodarona s određenim statinima u ukupnom broju interakcija statini-amiodaron

Amiodaron	Statin	Stupanj kliničke značajnosti interakcija	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosjek
amiodaron	simvastatin	D	75,02%	70,03%	66,07%	56,75%	49,68%	48,21%	43,76%	39,96%	34,00%	28,57%	24,44%	20,43%	17,80%	15,35%	42,15%
amiodaron	lovastatin	C	3,27%	1,60%	0,84%	0,49%	0,29%	0,20%	0,24%	0,15%	0,13%	0,02%	.	.	.	.	0,72%
amiodaron	pravastatin	A	.	.	0,05%	2,68%	0,00%	0,00%	0,00%	.	.	.	.	.	.	.	0,55%
amiodaron	fluvastatin	D	6,18%	4,77%	4,01%	8,33%	9,88%	10,24%	11,51%	11,02%	9,72%	7,48%	5,81%	4,62%	3,93%	3,25%	7,20%
amiodaron	atorvastatin	D	15,53%	23,56%	26,41%	34,42%	40,14%	41,35%	44,49%	48,88%	51,76%	52,49%	52,26%	51,98%	53,42%	56,43%	42,37%
amiodaron	rosuvastatin	D	.	.	.	.	.	.	.	.	4,39%	11,44%	17,49%	22,97%	24,82%	24,97%	17,68%

. – lijek nije registriran na Hrvatskom tržištu

Od pacijenata koji su na istovremenoj terapiji statinima i amiodaronom najviše je bilo onih koji su bili na istovremenoj terapiji amiodaronom i simvastatinom (prosječno 42,15% pacijenata na godišnjoj razini) te amiodaronom i atorvastatinom (prosječno 42,37% pacijenata na godišnjoj razini). Prema Lexi-comp bazi podataka interakcije između atorvastatina i amiodarone te simvastatina i amiodarona su kliničkog stupnja značajnosti D. Udio pacijenata koji su bili na istovremenoj terapiji rosuvastatinom i amiodaronom povećavao se sukladno potrošnji rosuvastatina pa je 2010. (kada se tek pojavio rosuvastatin), udio pacijenata na istovremenoj terapiji rosuvastatinom i amiodaronom iznosio 4,39% dok je 2015. narastao na 24,97%. Prema Lexi-comp bazi podataka interakcija između rosuvastatina i amiodarona je za vrijeme provođenja ovog istraživanja bila kliničkog stupnja značajnosti D, dok se danas smatra da je kliničkog stupnja značajnosti B.

U Tablici 41. prikazani su udjeli pacijenata kod kojih su zabilježene interakcije između statina i istovremeno propisanih i izdanih fibrata u odnosu na broj pacijenata koji je bio na terapiji statinom uključenim u interakciju. Prema Lexi-comp bazi podataka, interakcije gemfibrozila i statina su bile X stupnja kliničke značajnosti, osim interakcije gemfibrozila s rosuvastatinom koja je bila D stupnja kliničke značajnosti. Najveći udjeli interakcija gemfibrozila su zabilježeni za interakcije gemfibrozila i simvastatina (prosječno 22,59% na godišnjoj razini) i gemfibrozila i atorvastatina (prosječno 19,20% na godišnjoj razini).

Tablica 41. Zastupljenost interakcija pojedinih fibrata s pojedinim statinima

Hipolipemik	Statin	Stupanj kliničke značajnosti interakcije	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosjek
gemfibrozil	simvastatin	X	64,57%	59,59%	53,53%	39,87%	33,10%	31,96%	18,90%	6,04%	3,43%	2,06%	1,25%	0,85%	0,62%	0,58%	22,59%
gemfibrozil	lovastatin	X	5,42%	2,50%	1,92%	0,98%	0,77%	0,88%	0,55%	0,22%	0,14%	0,04%	.	.	.	.	1,34%
gemfibrozil	pravastatin	X	0,00%	0,04%	2,67%	3,26%	1,99%	1,69%	0,06%	.	.	.	.	.	.	.	1,62%
gemfibrozil	fluvastatin	X	7,39%	7,97%	7,09%	15,90%	19,16%	21,82%	13,99%	3,80%	1,28%	0,72%	0,47%	0,38%	0,32%	0,25%	1,78%
gemfibrozil	atorvastatin	X	22,62%	29,89%	34,79%	39,99%	44,99%	43,64%	27,09%	9,95%	5,44%	3,21%	2,21%	1,83%	1,63%	1,55%	19,20%
gemfibrozil	rosuvastatin	D	.	.	.	.	.	.	.	.	0,94%	1,12%	1,05%	0,95%	0,81%	0,61%	0,92%
fenofibrat	simvastatin	C	.	.	.	.	.	.	12,71%	25,85%	24,49%	21,32%	18,73%	15,79%	13,89%	12,57%	18,17%
fenofibrat	fluvastatin	C	.	.	.	.	.	.	7,93%	11,96%	9,53%	7,16%	5,67%	5,07%	4,28%	3,66%	6,91%
fenofibrat	atorvastatin	C	.	.	.	.	.	.	18,76%	42,18%	47,79%	48,25%	48,30%	48,45%	50,39%	52,18%	44,53%
fenofibrat	rosuvastatin	C	.	.	.	.	.	.	.	.	6,95%	16,13%	22,32%	26,69%	28,05%	28,61%	21,46%

. – lijek nije registriran na Hrvatskom tržištu

4.5.4.2 Učestalost propisivanja makrolidnih antibiotika sa statinima

U Tablici 42. prikazan je udio pacijenata koji su bili na istovremenoj terapiji statinima i makrolidnim antibioticima u ukupnom broju pacijenata na terapiji statinima. Prosječno 15,31% pacijenata na statinima je bilo na istovremenoj terapiji statinima i makrolidima.

Tablica 42. Udio pacijenata na istovremenoj terapiji statinima i makrolidnim antibioticima u ukupnom broju pacijenata na terapiji statinima

Pacijenti	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosjek
ukupan broj pacijenata na istovremenoj terapiji statinima i makrolodima	12593	20435	25294	36360	41104	57476	58537	57426	75695	63910	60092	53732	52903	59983	48253
udio pacijenata na istovremenoj terapiji statinima i makrolidima u odnosu na ukupan broj pacijenata na statinima	11,53%	13,31%	12,93%	15,71%	14,87%	17,49%	16,23%	15,81%	19,11%	16,50%	15,46%	14,47%	14,46%	16,43%	15,31%

U Tablici 43. prikazana je zastupljenost pojedinih makrolidnih antibiotika u ukupnom broju interakcija statina i makrolidnih antibiotika. Najčešći makrolidni antibiotik koji je zabilježen u interakcijama statina i makrolida bio je azitromicin (73,15%). Prema Lexi-comp bazi podataka interakcija između azitromicina i atorvastatina, simvastatina i lovastatina je kliničkog stupnja značajnosti C.

Tablica 43. Zastupljenost pojedinih makrolidnih antibiotika u ukupnom broju interakcija statini-makrolidi

Makrolidi	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosjek
eritromicin	3,14%	2,69%	2,86%	1,77%	1,49%	1,20%	1,12%	0,98%	0,79%	0,77%	0,74%	0,71%	0,63%	0,59%	1,39%
klaritromicin	8,13%	10,22%	20,62%	25,55%	29,60%	35,01%	35,90%	30,63%	30,85%	28,31%	28,29%	25,86%	24,25%	23,15%	25,46%
azitromicin	88,20%	87,1,%	76,52%	72,68%	68,91%	63,79%	62,90%	68,38%	68,36%	70,91%	70,97%	73,43%	75,12%	76,27%	73,15%

U Tablici 44. prikazana je zastupljenost pojedinih statina u ukupnom broju interakcija statina i makrolidnih antibiotika. Najčešće zabilježeni statini u interakcijama statina i makrolida bio je simvastatin (43,19%), a odmah iza njega atorvastatin (42,81%).

Tablica 44. Zastupljenost pojedinih statina u ukupnom broju interakcija statini-makrolidi

Statin	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosjek
simvastatin	72,89%	68,96%	64,08%	53,99%	46,96%	47,10%	44,98%	43,30%	37,95%	32,32%	27,95%	24,26%	21,27%	18,64%	43,19%
lovastatin	5,15%	1,98%	1,13%	0,70%	0,41%	0,39%	0,28%	0,20%	0,18%	0,03%	.	.	.	.	1,05%
pravastatin	.	.	0,05%	1,98%	1,32%	0,87%	0,33%	0,02%	.	.	.	.	.	.	0,76%
fluvastatin	5,50%	4,28%	3,52%	6,52%	7,66%	8,02%	8,19%	7,35%	6,35%	5,13%	4,13%	3,54%	3,04%	2,45%	5,41%
atorvastatin	16,46%	24,73%	29,28%	37,46%	44,11%	44,15%	46,53%	49,15%	51,70%	51,60%	51,35%	50,15%	50,35%	52,35%	42,81%
rosuvastatin	.	.	.	.	.	.	.	.	3,83%	10,92%	16,57%	22,05%	25,34%	26,56%	17,54%

. – lijek nije registriran na Hrvatskom tržištu

4.5.4.3 Učestalost propisivanja imunosupresiva sa statinima

U razdoblju 2005.–2015. na istovremenoj terapiji statinima i imunosupresivima prosječno je bilo 917 pacijenata na godišnjoj razini. Na navedenoj terapiji 2002. godine je bilo 110 pacijenata, da bi do 2015. godine taj broj porastao 12 puta (Tablica 45.).

Tablica 45. Ukupan broj pacijenata na istovremenoj terapiji statinima i imunosupresivima

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosjek
Ukupan broj pacijenata na istovremenoj terapiji statinima i imunosupresivima	110	204	339	599	755	904	859	1595	1073	1165	1301	1302	1287	1347	917

Najviše pacijenta na istovremenoj terapiji statinima i imunosupresivima je bilo na terapiji ciklosporinom (Tablica 46.).

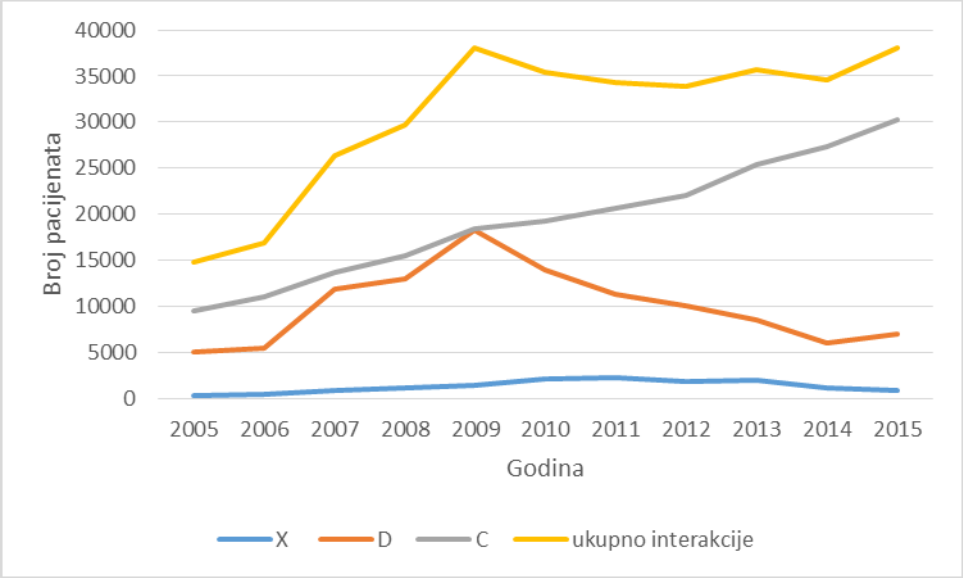
Tablica 46. Zastupljenost pojedinih imunosupresiva u ukupnom broju interakcija imunosupresivi-statini

Lijek	*2002*	*2003*	*2004*	*2005*	*2006*	*2007*	*2008*	*2009*	*2010*	*2011*	*2012*	*2013*	*2014*	*2015*	*Prosjek*
ciklosporin	100,00%	100,00%	100,00%	90,65%	94,17%	92,15%	85,33%	83,76%	80,43%	77,94%	71,48%	62,67%	58,56%	53,38%	82,18%
takrolimus	.	.	.	9,35%	5,83%	7,74%	14,09%	15,99%	19,20%	21,63%	27,52%	35,18%	38,46%	43,06%	21,64%
everolimus	.	.	.	.	.	0,11%	0,58%	0,25%	0,37%	0,43%	1,00%	2,15%	2,95%	3,56%	1,27%

. – lijek nije registriran na Hrvatskom tržištu

4.6. Istovremeno propisivanje statina u visokim dozama i lijekova koji sa statinima mogu ulaziti u klinički značajne interakcije u razdoblju 2005. - 2015.

U razdoblju 2005. - 2015. prisutan je porast broja pacijenata kojima je uz terapiju visokih doza statinima propisan i izdan lijek koji sa statinima ulazi u klinički značajne interakcije. Najveći porast je u grupi pacijenata kod kojih su zabilježene klinički značajne interakcije statina C stupnja (Slika 11., Tablica 47.).



Slika 11. Ukupan broj pacijenata kojima je uz terapiju statinima u visokim dozama propisan lijek koji sa statinima stupa u klinički značajne interakcije X, D i C stupnja

Tablica 47. Udio pacijenata kod kojih su zabilježene klinički značajne interakcije C, D, X stupnja statina u visokim dozama u odnosu na ukupan broj pacijenata kod kojih su zabilježene klinički značajne interakcije statina u svim dozama

Stupanj interakcije	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosjek
X visoke doze	9,69%	9,88%	11,73%	13,22%	13,80%	14,98%	15,71%	16,89%	17,14%	15,99%	14,76%	13,98%
D visoke doze	5,80%	6,98%	12,76%	13,36%	19,78%	15,88%	15,96%	14,23%	13,31%	11,08%	13,48%	12,97%
C visoke doze	7,09%	6,73%	7,39%	7,29%	7,78%	7,39%	7,61%	7,74%	9,26%	9,89%	10,45%	8,06%

4.6.1 Klinički značajne interakcije statina u visokim dozama X stupnja

U Tablici 48. prikazane su potencijalne klinički značajne interakcije stupnja X između statina u visokim dozama i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova. Najzastupljenija X interakcija bila je između simvastatina u visokim dozama i klaritromicina.

Tablica 48. Zastupljenost klinički značajnih interakcija X stupnja između visokih doza statina i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova u promatranom razdoblju

Statin u visokoj dozi	*Lijek*	*Stupanj klinićke značajnosti interakcije*	*Prosječan broj pacijenata*	*Razdoblje*
simvastatin	*klaritromicin*	*X*	887	2005-2015
simvastatin	*gemfibrozil*	*X*	186	2005-2015
simvastatin	*eritromicin*	*X*	33	2005-2015
simvastatin	*ciklosporin*	*X*	22	2005-2009
atorvastatin	*gemfibrozil*	*X*	13	2008-2015
rosuvastatin	*gemfibrozil*	*X*	10	2010-2015
fluvastatin	*gemfibrozil*	*X*	9	2012-2015
atorvastatin	*silodozin*	*X*	5	2013-2015
atorvastatin	*ciklosporin*	*X*	0	2005-2015
simvastatin	*danazol*	*X*	0	2005-2009

U Tablici 49. prikazane su pojedine X interakcije statina u visokim dozama i njihovi udjeli u ukupnom broju X interakcija po godinama. Npr. za interakciju fluvastatina u visokim dozama i gemfibrozila 2012. godine zabilježen je udio od samo 1,19% dok je u 2015. godini iznosio 28,57%.

Tablica 49. Zastupljenost klinički značajnih interakcija X stupnja između visokih doza statina i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova po godinama u razdoblju 2005. - 2015.

Statin u visokoj dozi	*Lijek*	*Stupanj kliničke značajnosti interakcije*	*2005*	*2006*	*2007*	*2008*	*2009*	*2010*	*2011*	*2012*	*2013*	*2014*	*2015*	*Prosjek*
simvastatin	*klaritromicin*	***X***	10,65%	11,79%	12,79%	14,49%	15,44%	16,15%	16,82%	18,03%	19,17%	17,60%	17,04%	15,45%
atorvastatin	*gemfibrozil*	***X***	0,00%	0,00%	0,00%	1,74%	2,08%	1,37%	1,70%	1,27%	1,56%	3,44%	5,50%	1,70%
simvastatin	*gemfibrozil*	***X***	21,60%	22,74%	29,26%	32,59%	29,59%	31,46%	35,21%	38,57%	33,11%	42,00%	37,04%	32,11%
fluvastatin	*gemfibrozil*	***X***	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,19%	7,58%	36,54%	28,57%	6,72%
simvastatin	*eritromicin*	***X***	11,51%	8,13%	12,71%	15,93%	17,62%	16,89%	18,33%	24,48%	18,69%	17,46%	25,32%	17,01%
atorvastatin	*silodosin*	***X***	.	.	.	.	.	.	.	.	0,00%	2,22%	2,05%	1,42%
rosuvastatin	*gemfibrozil*	***X***	.	.	.	.	.	0,00%	0,00%	0,00%	7,19%	10,69%	13,95%	5,30%
simvastatin	*ciklosporin*	***X***	5,52%	15,47%	24,27%	11,94%	8,49%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	5,97%
atorvastatin	*ciklosporin*	***X***	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
simvastatin	*danazol*	***X***	.	.	.	0,93%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,12%
udio statina	***u visokoj***	***dozi***	***9,69%***	***9,88%***	***11,73%***	***13,22%***	***13,80%***	***14,98%***	***15,71%***	***16,89%***	***17,14%***	***15,99%***	***14,76%***	***13,98%***

. – lijek nije registriran na Hrvatskom tržištu

4.6.2 Klinički značajne interakcije statina u visokim dozama D stupnja

U Tablici 50. prikazano je dvadeset najčešće zabilježenih klinički značajnih interakcija stupnja D između statina u visokim dozama i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova. Osim prosječnog broja pacijenata kod kojih su zabilježene D interakcije statina u visokim dozama, prikazan je i prosječan udio pacijenata kod kojih su zabilježene interkacije statina u visokim dozama od ukupnog broja pacijenata kod kojih su zabilježene D interakcije svih statina. Najzastupljenija D interakcija statina u visokim dozama bila je ona između simvastatina i amlodipina.

Tablica 50. Zastupljenost dvadeset najčešće zabilježenih klinički značajnih interakcija stupnja D između statina u visokim dozama i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova u promatranom razdoblju

Statin u visokim dozama	Lijek	Stupanj kliničke značajnosti interakcija	Prosječan broj pacijenata	Prosječan udio pacijenata	Razdoblje
simvastatin	amlodipin	D	4264	15,88%	2005-2015
simvastatin	azitromicin	D	2064	15,32%	2005-2015
simvastatin	amiodaron	D	573	15,52%	2005 -2015
simvastatin	lerkandipin	D	562	11,21%	2009-2015
fluvastatin	amiodaron	D	546	67,60%	2005-2015
simvastatin	verapamil	D	509	14,98%	2005-2015
fluvastatin	ciklosporin	D	339	39,05%	2005-2009
rosuvastatin	amiodaron	D	315	5,50%	2010-2015
atorvastatin	amiodaron	D	149	1,74%	2005-2015
atorvastatin	klaritromicin	D	75	0,80%	2005-2015
atorvastatin	verapamil	D	67	1,74%	2005-2015
simvastatin	diltiazem	D	49	15,92%	2005-2015
simvastatin	ciproteron	D	23	15,89%	2005-2015
fluvastatin	ciproteron	D	22	90,54%	2005-2015
atorvastatin	diltiazem	D	8	1,55%	2005-2015
atorvastatin	itrakonazol	D	5	0,53%	2005-2015
simvastatin	eritromicin	D	3	0,91%	2005-2015
atorvastatin	ciproteron	D	1	0,60%	2005-2015
atorvastatin	rifampicin	D	1	0,97%	2005-2015
simvastatin	rifampicin	D	1	1,04%	2005-2015

4.6.3 Klinički značajne interakcije statina u visokim dozama C stupnja

U Tablici 51. prikazano je dvadeset najčešće zabilježenih klinički značajnih interakcija stupnja C između statina u visokim dozama i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova. Najzastupljenija interakcija C stupnja bila je ona između fluvastatina u visokim dozama i varfarina.

Tablica 51. Zastupljenost dvadeset najčešće zabilježenih klinički značajnih interakcija stupnja C između statina u visokim dozama i istovremeno propisanih i izdanih drugih lijekova u promatranom razdoblju

Statin u visokim dozama	Lijek	Stupanj kliničke značajnosti interakcija	Prosječan broj pacijenata	Prosječan udio pacijenata	Razdoblje
fluvastatin	varfarin	C	1761	75,02%	2005-2015
atorvastatin	diklofenak	C	1422	3,75%	2008-2015
fluvastatin	klaritromicin	C	1142	98,00%	2005-2015
simvastatin	diklofenak	C	940	4,06%	2005-2015
simvastatin	varfarin	C	673	9,95%	2005-2015
atorvastatin	ranitidin	C	607	2,08%	2008-2015
rosuvastatin	varfarin	C	602	13,64%	2010-2015
rosuvastatin	diklofenak	C	581	6,52%	2010-2015
atorvastatin	pantoprazol	C	452	1,00%	2008-2015
fluvastatin	diklofenak	C	438	11,43%	2005-2015
simvastatin	pantoprazol	C	377	1,67%	2005-2015
atorvastatin	azitromicin	C	352	2,21%	2008-2015
atorvastatin	esomeprazol	C	165	1,99%	2008-2015
simvastatin	flukonazol	C	152	14,16%	2005-2015
rosuvastatin	klaritromicin	C	117	3,83%	2010-2015
atorvastatin	karvedilol	C	117	0,74%	2008-2015
simvastatin	metildigoksin	C	108	1,96%	2005-2015
atorvastatin	fenofibrat	C	107	1,07%	2008-2015
simvastatin	itrakonazol	C	92	14,23%	2005-2015
atorvastatin	spironolakton	C	90	1,37%	2008-2015

4.6.4 Učestalost propisivanja makrolidnih antibiotika sa statinima u visokim dozama

U Tablici 52. prikazan je ukupan broj i udio pacijenata na istovremenoj terapiji makrolidnih antibiotika i statina u visokim dozama po godinama.

Tablica 52. Udio pacijenata na istovremenoj terapiji makrolidnih antibiotika i statina u visokim dozama

Pacijenti	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosjek
ukupan broj pacijenata na istovremenoj terapiji visokim dozama statina i makrolidima				3396	4703	7764	8523	8123	9735	7305	6201	5440	5333	5402	6539
udio pacijenata na istovremenoj terapiji visokim dozama statina i makrolidima				9,34%	11,44%	13,51%	14,56%	14,15%	12,86%	11,43%	10,32%	10,12%	10,08%	9,01%	11,53%

4.6.5 Učestalost propisivanja imunosupresiva sa statinima u visokim dozama

U Tablici 53. prikazana je učestalost svih interakcija imunosupresiva sa statinima u visokim dozama. Najčešća interakcija X stupnja kliničke zančajnosti je bila između ciklosporina i simvastatina u visokim dozama.

Tablica 53. Zastupljenost interakcija imunosupresiva sa statinima u visokim dozama po godinama

Statin	Imunosupresiv	Stupanj interakcije	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Prosjek
simvastatin	ciklosporin	X	5,52%	15,47%	24,27%	11,94%	8,49%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	5,97%
atorvastatin	ciklosporin	X	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
fluvastatin	ciklosporin	D	65,19%	75,55%	90,11%	98,68%	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	39,05%
pravastatin	ciklosporin	D	0%	0%	0%	0%	.	.	.	.	.	.	.	0%
atorvastatin	everolimus	D	.	.	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3,57%	0%	4,17%	1,00%
atorvastatin	takrolimus	D	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
simvastatin	takrolimus	D	0%	0%	0%	0%	40%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	3,64%
pravastatin	takrolimus	D	0%	0%	0%	0%	.	.	.	.	.	.	.	0%
lovastatin	ciklosporin	D	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	.	.	.	.	0%
lovastatin	takrolimus	D	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	.	.	.	.	0%

. – lijek nije registriran na Hrvatskom tržištu

4.6.6 Učestalost propisivanja blokatora kalcijevih kanala sa statinima u visokim dozama

U Tablici 54. je prikazana zastupljenost interakcija između statina u visokim dozama i blokatora kalcijevih kanala. U najvećem postotku zabilježene su interakcije između simvastatina u visokim dozama i diltiazema te amlodipina.

Tablica 54. Zastupljenost interakcija između statina u visokim dozama i blokatora kalcijevih kanala po godinama

Statin	*Blokator kalcijevog kanala*	*Stupanj interakcije*	*2005*	*2006*	*2007*	*2008*	*2009*	*2010*	*2011*	*2012*	*2013*	*2014*	*2015*	*Prosjek*
simvstatin	amlodipin	D	10,01%	10,03%	10,22%	14,68%	17,28%	15,88%	19,72%	18,00%	22,82%	18,00%	18,05%	15,88%
simvastatin	lerkandipin	D	.	.	.	.	15,50%	16,00%	17,01%	19,95%	19,95%	17,95%	16,99%	17,62%
simvastatin	verapamil	D	10,11%	13,04%	12,50%	15,07%	15,60%	16,01%	16,85%	17,72%	14,65%	16,71%	16,54%	14,98%
atorvastatin	verapamil	D	0,00%	0,00%	0,00%	1,94%	1,94%	1,36%	1,67%	1,27%	1,57%	3,43%	5,99%	1,74%
simvastatin	diltiazem	D	10,05%	10,82%	12,89%	17,49%	21,67%	15,97%	17,45%	18,81%	18,29%	15,44%	16,22%	15,92%
atorvastatin	diltiazem	D	0,00%	0,00%	0,00%	2,15%	2,03%	1,38%	1,85%	1,39%	0,61%	3,04%	4,62%	1,55%
rosuvastatin	verapamil	C	.	.	.	.	.	0,00%	0,00%	0,00%	1,06%	1,99%	3,16%	1,04%
lovastatin	verapamil	C	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	.	.	.	.	0,00%

. – lijek nije registriran na Hrvatskom tržištu

4.7 Istovremeno propisivanje statina u visokim dozama i lijekova koji sa statinima mogu ulaziti u klinički značajne interakcije kod pacijenata starijih od 65 godina u razdoblju 2005. - 2015.

U Tablici 55. prikazani su udjeli pacijenata starijih od 65 godina u odnosu na ukupni broj pacijenata kod kojih su zabilježene interakcije statina u odnosu na ukupni broj pacijenata kod kojih su zabilježene interakcije statina u visokim dozama.

Tablica 55. Udio pacijenata starijih od 65 godina u odnosu na ukupni broj pacijenata kod kojih su zabilježene interakcije statina u odnosu na ukupni broj pacijenata kod kojih su zabilježene interakcije statina u visokim dozama u promatranom razdoblju

Stupanj interakcije		*2005*	*2006*	*2007*	*2008*	*2009*	*2010*	*2011*	*2012*	*2013*	*2014*	*2015*	*Prosjek*
X	udio pacijenata 65+ od svih pacijenta na terapiji statinima	36,85%	36,54%	38,72%	36,56%	38,66%	40,87%	42%	45,17%	47,14%	50,70%	55,42%	42,60%
X	udio pacijenata 65+ od svih pacijenta na terapiji visokim dozama statinima	40,64%	40,61%	41,70%	39,50%	40,35%	42,65%	44,12%	47,58%	50,05%	53,51%	57,79%	45,32%
D	udio pacijenata 65+ od svih pacijenta na terapiji statinima	55,49%	56,66%	55,98%	55,81%	57,17%	56,97%	59,06%	61,11%	63,86%	65,94%	67,58%	59,60%
D	udio pacijenata 65+ od svih pacijenta na terapiji visokim dozama statinima	41,51%	40,76%	41,85%	49,78%	48,56%	48,20%	51,64%	52,01%	59,76%	62,82%	61,22%	50,74%
C	udio pacijenata 65+ od svih pacijenta na terapiji statinima	51,86%	52,71%	52,84%	52,70%	52,21%	51,29%	51,46%	52,75%	54,57%	56,48%	58,12%	53,36%
C	udio pacijenata 65+ od svih pacijenta na terapiji visokim dozama statinima	61,24%	61,98%	61,57%	62,18%	63,02%	63,19%	63,57%	65,08%	60,24%	67,10%	67,77%	63,36%

Udio pacijenata starijih od 65 godina u promatranom razdoblju u svim grupama raste. Najveći udio pacijenata starije životne dobi je bio u onih pacijenata kod kojih su zabilježene interakcije statina D stupnja kliničke značajnosti i interakcije statina u visokim dozama C stupnja kliničke značajnosti.

U Tablici 56. prikazan je udio pacijenata starijih od 65 godina na visokim dozama statina kod kojih su zabilježene X interakcije statina od ukupnog broja pacijenata s X interakcijama visokih doza statina.

Tablica 56. Udio pacijenata starijih od 65 godina kod kojih su zabilježene X interakcije statina u visokim dozama po godinama

Statin u visokoj dozi	*Lijek*	*Stupanj kliničke značajnosti*	*2005*	*2006*	*2007*	*2008*	*2009*	*2010*	*2011*	*2012*	*2013*	*2014*	*2015*	*Prosjek*
simvastatin	*klaritromicin*	*X*	44,82%	45,97%	45,30%	42,66%	44,21%	44,39%	46,10%	49,42%	51,90%	55,26%	56,57%	47,87%
atorvastatin	*gemfibrozil*	*X*	27,75%	26,92%	27,54%	25,87%	26,35%	27,23%	27,46%	28,44%	27,91%	32,93%	40,48%	28,99%
simvastatin	*gemfibrozil*	*X*	29,73%	30,15%	30,36%	27,39%	28,08%	27,92%	30,39%	30,77%	34,69%	39,47%	40,00%	31,72%
fluvastatin	*gemfibrozil*	*X*	28,36%	25,14%	26,61%	23,35%	26,67%	32,31%	28,13%	33,33%	46,67%	53,85%	52,94%	34,30%
simvastatin	*eritromicin*	*X*	45,40%	37,82%	43,14%	39,66%	4,17%	47,12%	42,47%	50,70%	50,00%	46,43%	60,00%	42,44%
atorvastatin	*silodosin*	*X*	.	.	.	.	.	.	.	.	82,35%	58,46%	70,93%	70,58%
rosuvastatin	*gemfibrozil*	*X*	.	.	.	.	.	25,00%	21,05%	25,58%	28,26%	24,14%	28,57%	25,43%
simvastatin	*ciklosporin*	*X*	0,00%	0,00%	15,38%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,92%
atorvastatin	*ciklosporin*	*X*	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
simvastatin	*danazol*	*X*	.	.	.	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	100,00%	0,00%	25,00%
Prosječan udio starijih pacijenata kod kojih su zabilježene X interakcije statina u visokim dozama			40,64%	40,61%	41,70%	39,50%	40,35%	42,65%	44,12%	47,58%	50,05%	53,51%	57,79%	45,32%

. – lijek nije registriran na Hrvatskom tržištu

5. RASPRAVA

5.1 Potrošnja statina u Republici Hrvatskoj 2002. – 2015.

Potrošnja statina u Hrvatskoj i svijetu intenzivno raste. Razlog tome je porast broja bolesnika koji su na kroničnoj terapiji statinima. Prema podacima Agencije za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) od 2002. do 2015. godine hipolipemici su bili među prvih 10 najpropisivanijih skupina lijekova.

Od 2004. do 2012. potrošnja statina u Hrvatskoj je porasla 196,7% (127), dok je u ovom istraživanju u periodu od 2002. do 2015. porasla čak 759%. U 2002. godini potrošnja je iznosila 12,4 DDD/1000st/dan da bi 2015. godine dostigla 106,5 DDD/1000st/dan (Slika 1.). U razdoblju 2002. – 2004. potrošnja statina je porasla 2,3 puta. Najveći porast potrošnje statina zabilježen je 2003. godine, kada je porast bio 68,5%, a samo potrošnja atorvastatina povećana je za čak 151,8%.

Prema ovom istraživanju simvastatin je bio najzastupljeniji hipolipemik od 2002. do 2007. godine (Slika 2). Simvastatin se na hrvatskom tržištu pojavio 1997. godine kao drugi statin iza lovastatina. U 2015. godini zauzima drugo mjesto po potrošnji statina sa 18.9% udjela u ukupnoj potrošnji. Potrošnja atorvastatina izuzetno brzo je porasla što se povezuje s njegovom dobrom učinkovitošću snižavanja LDL kolesterola i triglicerida u relativno niskoj standardnoj dozi od 10 mg (Tablica 57.) (128).

Tablica 57. Učinkovitost statina u snižavanju ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida, te povećanja HDL kolesterola *(128)*

Statin	Dnevna doza	↓ Ukupni kolesterol	↓ LDL	↑ HDL	↓ TG
Lovastatin	20 - 80mg	21 -36%	29 - 48%	4,6 - 8%	12,0 -13%
Pravastatin	10 - 40mg	15 - 22%	20 - 30%	3,2 - 5,6%	0,8 - 13%
Simvastatin	10 - 80mg	20 - 33%	28 - 46%	5,2 - 6,8%	12,0 - 18%
Fluvastatin	20 - 40mg	13 - 19%	17 - 23%	0,9 - 3,0%	0,5 - 13%
Atorvastatin	10 - 80mg	27 - 39%	37 - 51%	2,1 - 5,7%	20 - 28%
Rosuvastatin	10 - 40mg	33 - 40%	45 - 55%	7,7 - 9,6%	20 - 26%

U Tablici 58. je vidljivo da se slična situacija s potrošnjom simvastatina i atorvastatina dogodila u Njemačkoj 2003. godine, kada se potrošnja simvastatina smanjila, a atorvastatina jako povećala (129), za razliku od Španjolske u razdoblju od siječnja 2001. do listopada 2004,

gdje je najveći porast potrošnje zabilježen za fluvastatin od čak 4,8 puta, a za atorvastatin 139,3%. U istom periodu za prvi statin koji se 1990. godine pojavio u Španjolskoj – lovastatin zabilježen je pad od 48,6%, dok se za najjeftiniji statin-simvastatin, zahvaljujući padu njegove cijene, povećava potrošnju za 86,4% (130). Sličan slučaj sa simvastatinom i atorvastatinom zabilježen je 2001. godine u N. Scotia (Kanada), te u Queenslandu (Australija) (131).

Tablica 58. Promjena potrošnje statina u Hrvatskoj i Njemačkoj u razdoblju 2002. - 2003. godine

Statin	Hrvatska	Njemačka
Lovastatin	-31,33%	-31%
Simvastatin	-53,74%	↑69%
Prvastatin		-9%
Fluvastatin	↑27,68%	↑12%
Atorvastatin	↑151,99%	-0,40%

S obzirom da se podaci dostupni u literaturi većinom odnose na potrošnju regije države ili čak pojedine zdravstvene ustanove, teško je napraviti neposrednu usporedbu potrošnje u Republici Hrvatskoj s potrošnjom u drugim državama. Tako se primjerice irski podaci odnose samo na populaciju osiguranu preko *General Medical Services Scheme* koja pokriva samo najsiromašniju populaciju koju čini trećina stanovništva, te za koju se očekuje da je izložena najvećem riziku oboljevanja od kardiovaskularnih bolesti. Za Njemačku, Nizozemsku, Francusku i Portugal podaci se odnose na populaciju pokrivenu socijalnim osiguranjem (75-90% cijele populacije, ovisno o državi). Podaci iz Ujedinjenog Kraljevstva se odnose samo na Englesku (83% ukupne populacije), a za Austriju i Belgiju postoje podaci o ukupnoj potrošnji i financijskom trošku.

U 2003. godini potrošnja statina u Hrvatskoj je bila puno manja nego u većini Europskih država, što je prikazano u Tablici 59.

Tablica 59. Usporedba potrošnje statina (izraženih u DID) u Republici Hrvatskoj s drugim europskim državama (rezultati istraživanja "*The EURO-MED-STAT project*")

Država	2000	2003	% porasta
Belgija	47.43	74.74	58
Engleska	23.94	71.03	197
Finska	31.25	66.07	111
Francuska	48.11	75.19	56
Njemačka	26.42	45.9	74
Irska	26.54	99.29	274
Italija	15.02	37.12	147
Nizozemska	48.7	82.9	70
Španjolska	24.36	48.73	100
Norveška	59.3	98.2	83
Danska	15.5	44.3	143
Hrvatska		20.54	

U Tablici 60. je prikazana potrošnja statina u nekim europskim državama u razdoblju 2004.–2012. godine. Potrošnja statina u Hrvatskoj 2008. godine se više približila europskoj potrošnji i skoro izjednačila s potrošnjom statina u Sloveniji dok se 2012. godine skoro izjednačila sa potrošnjom statina u Finskoj i Sloveniji. Iste godine Njemačka, Švedska, Italija, Francuska i Češka imaju manju potrošnju od Hrvatske.

Tablica 60. Potrošnja statina (izraženih u DID) u nekim europskim državama u razdoblju 2004-2012 godine

Država	2004	2005	2006	2007	2008	2012
Hrvatska	28.41	36.25	44.77	46.67	57.68	94.46
Slovenija	32.69	39.09	45.01	52.93	60.04	95.07
Norveška	57.33	67.25	75.21	85.21	95.04	114.6
Finska	45.69	53.86	59.62	69.66	79.77	94.9
Danska	34.5	46.3	60.4	74.9	89.5	117.3
Češka	18.64	26.8	39.58	48.05	56.67	81.67

Potrošnja fluvastatina je rasla od 4% ukupne potrošnje 2002. godine do 9,9% 2011. godine (Slika 2.). Od 2012. do 2015. godine bilježi se pad potrošnje fluvastatina što se može objasniti pojavom rosuvastatina na hrvatskom tržištu 2010. godine. Jedan i drugi statin su manje

podložni interakcijama s drugim lijekovima budući da se ne metaboliziraju putem CYP3A4. Od 2010. godine, kada se pojavio na hrvatskom tržištu, do 2015. godine konstantno raste trend potrošnje rosuvastatina po stopi od 52% godišnje.

Pravastatin je od svoje pojave na hrvatskom tržištu držao konstantu oko 1% ukupne potrošnje statina. Prvi statin na hrvatskom tržištu lovastatin po potrošnji je pao s 0,36 DID-a 2002. godine na 0,11 DID-a 2006. godine. Od 2007. godine raste s 0,24 DID-a na 1,21 DID-a 2009. godine. 2010. godine potrošnja lovastatina iznosi 0,11 DID-a, da bi 2011. godine potrošnja pala na 0,05 DID-a (Slika 2.). Potrošnja lovastatina je značajno niža zbog njegovih nedostataka u odnosu na druge statine. Na primjer, lovastatin ima kratko poluvrijeme eliminacije zbog čega ga je potrebno uzimati navečer prije spavanja, manje je potentan od drugih statina koji imaju bolji učinak na snižavanje triglicerida i kolesterol, metabolizira se putem CYP 3A4 te ulazi u interakciju s velikim brojem drugih lijekova.

Također treba voditi računa o tome da potrošnja statina ovisi i o njegovoj prvoj pojavi na tržištu. Tablica 61. prikazuje godinu prve pojavu statina na hrvatskom, njemačkom i američkom tržištu. Prvi statin koji se pojavio na hrvatskom tržištu bio je lovastatin koji se pojavio 1992. godine, dok se u Njemačkoj pojavio 1989. godine, a u SAD-u 1987. godine.

Tablica 61. Godina prve pojave statina na hrvatskom, njemačkom i američkom tržištu

Statin	Hrvatska	Njemačka	SAD
Lovastatin	1992	1989	1987
Simvastatin	1997	1990	1991
Fluvastatin	1999	1994	1993
Atorvastatin	2000	1997	1996
Pravastatin	2003	1991	1991

Od prosinca 2001- do lipnja 2018. godine Europskoj agenciji za lijekove prijavljena je 98 411 nuspojava statina. Prevalencija nuspojava bila je proporcionalna upotrebi statina: 46% prijavljenih nuspojava odnosilo se na atorvastatin, 23,5% na simvastatin i 18% na rosuvastatin. 40% svih nuspojava zabilježeno je u bolesnika starijih od 65 godina (132). U razdoblju od 1988. do 2010. Bjornsson i suradnici su analizirali prevalenciju hepatotoksičnosti povezane s upotrebom statina. Najčešće korišteni statini bili su atorvastatin i simvastatin, što je također bio

slučaj u ovom istraživanju u razdoblju 2002. - 2014., te je za njih zabilježeno da imaju najviše štetnih učinaka (133).

U studiji koja je analizirala prijavljene nuspojave statina u Hrvatskoj zabilježeno je 136 slučajeva sa 154 nuspojave povezane s upotrebom statina. Kod 25,7% prijavljenih slučajeva radilo se o ozbiljnim nuspojavama. Prijavljene nuspojave odnosile su se na najčešće korištene statine u to vrijeme: simvastatin, atorvastatin i fluvastatin. Treba naglasiti da su njihove prosječne korištene doze bile mnogo niže od visokih doza. Prosječna doza simvastatina bila je 22,4 mg, a atorvastatina 18,6 mg. Prosječna doza fluvastatina je iznosila 79,5 mg (134).

5.2 Broj pacijenata na statinskoj terapiji i demografska struktura ispitanika

Do ovog istraživanja nije bilo podataka o tome koliko točno pacijenata u našoj zemlji uzima statine i druge lijekove koji mogu dovesti do neželjenih nuspojava i interakcija sa statinima, koji su to drugi lijekovi i do kojeg tipa interakcija može doći. Od ukupnog broja osiguranika HZZO-a 2002. godine na statinima je bilo 2,57% osiguranika, da bi 2015. taj broj porastao 3,3 puta (Tablica 23.).

U posljednjih 40 godina udio starije populacije kontinuirano raste kako u Hrvatskoj tako i u svijetu. Prema podacima Državnog zavoda za statistiku u Hrvatskoj, osobe starije od 65 godina čine 17,7% ukupnog stanovništva u Hrvatskoj.

U studiji koja je uključila podatke o propisivanju za ukupnu populaciju Norveške (4,6 milijuna stanovnika) primjenom nacionalne baze podataka (engl. *Norwegian Prescription Database*, NorPD) tijekom 2004. godine, Hartz i suradnici otkrili su da je kod starijih bolesnika potrošnja svih statina rasla (135), što je također u skladu s našim istraživanjem.

Zbog povećanja broja starije populacije, kao i uvođenja novih smjernica koje preporučuju upotrebu statina u najvećoj mogućoj dozi koju pacijent može podnijeti da bi se postigle ciljne vrijednosti LDL-a, broj bolesnika starijih od 65 godina na terapiji statinima raste. U tablici 62 je prikazana usporedba u procjeni kardiovaskularnog rizika između 2011. i 2019. godine upotrebom SCORE (engl. *Systematic Coronary Risk Evaluation)* tablice prema smjernicama o liječenju dislipidemija Europskoga kardiološkog društva za dislipidemiju (engl. *European Society of Cardiology*, ESC) (136,137). Navedene su indikacije za primjenu statina i ciljne vrijednosti LDL-a prema riziku pacijenta. U tablici je vidljivo da su ciljne vrijednosti iz 2019. godine niže nego što su bile u vrijeme ovog istraživanja, te danas možemo očekivati veći porast pacijenata starije životne dobi na visokim dozama statina. U ovom istraživanju u promatranom razdoblju broj starijih bolesnika na statinima se povećao 1,9 puta, dok se broj bolesnika u dobi od 65 i više godina na visokim dozama statinima povećao čak 4,3 puta (Slika 8.).

Tablica 62. Procjena kardiovaskularnog rizika upotrebom SCORE tablica prema ESC smjernicama o liječenju dislipidemija iz 2011. i 2019. godine

RIZIK	RIZIČNE SKUPINE PACIJENATA	Ciljne vrijednosti LDL-kolesterola	
		2011	2019
VRLO VISOKI	•akutni koronarni sindrom •stabilna angina pectoris •koronarna revaskularizacija •TIA, CVI, PAD •bolesnici s dijabetesom bez oštećenja ciljnih organa •teška bolest bubrega (glomerularna filtracija <30 ml/min/1,73 m2) •izračunati SCORE ≥10% za 10-godišnji rizik od fatalne kardiovaskularne bolesti	<2,4mmol/l	<1,4mmol/l
VISOKI	•jedan izraženi rizični faktor, npr., kolesterol > 8 mmol/l ili arterijski tlak ≥ 180/110 mmHg •bolesnici s dijabetesom bez oštećenja ciljnih organa •srednje teška bolest bubrega (glomerularna filtracija 30 – 59 ml/min/1,73 m2) •izračunati SCORE ≥ 5% i < 10% za 10-godišnji rizik od fatalne kardiovaskularne bolesti	<2,6mmol/l	<1,8mmol/l
UMJERENI	•izračunati SCORE ≥ 1% i < 5% za 10-godišnji rizik od fatalne kardiovaskularne bolesti	<3,0mmol/l	<2,6mmol/l
NIZAK	•izračunati SCORE < 1% za 10-godišnji rizik od fatalne kardiovaskularne bolesti	<3,0mmol/l	<3,0mmol/l

Pacijenti stariji od 65 godina na visokim dozama statina su skupina bolesnika koja je najosjetljivija na pojavu i razvoj nuspojava. Iz ovog istraživanja je vidljivo da ova populacija ima najvišu stopu rasta, 326% u odnosu na 2005. godinu, što ukazuje na veliku vjerojatnost pojave nuspojava u toj populaciji (Slika 9.).

I druga istraživanja su pokazala da je populacija koja ima najveći rizik od razvoja štetnih učinaka zbog terapije visokim dozama statina u porastu. U studiji koju su proveli Garcia i suradnici u razdoblju od srpnja 2006. do prosinca 2010. godine broj pacijenata na terapiji visokim dozama statina povećao se 1,2 puta (138), dok se u studiji koju su proveli Ofori-Asenso i suradnici u razdoblju 2007. – 2016. godine povećao nešto više, odnosno 1,7 puta (139).

U istraživanju koju su proveli Gadzhanova i suradnici od 2001. do 2012. godine, na starijoj populaciji ratnih veterana, slično kao i u ovom istraživanju, broj pacijenata povećao se 4 puta (140). Važno je napomenuti da niti jedna studija nije obuhvaćala cijelu populaciju, osim ovog istraživanja. Kako bi se poboljšala farmakoterapija i povećala sigurnost pacijenta, važno je nastaviti pratiti ovu populaciju pacijenata.

Povećani rizik od dijabetesa zabilježen je češće kod starijih pacijenata, kao i kod pacijenata koji uzimaju veće doze ili potentnije statine poput atorvastatina ili rosuvastatina. Umjerene i visoke doze statina povezani su s 22%, odnosno 30% povećanim rizikom od dijabetesa, u usporedbi sa niskim dozama statina. U metaanalizi koju su proveli Alberton i suradnici pokazano je da je primjena rosuvastatina povezana s povećanom učestalošću dijabetesa (141-143).

U ovom istraživanju dokazano je da odnos broja žena na terapiji statinima prema muškarcima iznosi 1,67 te u toj populaciji postoji povećani rizik od nuspojava statina, posebno stoga jer su mnoge studije pokazale da je učestalost nuspojava statina češća kod žena. Hsue i suradnici su proveli metaanalizu šest glavnih studija o terapiji statinima. Rezultati njihove metaanalize su pokazala da su učestalost mijalgije (6,8-11,3%) i prekid terapije zbog nuspojava češći u žena (3,2%-15,1%) (144).

Spolni hormoni utječu na bioraspoloživost lijekova, na primjer imaju učinak na gastrointestinalnu pokretljivost, pražnjenje želuca, bubrežni klirens (Tablica 63.). S druge strane neke su studije dokazale da postoji i mogućnost izravnog djelovanja na aktivnost CYP3A4 (145). Većina dostupnih in vitro podataka i podataka na životinjskim modelima su pokazale su da estradiol pojačava ekspresiju mRNA i proteina, te pojačava aktivnost CYP3A4, CYP2B6, UGT1A1 i UGT1A4, dok inhibira aktivnost CYP1A2 (146).

Tablica 63. Utjecaj spolnih hormona na farmakokinetiku lijekova (145)

	Utjecaj spolnih hormona na farmakokinetiku lijekova
Apsorpcija	Progesteron i estrogen smanjuju gastrointestinalnu pokretljivost
	Smanjena gastrična sekrecija kod žena
Distribucija	Estrogen povisuje zadržavanje vode i soli
	Povećani volumen za lipofilne lijekove kod žena
	Povećani volumen za hidrofilne lijekove kod muškaraca
Vezanje za proteine plazma	Veća koncetracija serumskog globulina kod žena Veća koncetracija α-1 kiselog glikoproteina kod muškaraca
Metabolizam	CYP3A4 ima veću aktivnost kod žena
Izlučivanje	Manji bubrežni klirens u žena

U studiji SPARCL, učestalost mijalgije također je bila veća kod žena (6,7% kod žena prema 4,6% kod muškaraca), kao i učestalost povišenih jetrenih enzima (1,39% prema 0,56%) (147). U studiji koju su proveli Sinzinger i suradnici, te u studijama koje su proveli Golomb i suradnici najčešća zabilježena nuspojave u žena i starijih bolesnika na terapiji statinima bila je miopatija (148-150). U studiji koju su proveli Schech i suradnici 2007. godine učestalost rabdomiolize bila je dvostruko veća u žena nego u muškaraca (151).

Istraživanje *Women's Health Initiative study* obuhvatilo je 153 840 žena u postmenopauzi u dobi od 50 do 79 godina koje na početku studije nisu bolovale od dijabetes melitusa. Srednja životna dob žena je bila 63,2 godine. U studiji je 7,04% žena bilo na terapiji statinima. Od toga 30.29% žena je bilo na terapiji simvastatinom, 27.29% lovastatinom, 22.52% pravastatinom, 12.15% fluvastatinom, 7.74%, atorvastatinom. Analizirajući rezultate studije Culver i suradnici su pokazali da je primjena statina u žena u postmenopauzi povezana s povećanim rizikom za pojavu dijabetesa (OR 1.71; 95% CI, 1.61-1.83) (152).

U studiji PROSPER (*Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*) zabilježen je značajan porast pojave raka kod čak 25% žena starijih od 70 godina na terapiji statinima (153). PROSPER je bila kontrolirana, randomizirana studija koja je uključivala 2804 muškarca i 3000 žena u dobi od 70 do 82 godine, koje su u povijesti bolesti imali kardiovaskularne bolesti ili su postojali faktori rizika za njih. Osnovna razina kolesterola u ispitanika bila je 135-350 mg/dl. U intervencijskoj skupini ispitanici su primali 40 mg pravastatina dnevno dok su u kontrolnoj skupini ispitanici primali placebo. Pokazalo se da se tijekom ispitivanog razdoblja od 3,2 godine kod pacijenata na terapiji pravastatinom značajno povećala incidencija pojave raka *(+25%; p = 0,020*). Pad smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti kao posljedica primjene pravastatina bio je nadoknađen jednakim povećanjem smrtnosti od raka, što je rezultiralo nepromijenjenim ukupnim mortalitetom.

Beattie i suradnici u svojoj studiji su pokazali da je terapija statinima kod žena povezana s većim rizikom nastanka artroze kuka (OR 1.92, 95% CI 1.03–4.43, p = 0.045) (154). U studiji je sudjelovalo 5987 pacijentica koje su praćene tijekom razdoblja od 8 godina. Od 4933 žena koje na početku istraživanja nisu imale postavljenu dijagnozu osteoartritisa kuka, kod njih 566 se pojavio u 8. godini praćenja.

Beri i suradnici u svojoj studiji terapiju statinima kod žena povezuju sa većim rizikom puknuća tetive (155).

5.3 Učestalost propisivanja lijekova koji sa statinima stupaju u klinički značajne interakcije

U ovoj retrospektivnoj studiji promatrana je učestalost propisivanja lijekova koji sa statinima stupaju u klinički značajne interakcije značajnosti X, D i C. Promatrano je 209 parova lijekova.

Kako se stupnjevi interakcija u Lexi-compu redovito ažuriraju došlo je do promjena stupnjeva kliničke značajnosti pojedinih interakcija. Promjene u stupnju značajnosti pojedinih interakcija između 2015. i 2021. godine prikazane su u Tablici 64. Lovastatin je bio statin kod kojeg je uočen najveći broj promjena na viši stupanj kliničke značajnosti interakcija dok je daptomicin bio lijek koji sa statinima može dovesti do klinički značajne interakcije s najvećim brojem promjena na viši stupanj kliničke značajnosti interakcija.

Tablica 64. Promjene u stupnju kliničke značajnosti interakcija između 2015. i 2022. godine

		2015	2022			2015	2022			2015	2022
simvastatin	pantoprazol	C	A	**lovastatin**	**diltiazem**	**C**	**D**	atorvastatin	takrolimus	D	B
simvastatin	esomeprazol	C	A	atorvastatin	diltiazem	D	C	atorvastatin	everolimus	D	A
atorvastatin	pantoprazol	C	A	**lovastatin**	**gemfibrozil**	**D**	**X**	simvastatin	rimfapicin	D	C
atorvastatin	esomeprazol	C	A	**pravastatin**	**gemfibrozil**	**D**	**X**	fluvastatin	rimfapicin	D	C
atorvastatin	ranitidin	C	A	rosuvastatin	gemfibrozil	X	D	**simvastatin**	**daptomicin**	**A**	**X**
lovastatin	pantoprazol	C	A	**pravastatin**	**kolestiramin**	**B**	**D**	**lovastatin**	**daptomicin**	**A**	**D**
lovastatin	esomeprazol	C	A	atorvastatin	silodosin	X	A	**pravastatin**	**daptomicin**	**A**	**D**
simvastatin	linagliptin	C	B	**simvastatin**	**itrakonazol**	**C**	**X**	**rosuvastatin**	**daptomicin**	**A**	**D**
simvastatin	linagliptin + metformi	C	B	fluvastatin	itrakonazol	C	A	simvastatin	diklofenak	C	A
lovastatin	**sitagliptin**	**B**	**C**	**fluvastatin**	**flukonazol**	**C**	**D**	fluvastatin	diklofenak	C	A
atorvastatin	loperamid	C	A	**lovastatin**	**itrakonazol**	**C**	**X**	lovastatin	diklofenak	C	A
simvastatin	klopidogrel	C	B	simvastatin	azitromicin	D	C	atorvastatin	kolhicin	D	C
simvastatin	metildigoksin	C	A	**lovastatin**	**eritromicin**	**D**	**X**	fluvastatin	kolhicin	D	C
lovastatin	**amjodaron**	**C**	**D**	**lovastatin**	**klaritromicin**	**D**	**X**	fluvastatin	tizanidin	D	A
fluvastatin	amjodaron	D	A	lovastatin	azitromicin	D	C	lovastatin	fenitoin	B	D
atorvastatin	amjodaron	D	C	pravastatin	eritromicin	D	C	pravastatin	fenitoin	B	D
rosuvastatin	amjodaron	D	B	fluvastatin	eritromicin	C	A	rosuvastatin	fenitoin	B	D
lovastatin	**dronedaron**	**B**	**D**	fluvastatin	klaritromicin	C	B	fluvastatin	fenitoin	D	C
atorvastatin	**dronedaron**	**B**	**C**	atorvastatin	eritromicin	D	C	simvastatin	risperidon	B	C
lovastatin	**ranolazin**	**B**	**D**	rosuvastatin	eritromicin	C	A	atorvastatin	risperidon	C	A
atorvastatin	ranolazin	C	B	rosuvastatin	klaritromicin	C	B	simvastatin	kinin	D	C
atorvastatin	karvediol	C	A	simvastatin	takrolimus	D	B	atorvastatin	kinin	D	C
lovastatin	**amlodipin**	**B**	**C**	**lovastatin**	**ciklosporin**	**D**	**X**	atorvastatin	danazol	D	C
lovastatin	**verapamil**	**C**	**D**	lovastatin	takrolimus	D	B	atorvastatin	silodosin	X	A
rosuvastatin	verapamil	C	A	pravastatin	takrolimus	D	B				

Za vrijeme našeg istraživanja istovremena primjena silodosina i atorvastatina se smatrala kontraindiciranom terapijom (29). Smatralo se da atorvastatin kao inhibitor P-gp-a povećava serumsku koncetraciju silodosina. Međutim, danas se smatra da interakcija između ova dva lijeka ne postoji. Ipak, treba spomenuti slučaj kojeg su opisali 2020. godine Sellito i suradnici (156). Radi se o 83-godišnjem pacijentu koji je u svojoj terapiji imao slijedeće lijekove: olmesartan 10 mg na dan, nebivolol 5 mg na dan, acetilsaliclna kiselina 100 mg na dan, omeprazol 20 mg na dan, atorvastatin 20 mg na dan i silodosin 8 mg na dan. Kao nuspojava primjenjene terapije kod pacijenta se pojavio svrbež. Prvo je iz terapije izostavljena acetilsalicilna kiselina, jer je pacijent uvođenje terapije acetilsalicilne kiseline povezao sa svrbežem. Tek kad je iz terapije izostavljen silodosin, zbog sumnje na interakciju atorvastatina i silodosina, svrbež se povukao. Pacijent je prošao i farmakogenetsko spitivanje. Pronađena su dva *ABCB1* polimorfizma koja se povezuju sa smanjenom aktivnošću P-gp-a.

Za vrijeme našeg ispitivanja istovremena primjena takrolimusa sa simvastatinom, atorvastatnom, lovastatinom, pravastatinom smatrala se interakcijom D stupnja kliničke značajnosti zbog povećanja bioraspoloživosti statina. Naime, everolimus i takrolimus su inhibitori CYP3A4. Prema smjernicama Američkog kardiovaskularnog društva (engl. *American Heart Association,* AHA) iz 2016. godine istovremena terapija ciklosporina, takrolimusa, everolimusa ili sirolimusa s lovastatinom, simvastatinom i pitavastatinom potencijalno je štetna i treba je izbjegavati (157). Danas se smatra da prema kliničkim podacima, farmakokinetika statina uglavnom nije promijenjena kod njegove istodobne primjene s takrolimusom. Međutim treba napomenuti da je u Sažetku opisa svojstva lijeka za takrolimus navedena napomena o obaveznoj obavijesti liječnika ako pacijent uzima ili je nedavno uzimao statine (158).

U promatranom razdoblju broj pacijenata na istovremenoj terapiji statina sa lijekovima koji sa statinima mogu stupiti u klinički značajne interakcije je porastao 6,5 puta, što je nešto manje od ukupnog porasta potrošnje statina u istom razdoblju koji je iznosio 8,4 puta. Najveći porast je u grupi pacijenata koji su na istovremenoj terapiji statinima i lijekovima koji sa statinima mogu stupiti u klinički značajne interakcije C stupnja i iznosio je 10,3 puta. Važno je napomenuti da se u promatranom razdoblju smanjuje udio pacijenata koji su na terapiji sa statinima i lijekovima koji mogu dovesti do interakcija X stupnja kliničke značajnosti, te statinima i lijekovima koji mogu dovesti do interakcija D stupnja kliničke značajnosti. Kod oko

10% pacijenata na terapiji statinima 2002. godine istovremeno su propisani i izdani lijekovi koji dovode do X interakcija sa statinima, dok je 2015. godine takva terapija propisana i izdana kod 1% pacijenata na terapiji statinima (Tablica 25.).

U ovoj studiji je dokazano da udio pacijenata na pojedinim statinima kod kojih su moguće nuspojave zbog kliničkih značajnih interakcija je proporcionalan potrošnji tih statina.

Čak 82% pacijenata kod kojih su zabilježene X interakcije statina bili su pacijenti na terapiji simvastatinom. Kod pacijenata na statinskoj terapiji kod kojih su moguće interakcije D stupnja, 72% ih je bilo na terapiji sa simvastatinom (Tablica 26.).

Parovi lijekova koji su propisani i izdani pacijentima na statinskoj terapiji, a mogu dovesti do klinički značajnih interakcija statina prikazani su u Tablicama 17. - 22.

Makrolidni antibiotici klaritromicin i eritromicin te gemfibrozil su najpropisivaniji lijekovi koji mogu dovesti do interakcija X stupnja sa statinima, odnosno čija je primjena sa statinima kontraindicirana (Tablica 28. i 29.).

5.3.1 Makrolidni antibiotici

U ovoj studiji pokazano je da je 15,3% pacijenata na statinskoj terapiji bilo izloženo potencijalnim klinički značajnim interakcijama zbog istodobne terapije statinima i makrolidnim antibioticima. Taj broj raste proporcionalno s brojem pacijenata na terapiji statinima (Tablica 42.).

Iako se podaci iz literature obično odnose na potrošnju u pojedinim regijama ili domovima zdravlja, mogu se usporediti s podacima na nacionalnoj razini iz ovog istraživanja. Tablica 65. prikazuje usporedbu broja pacijenata na terapiji statinima i makrolidnim antibioticima u Republici Hrvatskoj s Italijom, Irskom, SAD-om, Kanadom i Velikom Britanijom.

U ovom istraživanju udjeli pacijenata na terapiji statinima koji su istovremeno na terapiji makrolidima su veći u usporedbi s rezultatima ranije jednogodišnje studije Reinera i suradnika na 882 pacijenta koji su bili na terapiji statinima. Njihovo istraživanje pokazalo je da je 8% pacijenata na terapiji statinima istovremeno na terapiji makrolidima. Budući da su podaci studije Reinera i suradnika također obuhvaćali Hrvatsku u razdoblju od 1. lipnja 2003. do 1. lipnja 2004., razlika se može pripisati znatno manjem uzorku u njihovom istraživanju (882 prema ~ 4 000 000 pacijenata), te činjenici da su podaci prikupljeni iz zdravstvenih kartona liječnika obiteljske medicine diljem Hrvatske (159).

Rezultati ovog istraživanja su također veći u odnosu na rezultate studija drugih europskih država što se možda može objasniti velikom potrošnjom azitromicina u Republici Hrvatskoj. S potrošnjom azitromicina od 1,49 DID u 2009. godini, Republika Hrvatska je zauzimala drugo mjesto iza Slovačke (160).

FDA je provela retrospektivnu analizu svih domaćih i inozemnih izvješća o rabdomiolizi povezanoj sa statinima u razdoblju između studenog 1997. i ožujka 2000. godine. U 29-mjesečnoj studiji pregledano je 871 izvješće o rabdomiolizi povezanoj s terapijom statinima te je utvrđen 601 slučaj: sa simvastatinom 215 (35,8%), atorvastatinom 73 (12,2%), pravastatinom 71 (11,8%), lovastatinom 40 (6,7%) i fluvastatinom 10 slučajeva (1,7%). Makrolidni antibiotici propisani su sa statinima u 42 slučaja. Statini su u 72% slučajeva određeni kao primarni razlog interakcija. Smrt je navedena kao ishod u 38 slučajeva. Studija je pokazala da su u usporedbi s ostalim statinima simvastatin i cerivastatin uključeni u relativno veći broj izvještaja (161). U ovom istraživanju je pokazano da je u razdoblju od 14 godina

43,2% bolesnika kojima je propisan na recept statin s makrolidom bilo na terapiji simvastatinom (Tablica 44). Na toj terapiji je bilo godišnje prosječno 18 452 pacijenta, od toga 71,3 % pacijenata na istovremenoj terapiji simvastatinom i azitromicinom koji ima najmanji potencijal za klinički značajne interakcije sa simvastatinom.

Tablica 65. Usporedba broja pacijenata na terapiji statinima i makrolidnim antibioticima u Republici Hrvatskoj s Italijom, Irskom, SAD-om, Kanadom i Velikom Britanijom

Država	*HRVATSKA Reiner i sur.(159)*	*HRVATSKA Grgurević i sur.*	*ITALIJA (162)*	*IRSKA (62)*	*S.A.D (163)*	*KANADA (164)*	*V.BRITANIJA (92)*
Broj pacijenata u studiji	*882*	*prosječno 4 261 173*	*190 124*	*7 606*	*5 637 918*	*28 705*	*364 574*
Broj pacijenata na terapiji statinima	*882*	*prosječno 306 722*	*7176*	*7 606*	*5 637 918*	*28 705*	*364 574*
Trajanje studije	*1 godina*	*14 godina*	*1 godina*	*1 godina*	*1 godina*	*3 godine i 3 mjeseca*	*1 godina i 3 mjeseca*
Udio pacijenata na statinskoj terapiji kojima je propisan makrolidni antb.	*8%*	*15,30%*	*3,20%*	*2,50%*	*17,45%*	*11,70%*	*5,76%*

Interakcija između statina i makrolida ovisi o vrsti statina i makrolida koji se koriste u terapiji. Mehanizam interakcije posljedica je inhibicije izoenzima CYP3A4 te transportera P-gp-a i OATP1B1/1B3 makrolidom što uzrokuje povećanu izloženost statinima. Eritromicin, klaritromicin i telitromicin su snažni inhibitori izoenzima CYP3A4, te stoga imaju značajan utjecaj na povećanje koncentracije CYP3A4 supstrata simvastatina, lovastatina i atorvastatina u krvi. S druge strane, simvastatin, lovastatin i atorvastatin su inhibitori P-gp-a, a mogu biti i supstrati. Klaritromicin, eritromicin, azitromicin i josamicin inhibiraju funkciju P-gp-a (165). Pokazalo se da su i eritromicin i azitromicin supstrati za P-gp. Pravastatin i fluvastatin ne pokazuju značajnu inhibiciju P-gp-a. Telitromicin i klaritromicin su snažni inhibitori OATP1B1 i OATP1B3. Jetrenu apsorpciju pravastatina i rosuvastatina kontroliraju uglavnom ovi

transporteri. Simvastatinska kiselina koja je aktivni oblik simvastatina, supstrat je OATP1B1 (166).

U ovom istraživanju pokazano je da se klaritromicin istodobno propisuje s različitim statinima u oko 25,5% slučajeva istovremenog propisivanja makrolida sa statinima, od čega oko 43% sa simvastatinom (Tablica 43. i 44.). Na toj terapiji je godišnje bilo prosječno 5 045 pacijenta. U Tablici 66. prikazan je utjecaj jakog CYP3A4 inhibitora klaritromicina na metabolizam statina koji se javlja kao posljedica interakcije tih dvaju lijekova. Ukoliko se istovremeno uzimaju statini s klaritromicinom dolazi do značajnog povećanja c_{max} i AUC za svaki statin, te zbog potencijalnog rizika od miopatije i rabdomiolize treba izbjegavati tu kombinaciju lijekova.

Farmakokinetički učinci istodobne primjene klaritromicina s pravastatinom, atorvastatinom i simvastatinom procijenjeni su u studiji na četrdeset pet zdravih muškaraca i žena. Istodobna primjena klaritromicina rezultirala je približno dvostrukim povećanjem sistemske izloženosti pravastatinu ($p<0,001$) što se može objasniti inhibicijom OATP1B1 i OATP1B3. S druge strane, istodobna primjena klaritromicina puno više je povećala AUC vrijednosti supstrata CYP3A4. AUC simvastatina i simvastatinske kiseline povećan je 10 puta, odnosno 12 puta ($p<0,001$), a vrijednosti c_{max} približno sedam do osam puta ($p<0,001$). Istovremena primjena klaritromicina s atorvastatinom povezana je s više od peterostrukim povećanjem c_{max} i četverostrukim povećanjem AUC vrijednosti atorvastatina (167).

Mnogi slučajevi iz prakse također pokazuju da postoji povećani rizik od interakcija kod istodobne primjene klaritromicina sa statinima, posebice kod simvastatina (95,168-172).

Istodobna primjena simvastatina i 500 mg eritromicina koji je CYP3A4 inhibitor dovela je do 6,2 puta povećanja površine pod krivuljom AUC simvastatina i do povećanja koncentracije simvastatinske kiseline (166,173). U ovom istraživanju prosječno je kod 0,2% bolesnika na terapiji simvastatinom bio propisan eritromicin. Na toj terapiji je godišnje bilo prosječno 253 pacijenta.

Tablica 66. Utjecaj antibiotika klaritromicina na metabolizam statina (167)

STATIN /mehanizam	PARAMETAR	SAM STATIN	STATIN-KLARITROMICIN	% PROMJENE-povećanje konc.
PRAVASTATIN 40mg /inhibicija OATP1B1/3	C_{max} - ng/ml	18	41	128%
	AUC ng/ml/h	54	114	110%
SIMVASTATIN 40mg /CYP3A4 inhibicija	C_{max} – ng/ml	7	50	609%
	AUC ng/ml/h	22	219	885%
ATORVASTATIN 40mg /CYP3A4 inhibicija	C_{max} - ng/ml	21	113	446%
	AUC ng/ml/h	102	454	343%

Azitromicin se ne metabolizira putem CYP3A4 i uglavnom se izlučuje kao nepromijenjen lijek. Također nije pokazao inhibiciju ni OATP1B1 ni OATP1B3. Smatra se slabim inhibitorom CYP3A4 i P-gp-a (174). Međutim, valja naglasiti da su Strandell i suradnici ukazali da interakcije između azitromicina i statina mogu rezultirati rabdomiolizom. Oni su analizirali podatke Suradnog centra Svjetske zdravstvene organizacije u Uppsali za međunarodno praćenje lijekova (engl. *The Uppsala Monitoring Centre WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring*) o prijavljenim slučajevima nuspojava lijekova. Ova izvješća se prosljeđuju iz nacionalnih centara iz 86 zemalja. U istraživanje je uključeno gotovo 4 milijuna slučaja nuspojava lijekova, od čega se na statine odnosilo oko 160 000 slučajeva, zatim na azitromicin 13 000 slučajeva dok su 53 slučaja prijavljena uslijed istovremene primjene statina i azitromicina. Rabdomioliza pri istodobnoj primjeni azitromicina i statina pojavila se u 23% slučajeva i to vrlo brzo nakon uvođenja terapije azitromicinom. Prijavljene doze statina bile su unutar preporučenih dnevnih doza, osim kod jednog pacijenta (97).

Slučajevi iz prakse također ukazuju na to da postoji povećani rizik od rabdomiolize kod bolesnika koji uzimaju statine istovremeno s azitromicinom (94, 175, 176).

U ovom istraživanju azitromicin se istodobno propisuje s različitim statinima u oko 73% slučajeva prilikom propisivanja makrolidnih antibiotika sa statinima (Tablica 43.). Na toj terapiji je godišnje bilo prosječno 38 690 pacijenta.

5.3.2 Fibrati

I statini i fibrati u monoterapiji povezani su s miotoksičnošću uključujući rabdomiolizu, a podaci ukazuju na to da bi rizik mogao biti znatno veći kada se ti lijekovi koriste u kombinaciji. Monoterapija fenofibratom povezana je s ozbiljnom miotoksičnošću kod približno 5,5 slučajeva na milijun recepata. Ovaj rizik je znatno niži nego kod monoterapije gemfibrozilom koji iznosi 59,6 slučajeva rabdomiolize na milijun recepata (177).

Ukoliko su pacijenti na istovremenoj terapiji simvastatinom i gemfibrozilom rizik od pojave rabdomiolize se povećava za 48 puta (102). U ovoj studiji je pokazano da se na toj terapiji prosječno godišnje nalazilo 842 pacijenata.

Slično tome, studija iz FDA baze podataka o neželjenim događajima otkrila je da fenofibrat ne donosi isti rizik kao gemfibrozil kada se koristi u kombinaciji sa statinima, prijavljujući rizik od rabdomiolize najmanje 15 puta niži s kombinacijama fenofibrat-statini nego s kombinacijama gemfibrozil-statini (178). Stoga se istovremena terapija statinima i fenofibratom smatra interakcijom C stupnja kliničke značajnosti.

Važno je napomenuti da je rizik od ozbiljne mišićne toksičnosti nekoliko puta veći kod kombinirane terapije fenofibrat-statini nego kod monoterapije (179).

Gemfibrozil utječe na farmakokinetiku i farmakodinamiku brojnih statina. Gemfibrozil ometa glukuronidaciju statina (atorvastatina, simvastatina, fluvastatina) i time smanjuje njihovo izlučivanje bubregom. Iako nije poznato da inhibira CYP3A4, gemfibrozil i njegov glukuronid inhibiraju OATP1B1, OAT3 i CYP2C8. Opažene interakcije stoga mogu biti rezultat inhibicije transportera ili enzima ili kombinacija ovih učinaka, što je prikazano u Tablici 67. S druge strane, i gemfibrozil i statini uzrokuju oštećenje mišića smanjenjem razine koenzima Q_{10} koji je bitan prijenosnik elektrona u respiratornom lancu mitohondrija, te na taj način mogu stupiti u farmakodinamičku interakciju. U ovom istraživanju na istovremenoj terapiji statinima i gemfibrozilom bilo je 2 189 pacijenata. Od tih pacijenata 35% je bilo na istovremenoj terapiji simvastatinom i gemfibrozilom. Gemfibrozil uzrokuje skoro trostruko povećanje AUC vrijednosti simvastatina, vjerojatno usporavanjem glukuronidacije s UGTA1 i UGTA3.

Uzrokovao je dvostruko povećanje AUC vrijednosti pravastatina i rosuvastatina, moguće radi utjecaja na transportne bjelančevine OATP1B1 i OAT3 (Tablica 67.).

Tablica 67. Gemfibrozil kao inhibitor transportera i enzima koji sudjeluju u metabolizmu statina *(104)*

	OATP1B1	*OAT3*	*CYP 2C8*	↑ AUC statina
Atorvastatin	+			1.2x
Cerivastatin	+		+	5.6x
Lovastatin kis	+			2.8x
Pitavastatin	+			1.5x
Pravastatin	+	+		2.0x
Rosuvastatin	+			1.9x
Simvastatin kis	+			2.9x

U svojoj studiji Schneck i suradnici su pokazali da istovremeno jednokratno davanje 80 mg rosuvastatina zdravim dragovoljcima koji su na terapiji gemfibrozilom (600 mg 2x na dan) uzrokuje 2,2 puta povećanje prosječne c_{max} i 1,9 puta povećanje prosječne AUC vrijednosti rosuvastatina (180). Istovremena primjena rosuvastatina i gemfibrozila se smatra terapijom s mogućnošću klinički značajne interakcije stupnja D, dok je kontraindicirana istodobna primjena rosuvastatina u dozi od 40 mg s fibratima (fenofibrat, gemfibrozil, bezafibrat). Gemfibrozil, fenofibrat, ostali fibrati i doze niacina koje smanjuju vrijednosti lipida (doza od 1 g/dan, ili više), povećavaju rizik od miopatije kada se uzimaju istodobno sa statinima, vjerojatno zbog njihove sposobnosti izazivanja miopatije i kad se primjenjuju samostalno (181)

Ukoliko je terapija statinima i fibratima nužna, preporučuje se manja početna doza statina i kliničko praćenje pacijenta (29).

5.3.3 Danazol

Smatra se da postoje dva mehanizma interakcija između statina i danazola, interakcija preko CYP enzima i preko transportera Pgp (182,183). Danazol je snažan inhibitor izoenzima CYP3A4 i njegova istodobna primjena sa simvastatinom, atorvastatinom i lovastatinom može

rezultirati povećanom razinom korištenog statinskog lijeka u plazmi. Danazol je i inhibitor P-gp transportera. Simvastatin, atorvastatin, fluvastatin i lovastatin su supstrati P-gp-a.

Treba naglasiti da su kod terapije danazolom zabilježeni i izravni toksični učinci na mišiće. Pacijenati na terapiji danazolom imali su povišene vrijednosti koncetracije serumske kreatin fosfokinaze obično praćene grčevima i bolovima u mišićima. Simptomi su se obično povlačili smanjenjem doze danazola (184,185). Posljedica interakcije između statina i danazola može biti rabdomioliza. Istovremena primjena simvastatina i danazola se smatra terapijom sa mogućnošću klinički značajne interakcije stupnja X, lovastatina i danazola terapija sa mogućnošću klinički značajne interakcije stupnja D, a atorvastatina i danazola terapija sa mogućnošću klinički značajne interakcije stupnja C.

Prema podacima proizvođača, doza simvastatina ne smije prelaziti 10 mg dnevno, a lovastatina 20 mg dnevno u bolesnika koji su istodobno na terapiji danazolom (106). U Tablici 68. su navedeni opisani slučajevi rabdomiolize uslijed istovremene terapije danazolom i statinima. Treba naglasiti da je u prijavljenim slučajevima rabdomiolize izazvane statinom i danazolom, doza statina premašena za 2 do 4 puta (Tablica 68.) (183). U ovom istraživanju pokazano je da je 0,08% pacijenata na istovremenoj terapiji danazolom i simvastatinom bilo na visokim dozama simvastatina u razdoblju 2005. - 2015. S druge strane, 12,42% pacijenata na istovremenoj terapiji danazolom i atorvastatinom bilo je na visokim dozama atorvastatina.

Ukoliko je potrebna istovremena terapija sa statinima i danazolom preporučuje se terapija s pravastatinom ili rosuvastatinom.

Tablica 68. Opisani slučajevi rabdomiolize uslijed istovremene terapije danazolom i statinima *(107)*

Terapija	Upotreba danazola	Razina CK	Ishod	Autori
Lovastatin 40mg Danazol 600mg Doksiciklin 200mg	ITP	31 770	Oporavak	Dallaire i Chamberland (186)
Simvastatin 40mg Danazol 600mg	Autoim. hemolitička anemija	50 060	Oporavak	Andreou i Leger (187)
Lovastatin 40mg Danazol 600mg	ITP	68 193	Oporavak	Hsieh i Chen (188)
Simvastatin 40mg Danazol 600mg	ITP	35 000	Smrt	Stanković i suradnici (107)

ITP – idiopatska trombocitopenična purpura

5.3.4 Imunosupresivi

Dislipidemija je vrlo česta kod transplantiranih pacijenata. Dokazano je da 80% pacijenata kojima je transplatiran bubreg imaju hiperlipidemiju. S druge strane 50% pacijenata kojima je transplantirano srce ima hiperlipidemiju. Prevalencija hiperkolesterolemije i hipertrigliceridemije kod pacijenata kojima su transplatirana pluća iznosi 32%, odnosno 41% (189). Važno je naglasiti da je dokazano da lijekovi poput kortikosteroida, ciklosporina, sirolimusa mogu uzrokovati povišenje razine kolesterola i triglicerida.

Iako se općenito vjeruje da takrolimus uzrokuje manje povišenje LDL kolesterola od ciklosporina, to ne mora uvijek biti slučaj, osobito kod pacijenata kojima je transplatirana jetra i kod kojih razina lipida može korelirati s razinom takrolimusa (190).

U Tablici 69. prikazana su tri potencijalna puta za interakcije između inhibitora kalcineurina i statina koje mogu uključivati interakcije preko CYP3A4, P-gp ili OATP1B1.

Terapija ciklosporinom je kontraindicirana s atorvastatinom, simvastatinom i lovastatinom. Istovremena terapija s fluvastatinom, pravastatinom i rosuvastatinom može dovesti do interakcije D stupnja kliničke značajnosti.

Takrolimus je puno slabiji inhibitor od ciklosporina. U retrospektivnoj analizi 24 transplantirana pacijenta koji su primali takrolimus i visoke doze simvastatina ili visoke doze rosuvastatina nije bilo slučajeva rabdomiolize ili hepatotoksičnosti. Samo jedan pacijent je prekinuo terapiju statinima zbog mijalgije (190).

Tablica 69. Inhibitori kalcineurina kao inhibitori transportera i enzima koji sudjeluju u metabolizmu statina ***(190)***

	ATORVASTATIN	LOVASTATIN	SIMVASTATIN	FLUVASTATIN	PRAVASTATIN	ROSUVASTATIN	CIKLOSPORIN	TAKROLIMUS	
CYP 3A4 supstrat	●	●	●				●°	o	CYP 3A4 inhibitor
PgP supstrat	●	●			●		●	●*	PgP inhibitor
OATP1B1 supstrat	●		●	●	●	●	●	o	OATP1B1 inhibitor
●°	srednji								
●*	in vitro								
o	slabi								

Druga studija na transplantiranim pacijentima koji su bili na terapiji takrolimusom i statinima poput atorvastatina, simvastatina, pravastatina ili fluvastatina nije utvrdila nikakve promjene u farmakokinetičkim parametrima takrolimusa ili bubrežnoj ili jetrenoj funkciji (191).

S druge strane, kod pacijenata koji su bili na istovremenoj terapiji ciklosporinom s atorvastatinom, lovastatinom ili simvastatinom odnosno sa statinima s najvećim rizikom za nastanak interakcije, razvijala se miopatija ili rabdomioliza (191-195). Kod pacijenata sa transplatiranim srcem liječenih statinima učestalost miopatije procjenjena je između 10% i 20% (185), dok kod pacijenata koji su bili podvrgnuti transplataciji koštane srži i liječeni su statinima, miopatija je nađena u 1% pacijenata (196). U ovom istraživanju u 82,2% slučajeva je propisivan ciklosporin, što je vidljivo iz Tablice 46.

U Tablici 70. je prikazan utjecaj ciklosporina na metabolizam statina. Istovremena primjena atorvastatina ili simvastatina s ciklosporinom može značajno povećati c_{max} i AUC statina za približno 8 puta, dok istovremena terapija rosuvastatina i ciklosporina može povećati c_{max} i AUC rosuvastatina 10 puta.

Tablica 70. Utjecaj ciklosporina na metabolizam statina ***(191-195)***

Statin	Doziranje statina	Doziranje ciklosporina	Povišenje AUC
Simvastatin	5-10mg dnevno kroz 6mjeseci		6-8X
Atorvastatin	10mg kroz 14 dana	52mg/kg/dnevno	8x
Rosuvastatin	10mg kroz 10 dana	75-200mg 2x dnevno	10x
Fluvastatin	20mg kroz 14 dana	2x dnevno stand.doza	90%
Pravastatin	40mg dnevno	5mg/kg u jednoj dozi	282%

Iako se pravastatin ne metabolizira preko CYP enzimatskog sustava, izvještaji dobiveni iz FDA su potvrdili da postoji rizik od miopatije kada se pravastatin kombinira sa ciklosporinom (197). Treba naglasiti da je u nekim slučajevima zabilježen porast bioraspoloživosti pravastatina od 5 do 23 puta u prisutnosti ciklosporina što dokazuje da ciklosporin može povisiti koncentraciju statinima putem mehanizama koji nisu ograničeni samo na inhibicija CYP3A4. Kod pacijenata koji su na terapiji ciklosporinom potrebno je započeti liječenje pravastatinom u dozi od 10 mg te se doza može povisiti na najviše 20 mg.

Kod istovremene terapije s fluvastatinom posebice dozama od 80 mg potrebno je pratiti pacijenta jer postoji velika mogućnost miopatije i rabdomiolize (198). Doza fluvastatina smije se povisiti najviše do 40 mg dnevno, podjeljeno u dvije doze. U ovom istraživanju pokazano je da je skoro 60% pacijenata na istovremenoj terapiji imunosupresivima i statinima bilo na visokim dozama statina. Od toga je 95% pacijenata bilo na terapiji visokim dozama fluvastatinom (Tablica 53).

5.3.5 Blokatori kalcijevih kanala

U ovom istraživanju pokazano je da su u razdoblju 2002.–2015. uz statine najčešće propisivani lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav. U toj skupini su najčešće propisivani blokatori kalcijevih kanala (Tablica 37.). Određeni blokatori kalcijevih kanala, poput amlodipina, diltiazema, felodipina, nikardipina, nifedipina i verapamila, u klinički relavantnoj dozi su relativno snažni inhibitori CYP3A4 (199).

Ukupno 61,9% pacijenata na istovremenoj terapiji sa statinima i blokatorima kalcijevih kanala bili su na terapiji amlodipinom (Tablica 39.).

Ukoliko je potrebna istovremena terapija amlodipinom i simvastatinom, doza simvastatina ne smije prelaziti 20 mg dnevno. Tada je potrebno laboratorijsko i kliničko praćenje znakova i simptoma rabdomiolize, npr. kreatin-fosfokinaze, bolova u mišićima. U ispitivanju 8 hipertenzivnih bolesnika s hiperlipidemijom, istodobna primjena simvastatina (5 mg dnevno tijekom 4 tjedna) i amlodipina (5 mg dnevno tijekom 4 tjedna) povećala je ukupni simvastatin (simvastatinska kiselina i svi metaboliti) za 30% (200).

U ovoj studiji pokazano je da u razdoblju 2005. – 2015. na istovremenoj terapiji simvastatinom i amlodipinom je bilo prosječno 15,88% pacijenata koji su bili na visokim dozama simvastatina (Tablica 50).

U Sažetku opisa svojstava lijeka za amlodipin je navedeno da istovremena primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovodi do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu, u odnosu na simvastatin kao monoterapiju (201).

Smatra se da je interakcija sa simvastatinom uglavnom pokrenuta inhibicijom CYP3A4 na crijevnoj razini, dok je interakcija s atorvastatinom više rezultat hepatičke inhibicije CYP3A4 (202). Za razliku od simvastatina, za atorvastatin i lovastatin ne postoji ograničenje doze u bolesnika koji su istovremeno na terapiji amlodipinom. Danas je na tržištu dostupna kombinacija tableta amlodipina/atorvastatina (Caduet®) u dozama od 5 i 10 mg amlodipina sa 10 mg atorvastatina.

Khan i suradnici su opisali slučaj rabdomiolize kod 65-godišnjaka s poviješću kronične bubrežne bolesti u trećem stadiju, kronične opstruktivne bolesti pluća, hipertenzije i benigne hiperplazije prostate. Zaprimljen je u hitnu službi s bolovima u donjem dijelu leđa, urinom

crvene boje i smanjenim mokrenjem tijekom proteklog tjedna. Pacijent je bio na istovremenoj terapiji amlodipinom i višim dozama atorvastatina više godina. Kada je terapija navedenim lijekovima ukinuta, razina povišene kreatin kinaze se smanjila (203). Ovaj prikaz slučaja ukazuje na potrebu praćenja pacijenata na terapiji statinima i amlodipinom.

Trombocitopenija izazvana lijekovima (engl. *Drug-induced thrombocytopenia, DITP*) može biti fatalna nuspojava na mnoge lijekove. Često se pogrešno dijagnosticira kao primarna imunološka trombocitopenija (ITP), pa se dijagnoza može odgoditi i pacijenti se mogu neadekvatno liječiti. Važno je naglasiti da su i amlodipin i simvastatin navedeni kao lijekovi koji mogu biti povezani s trombocitopenijom (204-209).

Istodobna primjena lerkanidipina sa simvastatinom povećala je AUC simvastatina za 56% i simvastatinske kiseline za 28%. Kako u metabolizmu lerkanidipina i simvastatina sudjeluje enzim CYP3A4, preporučuje se primjena lerkanidipina ujutro, te simvastatina navečer. U ovom istraživanju u razdoblju 2009. – 2015. na istovremenoj terapiji lerkandipinom i simvastatinom bilo je prosječno 3119 pacijenata.

U bolesnika koji su na terapiji verapamilom liječenje inhibitorima HMG-CoA reduktaze koji se metaboliziraju putem enzima CYP3A4 (simvastatin, atorvastatin ili lovastatin) trebalo bi početi najnižim mogućim dozama, a potom postepeno povećavati. Utjecaj CYP3A4 inhibitora verapamila na navedene statine prikazan je u Tablici 71. Lovastatin i atorvastatin mogu dovesti do povećanja AUC verapamila za 63%, odnosno 43% Ukoliko se primjena verapamila započinje u bolesnika koji je već na terapiji inhibitorima HMG-CoA reduktaze (npr. simvastatin, atorvastatin ili lovastatin), potrebno je razmotriti smanjenje doze statina i prilagoditi ju koncentraciji kolesterola u serumu. U ovom istraživanju dokazano je da je u razdoblju 2005. – 2015. na istovremenoj terapiji visokim dozama simvastatina i verapamila bilo prosječno 14,98% svih pacijenata na istovremenoj terapiji simvastatinom i verapamilom. Na visokim dozama atorvastatina i verapamila je bilo prosječno 1,74% svih pacijenata na istovremenoj terapiji statinima i amlodipinom.

Tablica 71. Utjecaj verapamila na promjene farmakokinetskih parametara statina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 *(127)*

	PROMJENA
Simvastatin	↑ *AUC simva 2.6 X*
	↑ *C_{max} simva 4.6 X*
Lovastatin	↑ *AUC vera 63 %*
	↑ *C_{max} vera 32 %*
	↑ *AUC i Cmax lovas*
Atorvastatin	↑ *AUC vera 43 %*
	↑ *AUC atorva*

Fluvastatin, pravastatin i rosuvastatin se ne metaboliziraju enzimom CYP3A4, te stoga postoji manja mogućnost interakcija ovih statina s verapamilom. To je potvrđeno u retrospektivnom ispitivanju na preko 32 000 pacijenata koji su primali statine i blokatore kalcijevih kanala (uključujući verapamil). Pacijenti koji su primali statine koji se metaboliziraju putem CYP3A4 imali su značajno veći rizik od akutnog oštećenja bubrega (OR 2,12 [95% CI, 1,35 do 3,35]), hiperkalemije (OR 2,94 [95% CI, 1,36 do 6,35]), akutnog infarkta miokarda (OR 1,55 [95% CI, 1,16 do 2,07]) i akutnog ishemijskog moždanog udara (OR 1,35 [95% CI, 1,08 do 1,68]) od onih koji su primili statine koji se ne metaboliziraju putem CYP3A4. Međutim, rizik od akutnog zatajenja jetre ili smrtnosti između ove dvije skupine nije dosegao statističku značajnost (210).

Rizik od miopatije i rabdomiolize je povećan pri istodobnoj primjeni diltiazema i statina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (atorvastatina, fluvastatina, i simvastatina). Mehanizam te interakcije je inhibicija CYP3A4 posredovana diltiazemom. Diltiazem može povisiti koncetraciju statina, ali statini također mogu povisiti koncetraciju diltiazema jer se i statini i diltiazem metaboliziraju putem CYP3A4. Stoga je potrebno izbjegavati ovu kombinaciju lijekova ili smanjiti doza lijekova (29).

U ovom istraživanju pokazano je da je na istovremenoj terapiji diltiazemom i simvastatinom u razdoblju 2002.–2015. bilo prosječno 412 pacijenata, od toga je 15,92% pacijenata bilo na visokim dozama statina (Tablica 31. i 49.). Istovremena terapija simvastatina i diltiazema može dovesti do rabdomiolize i hepatitisa (211,212). Ukoliko je nužna istovremena

terapija simvastatina i diltiazema potrebno je izbjegavati doze simvastatina veće od 10 mg/dan i doze diltiazema veće od 240 mg/dan. Također potrebno je pažljivo pratiti znakove toksičnosti simvastatina poput miozitisa i rabdomiolize.

U studiji na 11 pacijenata koji su bili na terapiji simvastatinom (5 mg) i diltiazemom (90 mg/dan) došlo je do dvostrukog povećanja AUC simvastatina i c_{max} u serumu (213). S druge strane, AUC i c_{max} simvastatina bili su u prosjeku 5 puta, odnosno 3,6 puta viši kada je simvastatin (20 mg) primijenjen s većom dozom diltiazema (120 mg dvaput na dan) (214).

U ovom istraživanju pokazano je da je u razdoblju 2002.–2015. na istovremenoj terapiji diltiazemom i atorvastatinom bilo prosječno 353 pacijenata, od toga 1,55% na visokim dozama statina. U Sažetku opisa svojstava lijeka za atorvastatin navedeno je da je kombinacija diltiazema (240 mg) i atorvastatina (40 mg) povezana s 51% povećanjem AUC atorvastatina (215).

Lewin i suradnici su opisali slučaj 60-godišnjeg pacijenta koji je više od godine dana bio na terapiji atorvastatinom 20 mg na dan. Tri tjedna nakon dodavanja diltiazema (180 mg dvaput na dan) razvio je rabdomiolizu. Također je došlo do pogoršanja funkcije jetre. Testovi funkcije jetre povećali su se tri puta iznad gornjih granica normale (216).

Ehelepola i suradnici 2017. godine opisali su slučaj 72 godišnjeg pacijenta koji je zbog hipertenzije i dislipidemije bio na terapiji metoprololom i atorvastatinom. Tjedan dana kasnije nakon što je liječnik zamijenio metoprolol diltiazemom kod pacijenta je došlo do iznenadne slabosti u obje noge i nemogućnosti hodanja, oslabljenog pamćenja i zbunjenosti, te abnormalnog ponašanja tijekom tri dana. Razina kreatin-kinaze u serumu bila je više od 18 puta veća od normale. Nakon temeljne obrade pacijenta, otkriveno je da boluje od hipotireoze (217). Stoga kod pacijenata koji boluju od hipotireoze treba biti vrlo oprezan kod terapije statinima i diltiazemom.

Ako je potrebna istovremena primjena lovastatina i diltiazema treba izbjegavati doze lovastatina veće od 20 mg/dan. Također treba pažljivo pratiti znakove toksičnosti statina. U ovom istraživanju pokazano je da je u razdoblju 2002. - 2015. na istovremenoj terapiji diltiazemom i lovastatinom bilo prosječno 9 pacijenata, od toga ni jedan na visokim dozama.

Dokazano je da su AUC i c_{max} lovastatina u prosjeku 3,6 puta, odnosno 4,3 puta veći kod zdravih dobrovoljaca koji su bili na istovremenoj terapiji lovastatinom 20 mg dnevno i

dlitiazemom 120 mg dva puta dnevno. S druge strane, istovremeno davanje pravastatina i diltiazema nije imalo značajnog utjecaja na farmakokinetiku antilipemika (218).

5.3.6 Antiaritmici

Amiodaron se metabolizira u aktivne metabolite putem CYP3A4 i CYP2C8. Amiodaron i dva njegova N-dealkilirana metabolita (N,N didesetilamiodaron i N-monodesetilamiodaron) imaju glavnu ulogu u interakcijama kako sa statinima, tako i s drugim lijekovima. U ovoj studiji u razdoblju 2005. – 2015. na istovremenoj terapiji statinima i amiodaronom bilo je prosječno godišnje 10 369 pacijenata.

Amiodaron i N,N didesetilamiodaron su inhibitori CYP2D6. N,N-didesetilamiodaron je jak inhibitor CYP3A4, dok je N-monodesetilamiodaron srednje jak inhibitor CYP3A4. Inhibicija CYP3A4 je glavni mehanizam interakcije između amiodarona i statina koji se metaboliziraju tim putem. N,N didesetilamiodaron je također odgovoran za interakcije lijekova koje nastaju kao posljedica inhibicije ili CYP1A2 ili CYP2C9. Amiodaron je također inhibitor P-gp-a (219).

U ovom istraživanju pokazano je da je prosječno 37,5% pacijenata na amiodaronu bilo na istovremenoj terapiji statinima. Na terapiji amiodaronom u razdoblju 2005. – 2015. bilo je prosječno 24 059 pacijenata. Od toga je 42,15% pacijenata bilo na terapiji simvastatinom (Tablica 37.). Istraživanje na zdravim dobrovoljcima pokazalo je da se AUC simvastatina 40 mg nakon trodnevne terapije s 400 mg amiodarona dnevno, povećala 73%, a c_{max} za 100%. Postoji niz slučajeva iz prakse kod kojih je došlo do pojave toksičnosti simvastatina nakon uvođenja terapije amiodaronom (miopatija, miozitis, rabdomioliza ili akutno zatajenje bubrega) (220,221). Kod pacijenata koji su bili na terapiji amiodaronom prilikom uvođenja simvastatina došlo je do mišićnih nuspojava simvastatina (100).

Rizik nuspojava kod pacijenata na istovremenoj terapiji amiodaronom i simvastatinom se povećava s dozom simvastatina. Preporučeno je da doza simvastatina ne bude veća od 20 mg ukoliko pacijent treba biti na terapiji amiodaronom. U ovoj studiji pokazano je da u razdoblju

2005. - 2015. na istovremenoj terapiji visokim dozama simvastatina i amiodaronu bilo 15,52% pacijenata od svih pacijenata na istovremenoj terapiji simvastatinom i amiodaronom.

U studiji SEARCH od 12 064 pacijenata koji su imali infarkt miokarda prijavljeno je 8 slučajeva miopatije i 7 slučajeva rabdomiolize kod pacijenata koji su bili na terapiji simvastatinom u dozi od 80 mg u kombinaciji s amiodaronom. Pacijenti koji su bili na terapiji sa simvastatinom 20 mg nisu prijavili niti jedan slučaj mišićne nuspojave (222).

Lovastatin je kao i simvastatin pro-lijek. On se metabolizira putem enzimatskog sustava CYP3A4. Stoga amiodaron može povisiti koncentraciju lovastatina te se preporuča razmotriti drugu terapiju (interakcija stupnja kliničke značajnosti D). Maksimalna doza lovastatina koja se preporučuje pri istovremenoj terapiji amiodaronom je 40 mg dnevno. Na istovremenoj terapiji lovastatinom i amiodaronom u razdoblju 2005. - 2011. bilo je 45 pacijenata.

U ovoj studiji najveći udio pacijenata na istovremenoj terapiji statinima i amiodaronom bio je na terapiji atorvastatinom (Tablica 40.). Na toj terapiji bilo je prosječno 42,37% pacijenata. Cowley i suradnici su opisali 55-godišnjeg pacijenta kojem je u terapiju uveden atorvastatin 80 mg dnevno i nakon tjedan dana amiodaron u dozi od 400 mg tri puta dnevno. Šest dana kasnije započeta je terapija visokim dozama ciprofloksacina (750 mg dva puta dnevno). Tri dana nakon ove trostruke terapije, a devet dana nakon početka terapije atorvastatinom i amiodaronom došlo je do pojave tamnog urina, povišenih vrijednosti CK i mioglobina u mokraći, te do pojave bubrežne disfunkcije (223). Mehanizam ove interakcije vjerojatno je inhibicija CYP3A4 amiodaronom.

Iako se smatra da istovremena terapija amiodaronom i rosuvastatinom ne predstavlja klinički značajnu interakciju (stupanj B), treba napomenuti da je N,N didesetilamiodaron inhibitor CYP2C9 enzima, te na taj način teoretski može smanjiti metabolizam rosuvastatina. Merz i Fuller su opisali slučaj pacijentice stare 73 godine koja je bila na terapiji gemfibrozilom. Nakon uvođenja rosuvastatina u terapiju došlo je do značajnog porasta tranaminaza. AST se povećao s 14 na 51 jedinicu/L, a ALT se povećao s 13 na 91 jedinicu/L. Kada je gemfibrozil ukinut, AST i ALT smanjeni su na 30 jedinica/L, odnosno 58 jedinica/L. Nakon zamjene aortne valvule u terapiju je uveden amiodaron od 200 mg dnevno. Dva tjedna kasnije AST se povećao na 192 jedinice/L, a AST na 336 jedinica/L. Dva mjeseca nakon prekida terapije s rosuvastatinom, AST i ALT su se smanjili na 38 odnosno 59 jedinica/L. To se može objasniti činjenicom da je N,N didesetilamiodaron inhibitor CYP2C9 enzima, te na taj način može smanjiti metabolizam rosuvastatina (224). U ovoj studiji pokazano je da je 2014. i 2015. godine

četvrtina pacijenata kojima je propisana terapija statinima i amiodaronom bila na terapiji rosuvastatinom (Tablica 40.).

Kako se dronedaron prvenstveno metabolizira pomoću CYP3A4, inhibitori i induktori CYP3A4 mogu ući u interakciju s dronedaronom. Dronedaron je umjereno snažan inhibitor CYP3A4, slab inhibitor CYP2D6 i snažan inhibitor P-gp-a. Stoga, može ući u interakciju s lijekovima koji su supstrati P-gp-a, CYP3A4 ili CYP2D6. Također se pokazalo da dronedaron i/ili njegovi metaboliti in vitro inhibiraju transportne proteine iz porodice organskog anionskog transportera (OAT), organskog anionskog transportnog polipeptida (OATP) i organskog kationskog transportera (OCT). Dronedaron nema značajnog potencijala za inhibiciju CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ni CYP2B6 (74)

Dronedaron je odobren 2009. godine od strane FDA za kliničku upotrebu za atrijsku fibrilaciju, ali u Hrvatskoj na toj terapiji imamo pacijente tek od 2014. godine. Na terapiji dronedaronom u razdoblju 2014. – 2015. bilo je prosječno godišnje 63 pacijenta, od toga 19% na istovremenoj terapiji statinima.

Nakon stavljanja lijeka na tržište, prijavljeni su slučajevi abnormalnih testova jetrene funkcije i hepatocelularnih oštećenja jetre u bolesnika koji su uzimali dronedaron. U dva slučaja akutnog zatajenja jetre, koje je bilo povezano s primjenom dronedarona, bila je neophodna transplantacija jetre. Oštećenja jetre su nastupila četiri i pol, odnosno šest mjeseci nakon uvođenja dronedarona u terapiju. Stoga prije početka liječenja dronedaronom treba napraviti testove jetrene funkcije, ponoviti ih jednom mjesečno tijekom 6 mjeseci, u 9. i 12. mjesecu, te periodički nakon toga (225). Povišenje serumskih aminotransferaza utvrđeno je kod 0,5-2% pacijenata na terapiji statinima, a do tog porasta najčešće dolazi u prva tri mjeseca terapije (226). Prema nekim istraživanjima incidencija je nešto veća kod primjene atorvastatina i simvastatina nego kod primjene ostalih statina (227). Rizik se dodatno povećava kod pacijenata koji uz statine i istodobno koriste dronedaron.

Prosječan broj pacijenata na istovremenoj terapiji simvastatinom i dronedaronom u razdoblju 2014.-2015. iznosio je 13 pacijenata od toga 20,83% na visokim dozama simvastatina. Istovremena terapija dronedarona sa simvastatinom može dovesti do četverostrukog povećanja AUC simvastatina i dvostrukog povećanja AUC simvastatinske kiseline. Stoga se preporučuje maksimalna doza simvastatina od 10 mg na dan. Mehanizam interakcije se može objasniti time da je dronedaron umjereni inhibitor CYP3A4 i inhibitor P-

gp-a čiji je simvastatin supstrat. Istraživanje Chalsanija i Björnssona je pokazalo da istovremena primjena tih dvaju lijekova može uzrokovati hepatoksičnost (228).

Dronedaron je povećao AUC i c_{max} atorvastatina u dnevnoj dozi 40 mg za približno 75%. Smatra se da dozu atorvastatina nije potrebno smanjivati, ali je potrebno nadzirati pacijenta kako ne bi došlo do nuspojava atorvastatina. Mehanizam ove interakcije je posljedica inhibicije enzima CYP3A4 posredovane dronedaronom.

Ukoliko je potrebna istovremena terapija dronedaronom i lovastatinom, doza lovastatina ne smije prijeći 20 mg dnevno. U tom slučaju je potrebno nadzirati pacijenta kako ne bi došlo do nuspojava lovastatina (npr. miozitis, rabdomioliza). Mehanizam ove interakcije je također posljedica inhibicije enzima CYP3A4 posredovane dronedaronom. Kod pacijenata na istovremenoj terapiji dronedaronom 400 mg dva puta dnevno i rosuvastatinom 10 mg jednom dnevno, AUC vrijednost rosuvastatina se povećala 1,4 puta. Kako se samo 10% rosuvastatina metabolizira preko jetre, smatra se da dronedaron i njegovi metaboliti inhibiraju polipeptid OATP1B1, transporter koji je važan u jetrenom unosu i klirensu rosuvastatina (229).

U žena je izloženost dronedaronu i njegovu N-debutil metabolitu u prosjeku 1,3 do 1,9 puta veća nego u muškaraca. U ovom istraživanju udio žena od ukupnog broja pacijenata na terapiji statinima i dronedaronom je iznosio 23%.

Važno je naglasiti da pacijente koji su na terapiji statinima i amiodaronom ili statinima i dronedaronom treba pojačano pratiti ne samo zbog mogućih nuspojava statina zbog interakcija već zbog nuspojava amiodarona i dronedarona (Tablica 72.).

Iako je relativno rijetka, plućna toksičnost odgovorna je za većinu smrti povezanih s terapijom amiodaronom. Simptomi su vrlo nespecifični poput subakutnog kašlja i dispneje. Ostale nuspojave mogu uključivati disfunkciju štitnjače, kožne promjene (plavkasto-sivu boju kože i fotosenzibilnost) i gastro-intestinalne nuspojave (mučnina, zatvor, anoreksija). Učinci na središnji živčani sustav su promjenjivi, ali mogu uključivati tremor, ataksiju, parestezije, perifernu neuropatiju i poremećaje spavanja. Kao i s drugim antiaritmičkim lijekovima, mogu se dogoditi promjene u srčanoj provodljivosti s tim da su bradikardija i atrioventrikularni blok najčešći. U Tablici 72. se nalaze preporuke praćenja pacijenata na istovremenoj terapiji statinima i amiodaronu ili dronedaronu.

Tablica 72. Preporuka praćenja pacijenata na istovremenoj terapiji statinima i amiodaronu ili dronedaronu

Parametar koji se prati	*Učestalost*
Testovi funkcije jetre	*Prilikom uvođenja terapije i svakih šest mjeseci*
Radiografija prsnog koša	*Prilikom uvođenja terapije i svakih godinu dana*
Ispitivanja plućne funkcije (uključujući difuzijski kapacitet ugljičnog monoksida [DLCO]	*Prilikom uvođenja terapije, prema potrebi na temelju simptoma ili na temelju nalaza RTG pluća*
Testovi funkcije štitnjače	*Prilikom uvođenja terapije i svakih šest mjeseci*
Oftalmološki pregled	*Prilikom uvođenja terapije, prema potrebi na temelju simptoma*
EKG	*Prilikom uvođenja terapije i svakih godinu dana*
Sistematski pregled	*Svakih godinu dana*

Propisivanje statina s nekim lijekovima iz skupine koji djeluju na kardiovaskularni sustav i usporedba sa studijama u drugim državama prikazana je u Tablici 73. Ovo istraživanje pokazalo je da se amiodaron i verapamil češće propisuju uz statinsku terapiju pacijentima u Hrvatskoj nego u drugim zemljama. To može biti rezultat toga što je ovo istraživanje pratilo pacijente kroz puno duže vremensko razdoblje nego druge studije, te zbog toga što je praćena cjelokupna populaciju pacijenata na statinskoj terapiji.

Tablica 73. Usporedba broja pacijenata na terapiji statinima i lijekovima koji djeluju na kardiovaskularni sustav u Republici Hrvatskoj s Irskom, Norveškom, Australijom i SAD-om.

Država	Irska (62)	Norveška (230)	Australija (231)	SAD (232)	Hrvatska
Broj pacijenata na statinskoj terapiji	7 606	272 342 324 267	1 045	5 637 918	prosječno 306 722
Trajanje studije	1 godina	2 godine	1 godina	1 godina	14 godina
statini - gemfibrozil		nije registriran	0,70%	0,35%	0,89%
statini - amiodaron		0,50% 0,55%	0,70%		3,50%
statini - diltiazem	11%	1,40% 1,08%	4,30%		0,32%
statini - verapamil	1,70%	1,70% 1,50%	3,00%	2,60%	5,20%

5.3.7 Pripravci za liječenje peptičkog ulkusa i GERB-a

U ovoj studiji je pokazano da su IPP-ovi istovremeno propisani kod prosječno četvrtine pacijenata na statinskoj terapiji (Tablica 37.). Prema programu Lexi-comp u promatranom

razdoblju, istovremeno propisivanje određenih statina i IPP-ova označeno je kao interakcija C stupnja kliničke značajnosti. Iako se danas smatra da istovremeno propisivanje IPP-ova i statina ne dovodi do kliničkih značajnih interakcija, ipak je potrebno pratiti pacijente posebice one koji u terapiji imaju više lijekova. Sipe i suradnici opisali su slučaj rabdomiolize kod 51-godišnjeg pacijenta koji je duže od godine dana bio na terapiji atorvastatinom 10 mg dnevno. Simptomi su počeli nedugo nakon početka primjene esomeprazola, a pojačani su nakon uvođenja klaritromicina u terapiju. Nakon 6 tjedana istodobne terapije esomeprazolom 20 mg dnevno i klaritromicinom u dozi 500 mg triput na dan došlo je do blokade srca trećeg stupnja. Autori smatraju da je došlo do smanjenja izlučivanja atorvastatina inhibicijom P-gp-a esomeprazolom, što je dovelo do povećanja koncetracije atorvastatina i njegove interakcije sa klaritromicinom (233). U ovom istraživanju prosječno 5587 pacijenata na godišnjoj razini je bilo na istovremenoj terapiji atorvastatinom i esomeprazolom.

Istraživanje Barkasa i suradnika su pokazali da su ispitanici koji su primali statin i inhibitore protonske pumpe imali veće smanjenje LDL-C za 6,4% u usporedbi s onima koji su uzimali samo statin (potpuno prilagođeni p=0,005) što se može objasniti većom koncetracijom statina (234). U ovom istraživanju prosječno 78 488 pacijenata je imalo propisanu navedenu terapiju.

Interakcija ranitidina i atorvastatina se također javlja preko P-gp-a. Atorvastatin može povećati serumsku koncentraciju ranitidina, a time i njegov učinak (235). Na toj terapiji je u Hrvatskoj u razdoblju 2005. - 2015. prosječno bilo 20 860 pacijenata.

5.4. Doprinos istraživanja

U Republici Hrvatskoj ne postoje podatci na državnoj razini o izloženosti pacijenata potencijalnim klinički značajnim interakcijama lijekova u propisanoj terapiji. Ovo je prvo nacionalno istraživanje koje pokazuje izloženost svih pacijenata u Republici Hrvatskoj na terapiji statinima potencijalnim interakcijama statina sa drugim lijekovima u propisanoj farmakoterapiji kroz duže vremensko razdoblje od 14 godina.

Ovo istraživanje je pokazalo značajnu pojavnost potencijalno klinički značajnih interakcija statina u izdanoj terapiji. Ukupno 71,3% pacijenata na statinima je imalo barem jednu potencijalnu klinički značajnu interakciju statina u propisanoj farmakoterapiji.

Utvrđene su liste najučestalijih klinički značajnih interakcija statina prema stupnjevima kliničke značajnosti koje trebaju predstavljati minimalan kriterij zdravstvene zaštite u pogledu interakcija i sigurnosti pacijenta. Ovi podaci nam ukazuju na mogućnosti optimizacije farmakoterapije i povećanja sigurnosti pacijenata. Na primjer, u Tablici 74 su prikazani najučestalije propisivani lijekovi koji sa statinima stupaju u interakcije ozbiljnijeg stupnja kliničke značajnosti koji zahtjeva promjenu terapije (X i D stupnja). U interakcijama najvećeg stupnja kliničke značajnosti (X i D) su najčešće bile uključene podskupine lijekova Pripravci koji djeluju na srce, Blokatori kalcijevih kanala i Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu zabilježene kod čak 32,7% svih pacijenata na statinskoj terapiji. Prema rezultatima ove studije, rizik od ozbiljnih nuspojava lijekova mogao bi se značajno smanjiti ukoliko bi se ispravno pristupilo upravljanju ovih interakcija i pažljivijem propisivanju ovih skupina lijekova. Ovo istraživanje nam je omogućilo ključan preduvjet za adekvatno planiranje upravljanja interakcijama lijekova.

Tablica 74. Najučestalije propisivani lijekovi koji sa statinima stupaju u interakcije ozbiljnijeg stupnja kliničke značajnosti koji zahtjeva promjenu terapije (X i D stupnja)

C01	**Pripravci koji djeluju na srce**	
C01A	**Srčani glikozidi**	
C01AA	**Glikozidi digitalisa**	metildigoksin
C01B	**Antiaritmici skupine I i III**	
C01BD	**Antiaritmici skupine III**	amiodaron, dronedaron
C08	**Blokatori Ca kanala**	
C08C	**Selektivni blokatori Ca kanala s prim. vaskularnim učinkom**	
C08CA	**Derivati dihidropiridina**	amlodipin, lerkandipin
C08D	**Selektivni blokatori Ca kanala s direktnim djelovanjem na srce**	
C08DA	**Derivati fenilalkilamina**	verapamil, verapamil + trandolapril
C08DB	**Derivati benzotiazepina**	diltiazem
J01	**Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu**	
J01F	**Makrolidi, linkozamidi i streptogramini**	
J01FA	**Makrolidi**	azitromicin, eritromicin, klaritromicin

Također, ovo istraživanje nam je pokazalo važnost redovitog praćenja terapije pacijenata i interakcija lijekova. Redovita istraživanja vezana za pojavnost interakcija važna su kako bi se obuhvatili novi lijekovi i propisivačke smjernice. Za vrijeme ovog istraživanja registrirani su novi lijekovi (poput rosuvastatina) i donesene su nove smjernice što je zahtjevalo promjenu propisivačkih navika liječnika. Istraživanje ukazuje na važnost donošenja propisivačkih preporuka prilagođenih i nacionalnim specifičnostima vezanih za farmakoterapiju i regulative, kako bi se poboljšala farmakoterapija i smanjili neželjeni farmakoterapijski ishodi.

Rezultati ovog istraživanja mogu poslužiti kao koncept za razvoj nacionalnog registra interakcija lijekova. Njime bi se osiguralo redovito praćenje interakcija lijekova u propisanoj terapiji, olakšala prevencija i upravljanje interakcijama lijekova.

Ovo istraživanje je prvo istraživanje u Republici Hrvatskoj koje je pratilo potrošnju statina i učestalost potencijalno klinički značajnih interakcija statina prema dobi i spolu i dozama statina. Istraživanje je pokazalo da su pacijenti na terapiji statinima uglavnom starije životne dobi i da je najveći porast broja pacijenata zabilježen u skupini pacijenata starijih od 65 godina na visokim dozama statina koji predstavljaju skupinu pacijenata najosjetljivijih na nuspojave lijeka. Više od 60% pacijenata na terapiji statinima je ženskog spola koje su također

podložnije nuspojavama lijekova. Dakle, rezultati istraživanja su ukazali na važnosti praćenja ovih skupina pacijenta koji su najpodložniji neželjenim učincima lijekova.

5.5. Ograničenje istraživanja

Ovo istraživanje nije utvrđivalo jesu li pacijenti zaista koristili izdanu farmakoterapiju koja je propisana od strane liječnika.

Zbog nemogućnosti daljnjeg ekstrahiranja podataka nisu utvrđivane MKB dijagnoze pacijenta, broj lijekova po pacijentu, broj interakcija po pacijentu, broj pacijenata bez klinički značajnih interakcija, te dupliciranje terapije.

6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja o praćenju potrošnje statina unutar četrnaest godina tj. od 2002. godine do 2015. godine moguće je zaključiti sljedeće:

- Ovo je prvo nacionalno istraživanje koje je pratilo potrošnju statina u svih pacijenta u Republici Hrvatskoj koji su na terapiji statinima prema dobi, spolu i dozama statina.
- Potrošnja statina u Republici Hrvatskoj značajno raste. U razdoblju 2002. - 2015. potrošnja je porasla 8,4 puta.
- Simvastatin je bio najzastupljeniji hipolipemik u razdoblju 2002. - 2007. Atorvastatin je bio najzastupljeniji hipolipemik u razdoblju 2008. - 2015.
- Udio pacijenata ženskog spola na terapiji statinima iznosio je 62,6%.
- U razdoblju 2005. - 2015. zabilježen je sve veći trend potrošnje visokih doza statina u bolesnika starijih od 65 godina. Broj pacijenata starijih od 65 godina na visokim dozama statina rastao je mnogo brže od opće skupine korisnika statina, što dodatno povećava rizik od neželjenih štetnih učinaka statina. Rezultati ukazuju na važnost praćenja pacijenata starije životne dobi na visokim dozama statina.
- Ovo je prvo nacionalno istraživanje koje pokazuje izloženost svih pacijenata u Republici Hrvatskoj na terapiji statinima potencijalnim interakcijama statina sa drugim lijekovima u propisanoj farmakoterapiji kroz duže vremensko razdoblje od 14 godina.
- Istovremeno propisivanje statina i lijekova koji sa statinima ulaze u klinički značajne interakcije je u porastu, proporcionalno potrošnji statina. U razdoblju 2002. -2015. broj pacijenata kod kojih su zabilježene potencijalne klinički značajne interakcija statina porastao je 6,5 puta.
- Udio pacijenata kod kojih su zabilježene klinički značajne interakcije statina C stupnja raste dok udio pacijenata kod kojih su zabilježene klinički značajne interakcije statina X i D stupnja opada.
- Od svih pacijenata kod kojih su zabilježene X interakcije statina, njih 82% je bilo na terapiji simvastatinom. Od pacijenata kod kojih su zabilježene D interakcije statina, njih 72% je bilo na terapiji sa simvastatinom.
- Makrolidni antibiotici (klaritromicin i eritromicin) i gemfibrozil su najpropisivaniji lijekovi koji u kombinaciji sa statinima mogu dovesti do klinički značajnih interakcija X stupnja.

- Uz statine najčešće su bili propisivani lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav (skupina C ATK klasifikacije lijekova). Unutar C skupine najčešće su bili propisivani blokatori kalcijevih kanala.
- Rezultati ovog istraživanja mogu poslužiti kao koncept za razvoj nacionalnog registra interakcija lijekova.
- Utvrđene liste najučestalijih klinički značajnih interakcija nam ukazuju na mogućnosti optimizacije farmakoterapije i povećanja sigurnosti pacijenata.

7. POPIS LITERATURE

1. Zodda D, Giammona R, Schifilliti S. Treatment Strategy for Dyslipidemia in Cardiovascular Disease Prevention: Focus on Old and New Drugs. Pharmacy (Basel) 2018;6(1):10.
2. Ezad S, Cheema H, Collins N. Statin-induced rhabdomyolysis: a complication of a commonly overlooked drug interaction. Oxf Med Case Reports 2018;2018(3):omx104.
3. Das SK, Ghosh S, Sharma A. Late onset rhabdomyolysis developing secondary to atorvastatin therapy in a coronary artery disease patient. Med J DY Patil Univ 2015;8:244-6.
4. Jamal SM, Eisenberg MJ, Christopoulos S. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. Am Heart J 2004;147(6):956–65.
5. Antons KA, Williams CD, Baker SK, Phillips PS. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. Am J Med. 2006;119(5):400–409.
6. Dalugama C, Pathirage M, Kularatne SAM. Delayed presentation of severe rhabdomyolysis leading to acute kidney injury following atorvastatin-gemfibrozil combination therapy: a case report. J Med Case Rep 2018;12:143.
7. Mendes P, Robles PG, Mathur S. Statin-induced rhabdomyolysis: a comprehensive review of case reports. Physiother Can 2014;66(2):124-32.
8. Wu HY, Chiang CW, Li L. Text mining for drug-drug interaction. Methods Mol Biol 2014;1159:47-75.
9. Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug–drug interactions in the elderly: a review. Am J Geriatr Pharmacother 2011; 9:364–77.
10. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2001;2(5):205-7.
11. Bačić Vrca V, Božikov V. Klinička farmacija i terapija. Školska knjiga, 2004: 23-30.
12. Wilkinson EM, Ilhan ZE, Herbst-Kralovetz MM. Microbiota-drug interactions: Impact on metabolism and efficacy of therapeutics. Maturitas 2018; 53-63.
13. Ayrton A, Morgan P. Role of transport proteins in drug absorption, distribution and excretion. Xenobiotica. 2001;31(8-9):469-97.
14. Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ, Backman JT. Drug interactions with oral antidiabetic agents: pharmacokinetic mechanisms and clinical implications. Trends Pharmacol Sci 2012;33:312-22.
15. Weiss J, Kerpen CJ, Lindenmaier H, Dorman SM, Haefeli WE. Interaction of antiepileptic drugs with human P-glycoprotein in vitro. J Pharmacol Exp Ther 2003; 307:262-7.
16. Weiss J, Dormann SM, Martin-Facklam M, Kerpen CJ, Ketabi-Kiyanvash N, Haefeli WE. Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants. J Pharmacol Exp Ther 2003;305(1):197-204.
17. Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. Clin Liver Dis 2017 Feb;21(1):1-20.
18. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. J Pharmacol Exp Ther 1994;270(1):414-23.

19. Perri D, Ito S, Rowsell V, Shear NH. The kidney--the body's playground for drugs: an overview of renal drug handling with selected clinical correlates. Can J Clin Pharmacol 2003 Spring;10(1):17-23.
20. Palleria C, Di Paolo A, Giofrè C, Caglioti C, Leuzzi G, Siniscalchi A et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction and their implication in clinical management. J Res Med Sci 2013 Jul;18(7):601-10.
21. Fowler S, Zhang H. In vitro evaluation of reversible and irreversible cytochrome P450 inhibition: current status on methodologies and their utility for predicting drug-drug interactions. AAPS J 2008 Jun;10(2):410-24.
22. Yadav J, Paragas E, Korzekwa K, Nagar S. Time-dependent enzyme inactivation: Numerical analyses of in vitro data and prediction of drug-drug interactions. Pharmacol Ther 2020 Feb;206:107449.
23. Glassman PA, Simon B, Belperio P, Lanto A. Improving recognition of drug interactions: Benefits and barriers to using automated drug alerts. Med Care 2002;40:1161-71.
24. Halkin H, Katzir I, Kurman I, Jan J, Malkin BB. Preventing drug interactions by online prescription screening in community pharmacies and medical practices. Clin Pharmacol Ther 2001;69:260-5.
25. Sancar M, Kaşik A, Okuyan B, Batuhan S, Izzettin FV. Determination of Potential Drug-Drug Interactions Using Various Software Programs in a Community Pharmacy Setting. Turk J Pharm Sci 2019 Mar;16(1):14-19.
26. Olvey EL, Clauschee S, Malone DC. Comparison of Critical Drug-Drug Interaction Listings: The Department of Veterans Affairs Medical System and Standard Reference Compendia. Clin Pharmacol Ther 2010;87:48–51.
27. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. J Res Pharm Pract 2016;5(4):257–63.
28. Muhič N, Mrhar A, Brvar M. Comparative analysis of three drug-drug interaction screening systems against probable clinically relevant drug-drug interactions: a prospective cohort study. Eur J Clin Pharmacol 2017 Jul;73(7):875-82.
29. https://online.lexi.com/
30. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. Fundam Clin Pharmacol 2005;19(1):117-25.
31. Lipitor-Sažetak opisa svojstava lijeka. Preuzeto s https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lipitor-article-30-referral-annex-iii_en.pdf
32. Wood WG, Eckert GP, Igbavboa U, Müller WE. Statins and neuroprotection: a prescription to move the field forward. Ann N Y Acad Sci 2010;1199:69-76.
33. Garcia MJ, Reinoso RF, Sanchez-Navarro A, Prous JR. Clinical pharmacology of statins. Meth Find Exp Clin Pharmacol 2003;25:455-79.
34. Subramanian R, Fang X, Prueksaritanont T. Structural characterization of in vivo rat glutathione adducts and a hydroxylated metabolite of simvastatin hydroxy acid. Drug Metab Dispos 2006;30:225–30.

35. Cid-Conde L, López-Castro J. Pharmacokinetic Aspects of Statins. In: Abukabda A, Suciu M, Andor M. Cardiovascular Risk Factors in Pathology. Preuzeto s: https://www.intechopen.com/chapters/71581 (pristupljeno 19. studenog 2021.)
36. Testa B, Kraemer S. The biochemistry of drug metabolism. An introduction. Part 2. Redox reactions and their enzymes. Chem Biodivers. 2007.
37. Pasha MK, Muzeeb S, Basha SJ, Shashikumar D, Mullangi R, Srinivas NR. Analysis of five HMG-CoA reductase inhibitors-- atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin and simvastatin: pharmacological, pharmacokinetic and analytical overview and development of a new method for use in pharmaceutical formulations analysis and in vitro metabolism studies. Biomed Chromatogr 2006;20(3):282-293.
38. Xiao Q, Zhou Y, Lauschke VM. Ethnogeographic and inter-individual variability of human ABC transporters. Hum Genet 2020;139(5):623-46.
39. Hediger MA, Clémençon B, Burrier RE, Bruford EA. The ABCs of membrane transporters in health and disease (SLC series): introduction. Mol Aspects Med 2013;34:95-107.
40. Romaine SP, Bailey KM, Hall AS, Balmforth AJ. The influence of SLCO1B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. Pharmacogenomics J 2010;10(1):1-11.
41. Lu B, Sun L, Seraydarian M, Hoffmann TJ, Medina MW, Risch N et al. Effect of SLCO1B1 T521C on Statin-Related Myotoxicity With Use of Lovastatin and Atorvastatin. Clin Pharmacol Ther 2021;110(3):733-40.
42. Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, Johnson MR. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research. Pharmacogenomics J 2007 Jun;7(3):154-79.
43. Finch A, Pillans P. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions. Aust Prescr 2014;37:137-9.
44. Glaeser H. Importance of P-glycoprotein for drug-drug interactions. Handb Exp Pharmacol 2011;201:285-97.
45. Knauer MJ, Urquhart BL, Meyer zu Schwabedissen HE, Schwarz UI, Lemke CJ, Leake BF et al. Human skeletal muscle drug transporters determine local exposure and toxicity of statins. Circ Res 2010;106:297-306.
46. Yang Y, Li P, Zhang Z, Wang Z, Liu L, Liu X. Prediction of Cyclosporin-Mediated Drug Interaction Using Physiologically Based Pharmacokinetic Model Characterizing Interplay of Drug Transporters and Enzymes. Int J Mol Sci 2020; Sep 24;21(19):7023.
47. Hirano M, Maeda K, Matsushima S, Nozaki Y,Kusuhara H, Sugiyama Y. Involvement of BCRP (ABCG2) in the biliary excretion of pitavastatin. Mol Pharmacol 2005;68:800–7.
48. Schirris TJ, Ritschel T, Bilos A, Smeitink JA, Russel FG. Statin Lactonization by Uridine 5'-Diphospho-glucuronosyltransferases (UGTs). Mol Pharm 2015 Nov 2;12(11):4048-55.
49. Cruciani G, Vianello R, Zamora I. Prediction of site of metabolism in humans: case studies of cytochromes P450 2C9, 2D6 and 3A4. In B. Testa, S. Kraemer, H. Wunderli-Allenspach, and G. Folkers (eds.), Pharmacokinetic Profiling in Drug Research: Biological, Physicochemical and Computational Strategies, Wiley-VHCA, Zürich, 2005:367–379. 6–983.

50. Mikolašević I, Orlić L, Mavrinac V, Štimac D, Ostojić D, Rački V et al. Sigurnost dugotrajne primjene inhibitora protonske pumpe. Medicina fluminensis 2016;52:148-56.
51. Shirasaka Y, Sager JE, Lutz JD, Davis C, Isoherranen N. Inhibition of CYP2C19 and CYP3A4 by omeprazole metabolites and their contribution to drug-drug interactions. Drug Metab Dispos 2013;41(7):1414-24.
52. Graefe-Mody U, Retlich S, Friedrich C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of linagliptin. Clin Pharmacokinet 2012;1-51(7):411-27.
53. Khan MW, Kurian S, Bishnoi R. Acute-onset rhabdomyolysis secondary to sitagliptin and atorvastatin interaction. Int J Gen Med 2016;9:103-6.
54. Patel C, Thompson C, Copley-Harris M, Hattab Y. Sitagliptin and Simvastatin Interaction Causing Rhabdomyolysis and AKI. Case Rep Med 2019; 2601537.
55. Khan MW, Kurian S, Bishnoi R. Acute-onset rhabdomyolysis secondary to sitagliptin and atorvastatin interaction. Int J Gen Med 2016;9:103-106.
56. Bhome R, Penn H. Rhabdomyolysis precipitated by a sitagliptin-atorvastatin drug interaction. Diabet Med 2012;29(5):693-694.
57. DiGregorio RV, Pasikhova Y. Rhabdomyolysis caused by a potential sitagliptin-lovastatin interaction. Pharmacother 2009;29(3):352-6.
58. Kao DP, Kohrt HE, Kugler J. Renal failure and rhabdomyolysis associated with sitagliptin and simvastatin use. Diabet Med. 2008;25(10):1229-30.
59. Mistry GC, Bergman AJ, Zheng W, Hreniuk D, Zinny MA, Gottesdiener KM et al. Sitagliptin, an dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, does not alter the pharmacokinetics of the sulphonylurea, glyburide, in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2008;66(1):36-42.
60. Labat V, Arnaud M, Miremont-Salamé G, Salvo F, Bégaud B, Pariente A. Risk of myopathy associated with DPP-4 inhibitors in combination with statins: a disproportionality analysis using data from the WHO and French spontaneous reporting databases. Diabetes Care 2017;40(3):27–9.
61. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. Circulation. 2004;109:50–7.
62. Heerey A, Barry M, Ryan M, Kelly A. The potential for drug interactions with statin therapy in Ireland. Ir J Med Sci 2000;169:176-9.
63. Shaik AN, Bohnert T, Williams DA, Gan LL, LeDuc BW. Mechanism of Drug-Drug Interactions Between Warfarin and Statins. J Pharm Sci 2016;105(6):1976-86.
64. Trenk D, Hochholzer W. Genetics of platelet inhibitor treatment. Br J Clin Pharmacol 2013;77:642–53.
65. Bhindi R, Ormerod O, Newton J, Banning AP, Testa L. Interaction between statins and clopidogrel: is there anything clinically relevant? QJM 2008;101(12):915-25.
66. Tafreshi MJ, Zagnoni LG, Gentry EJ. Combination of clopidogrel and statins: a hypothetical interaction or therapeutic dilemma? Pharmacother 2006;26(3):388-94.
67. Knežević A. Liječenje kroničnoga zatajivanja srca s posebnim osvrtom na nove lijekove. Medix. 2014;20:126–32.
68. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American

college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62(16):147-239.
69. Stankovic I, Vlahovic-Stipac A, Putnikovic B, Cvetkovic Z, Neskovic AN. Concomitant administration of simvastatin and danazol associated with fatal rhabdomyolysis. Clin Ther 2010;32(5):909-14.
70. Ohyama K, Nakajima M, Suzuki M, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T. Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: prediction of in vivo drug interactions. Br J Clin Pharmacol 2000;49(3):244-53.
71. Ohyama K, Nakajima M, Suzuki M, Shimada N, Yamazaki H, Yokoi T. Inhibitory effects of amiodarone and its N-deethylated metabolite on human cytochrome P450 activities: prediction of in vivo drug interactions. Br J Clin Pharmacol 2000;49(3):244-53.
72. Ellingson S, Self TH. Beware of potential drug interactions with coadministered statins and amiodarone. Consultant 2018;58(5):165.
73. Denisov IG, Baylon JL, Grinkova YV, Tajkhorshid E, Sligar SG. Drug-Drug Interactions between Atorvastatin and Dronedarone Mediated by Monomeric CYP3A4. Biochemistry 2018;57(5):805-16.
74. MULTAQ 400 mg -Sažetak opisa svojstava lijeka. Preuzeto s https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/multaq-epar-public-assessment-report_en.pdf
75. Zocor (simvastatin) [prescribing information]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., Inc. September 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/019766s078lbl.pdf
76. Ranexa (ranolazine) [prescribing information]. Foster City, CA: Gilead Sciences, Inc.; January 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021526s029lbl.pdf
77. Yan MM, Wu SS, Ying YQ, Lu N, Zhong MK. Safety assessment of concurrent statin treatment and evaluation of drug interactions in China. SAGE Open Med 2018;6:2050312118798278.
78. Jhajra S, Ramesh Varkhede N, Suresh Ahire D, Vidyasagar Naik B, Prasad B, Paliwal J i sur (2012). Extrahepatic drug-metabolizing enzymes and their significance. In Encyclopedia of Drug Metabolism andInteractions; Lyubimov, A.V., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2012; 1–99.
79. Badiu R, Bucsa C, Mogosan C, Dumitrascu D. Statin drug-drug interactions in a Romanian community pharmacy. Clujul Med 2016;89(2):273-8.
80. Stafylas PC, Sarafidis PA. Carvedilol in hypertension treatment. Vasc Health Risk Manag 2008;4(1):23-30.
81. Kreutz RP, Flockhart DA. Amlodipine--not a significant contributor to clopidogrel non-response? Heart 2013;99(7):437-9.
82. Methaneethorn J, Chamnansua M, Kaewdang N, Lohitnavy M. A pharmacokinetic drug-drug interaction model of simvastatin and verapamil in humans. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc 2014;2014:5711-14.
83. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, Clase CM, Deo R, Herzog CA. Conference Participants, Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney

Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Eu Heart J 2018;39(24):2314-25.
84. Wang YC, Hsieh TC, Chou CL, Wu JL, Fang TC. Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study. Medicine (Baltimore) 2016;95(2):2487.
85. Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, Mu L, Subramanian R, Lin JH. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. Drug Metab Dispos 2002;30(11):1280-7.
86. Noé J, Portmann R, Brun ME, Funk C. Substrate-dependent drug-drug interactions between gemfibrozil, fluvastatin and other organic anion-transporting peptide (OATP) substrates on OATP1B1, OATP2B1, and OATP1B3. Drug Metab Dispos 2007;35(8):1308-14.
87. Tornio A, Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Role of gemfibrozil as an inhibitor of CYP2C8 and membrane transporters. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2017;13(1):83-95.
88. Ahamed E, Bissett D. Rhabdomyolysis in prostate cancer--caution in prescribing cyproterone acetate with statins. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2004;16(8):528-9.
89. Madan S, Mehra MR. Rhabdomyolysis with the combined use of danazol and rosuvastatin in left ventricular assist devices. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):498-500.
90. Shetty V, Chowta MN, Chowta KN, Shenoy A, Kamath A, Kamath P. Evaluation of Potential Drug-Drug Interactions with Medications Prescribed to Geriatric Patients in a Tertiary Care Hospital. J Aging Res 2018;2018:5728957.
91. Liu A, Giroux L. A Suspected Case of Silodosin-Induced Erythroderma. Drug Saf Case Rep;2(1):1.
92. Bakhai A, Rigney U, Hollis S, Emmas C. Co-administration of statins with cytochrome P450 3A4 inhibitors in a UK primary care population. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012;21:485-93.
93. Rowan CG, Brunelli SM, Munson J, Flory J, Reese PP, Hennessy S et al. Clinical importance of the drug interaction between statins and CYP3A4 inhibitors: a retrospective cohort study in The Health Improvement Network. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012;21(5):494-506.
94. Alreja G, Inayatullah S, Goel, S, Braden G. Rhabdomyolysis caused by an unusual interaction between azithromycin and simvastatin. J Cardiovasc Dis Res 2012;3(4):319–22.
95. Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. Ann Pharmacother 2001;35(1):26–31.
96. Molden E, Andersson KS. Simvastatin-associated rhabdomyolysis after coadministration of macrolide antibiotics in two patients. Pharmacother 2007;27(4):603–7.
97. Strandell J, Bate A, Hägg S, Edwards IR. Rhabdomyolysis a result of Azithromycin and statins: an unrecognized interaction. Brit J Clin Pharmacol 2009;68:427-34.
98. Kishimoto E, Ota L, Solomon C. Daptomycin and Incidence of Elevated Creatinine Phosphokinase (CPK) Levels: A Case Report and Case Series Review. Hawaii J Med Public Health 2013;72(8 Suppl 3):42.

99. Franz CC, Bruggisser M, Krahenbuhl S, Ratz Bravo AE. Rhabdomyolysis associated with atorvastatin combined with amiodarone and fluconazole. Praxis 2011;100: 273–84.
100. Ricaurte B, Guirguis A, Taylor HC, Zabriskie D. Simvastatin-amiodarone interaction resulting in rhabdomyolysis, azotemia, and possible hepatotoxicity. Ann Pharmacother 2006;40:753–57.
101. Hsiao SH, Chang HJ, Hsieh TH, Kao SM, Yeh PY, Wu TJ. Rhabdomyolysis caused by the moderate CYP3A4 inhibitor fluconazole in a patient on stable atorvastatin therapy: a case report and literature review. J Clin Pharm Ther 2016;575–78.
102. Gupta A, Unadkat JD, Mao Q. Interactions of azole antifungal agents with the human breast cancer resistance protein (BCRP). J Pharm Sci 2007;96:3226–35.
103. Tapaninen T, Backman JT, Kurkinen KJ, Neuvonen PJ, Niemi M. Itraconazole, a P-glycoprotein and CYP3A4 inhibitor, markedly raises the plasma concentrations and enhances the renin-inhibiting effect of aliskiren. J Clin Pharmacol 2011;51(3):359–67.
104. Lempers VJ, van den Heuvel JJ, Russel FG, Aarnoutse RE, Burger DM, Brüggemann RJ et al. Inhibitory potential of antifungal drugs on ATP-Binding Cassette transporters P-Glycoprotein, MRP1 to MRP5, BCRP, and BSEP. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:3372-79.
105. Lennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. Clin Pharmacokinet 2003;42:1141–60.
106. Chen J, Raymond K. Roles of rifampicin in drug-drug interactions: underlying molecular mechanisms involving the nuclear pregnane X receptor. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2006;5:3.
107. Chastain DB, Stover KR, Riche DM. Evidence-based review of statin use in patients with HIV on antiretroviral therapy. J Clin Transl Endocrinol 2017;8:6-14.
108. Gerber JG, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ, Vega JM, Yang A, Alston BL et al. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin and pravastatin. Results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;39(6):307-12.
109. Terrazzino S, Quaglia M, Stratta P, Canonico PL, Genazzani AA. The effect of CYP3A5 6986A>G and ABCB1 3435C>T on tacrolimus dose-adjusted trough levels and acute rejection rates in renal transplant patients. Pharmacogenet Genomics 2012;22(8):642–5.
110. Vanhove T, Annaert P, Kuypers DRJ. Clinical determinants of calcineurin inhibitor disposition: A mechanistic review. Drug Metab Rev 2016;48(1):88-112.
111. Gupta A, Dai Y, Vethanayagam RR, Hebert MF, Thummel KE, Unadkat JD, Ross DD, Mao Q. Cyclosporin A, tacrolimus and sirolimus are potent inhibitors of the human breast cancer resistance protein (ABCG2) and reverse resistance to mitoxantrone and topotecan. Cancer Chemother Pharmacol 2006;58(3):374-83.
112. Goard CA, Mather RG, Vinepal B, Clendening JW, Martirosyan A, Boutros PC et al. Differential interactions between statins and P-glycoprotein: implications for exploiting statins as anticancer agents. Int J Cancer 2010;127(12):2936-48.
113. Logue JM, Kiani B, Bitting RL. Pazopanib and Statin-Induced Rhabdomyolysis. Case Rep Oncol 2017;10(3):954-57.

114. Tufan A, Dede DS, Cavus S, Altintas ND, Iskit AB, Topeli A. Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and atorvastatin. Ann Pharmacother. 2006;40(7-8):1466-9.
115. D. Liuzzi, G. Masi, C. Dell'Aquila, G. Palagano, L.P. Cotogni, G. Rinaldi. Rhabdomyolysis and acute neuromyopathy associated with the combined use of statin and colchicine: A case report and a review of the literature. Clin Neurophysiol 2019 130(1):10-15.
116. Božina N, Ganoci L, Simičević L, Gvozdanović K, Domjanović IK, Fistrek Prlić M et al. Drug-drug-gene interactions as mediators of adverse drug reactions to diclofenac and statins: a case report and literature review. Arh Hig Rada Toksikol 2021;72(3):114-28.
117. Bašić S., Marković I, Sporiš D, Šušak – Sporiš I, Čolak Romić Z, Županić S. Antiepileptici i njihove interakcije. Medicus 2019;28:13-22
118. Matheny CJ, Lamb WL, Brouwer KLR, Pollack GM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic implications of P-glycoprotein modulation. Pharmacother 2001;21:778–96.
119. Meltzer HY, Cola PA, Parsa M. Marked elevations of serum creatine kinase activity associated with antipsychotic drug treatment. Neuropsychopharmac 1996;15(4):395–405.
120. Laoutidis ZG, Kioulos KT. Antipsychotic-induced elevation of creatine kinase: a systematic review of the literature and recommendations for the clinical practice. Psychopharmacology 2014;231:4255–70.
121. Patier JL, Ferrere F, Moreno-Cobo MA, Echaniz A. Rabdomiólisis producida por la asociación de sinvastatina y risperidona [Rhabdomyolysis caused by the association of simvastatin and risperidone. Med Clin (Barc) 2007;129(11):439.
122. Webber MA, Mahmud W, Lightfoot JD, Shekhar A. Rhabdomyolysis and compartment syndrome with coadministration of risperidone and simvastatin. J Psychopharmacol 2004;18(3):432-4.
123. Mc Donnell CG, Harte S, O'Driscoll J, O'Loughlin C, Van Pelt FN, Shorten GD. The effects of concurrent atorvastatin therapy on the pharmacokinetics of intravenous midazolam. Anaesthesia. 2003;58(9):899-904.
124. Qualaquin (quinine) [prescribing information]. Cranbury, NJ: Sun Pharmaceutical Industries Inc; June 2019 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021799s024lbl.pdf
125. Barrons R. Evaluation of personal digital assistant software for drug interactions. Am J Health Syst Pharm 2004;61:380-5.
126. Lunde PK, Baksaas I. Epidemiology of drug utilization-basic concepts and methodology. Acta Med Scand Suppl 1988;721:7-11.
127. Vojvodić Ž, Štimac D. Trends in Statin Consumption and Cardiovascular Mortality in Croatia 2004–2012. Coll Antropol 2014;38-2:73–78.
128. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW et al. AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. Endocr Pract 2012;18:1-78.

129. The EURO-MED-STAT project: Expenditure/utilization indicators. https://ec.europa.eu/health/ph_projects/2001/monitoring/fp_monitoring_2001_exs_12_en.pdf
130. De Abajo FJ, Madurga M, Montero D, Adin J, Palop R. Trends in the supply and use of lipid-lowering drugs in Spain, 1983 through 1991.Therapie 1993;48(2):145–9.
131. Cooke C,Nissen L, Sketris I, Tett S. Quantifying the use of statin antilipemic drugs: Comparisons and contrasts between Nova Scotia, Canada and Queensland, Australia. Clin Ther 2005;27(4):497-508.
132. EudraVigilance- European database of suspected adverse drug reaction reports www.adrreports.eu/en/search_subst.html. Pristupljeno 31.05.2018.
133. Bjornsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. J Hepatol 2012;56(2):374–80.
134. Mirošević Skvrce N, Božina N, Macolić Šarinić V, Tomić S. Nuspojave inhibitora 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A reduktaze. Lije Vje 2010;132:277-82.
135. Hartz I, Sakshaug S, Furu K, Engeland A, Eggen AE, Njřlstad I i et al. Aspects of statin prescribing in Norwegian counties with high, average and low statin consumption – an individual-level prescription database study. BMC Clin Pharmacol 2007;7:7-14.
136. Ray KK, Kastelein JJ, Boekholdt SM et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. Eur Heart J 2014;35(15):960-8.
137. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis 2019;290:140-205.
138. Garcıa-Gil M, Blanch J,Comas-Cufı M, Daunis-i-Estadella J, Bolıbar B, Martı R et al. Patterns of statin use and cholesterol goal attainment in a high-risk cardiovascular population: A retrospective study of primary care electronic medical records. J of Clin Lipidol 2015;10(1):134-42.
139. Ofori-Asenso R, Ilomäki J, Zomer E, Curtis AJ, Zoungas S, Libela D. 10-Year Trend in Statin Use Among Older Adults in Australia: an Analysis Using National Pharmacy Claims Data Cardiovascular Drugs and Therapy Cardiovascular Drugs and Therapy. Cardiovasc Drugs Ther 2018;32(3):265-272.
140. Gadzhanova S, Roughead E, Ilomäki J. Use of Statins in an Australian Elderly Population. Int J Clin Cardiol 2014;1(2).
141. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735–42.
142. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. BMJ. 2013;346:2610.
143. Alberton M, Wu P, Druyts E, Briel M, Mills EJ. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis. QJM 2012;105(2):145–57.

144. Hsue PY, Bittner VA, Betteridge J, Fayyad R, Laskey R, Wenger NK, Waters DD. Impact of female sex on lipid lowering, clinical outcomes and adverse effects in atorvastatin trials. Am J Cardiol 2015;115(4):447-53.
145. Pavanello C, Mombelli G. Considering gender in prescribing statins: What do physicians need to know? Clinical Lipidol 2015;10:499–512.
146. Le A, Huang KJ, Cirrincione LR. Regulation of drug-metabolizing enzymes by sex-related hormones: clinical implications for transgender medicine. Trends Pharmacol Sci 2022 Jul;43(7):582-92.
147. Sillesen H, Amarenco P, Hennericimg, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke. Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. Stroke 2008;39:3297-3302.
148. Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, White HL. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2012;172:1180-2.
149. Golomb BA. Statins and activity: proceed with caution. JAMA Intern Med. 2014;174:1270-2.
150. Sinzinger H, Wolfram R, Peskar BA. Muscular side effects of statins. J Cardiovasc Pharmacol 2002;40:163-71.
151. Schech S, Graham D, Staffa J, Andrade SE, La Grenade L, Burgess M et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007;16:352–8.
152. Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R, Olendzki BC, Sepavich DM, Wactawski-Wende J et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. Arch Intern Med 2012;172(2):144-52.
153. Wild SH, Byrne CD. Statin use in postmenopausal women is associated with an increased risk of incident diabetes mellitus. Evid Based Med 2012 Dec;17(6):192-3.
154. Beattie MS, Lane NE, Jung YY, Nevitt MD. Association of statin use and development and progression of hip osteoarthritis in elderly women. J Rheumatol 2005;32(1):106–10.
155. Beri A, Dwamena FC, Dwamena BA. Association between statin therapy and tendon rupture: a case–control study. J Cardiovasc Pharmacol 2009;53(5):401–4.
156. Sellitto CC, Corbi V, Manzo G, Ambrosio V, Gatani A, Filippelli A. Persistent itching associated to silodosin in an elderly patient: Implications for drug-drug interactions and Pharmacogenetics. Pharmacologyonline 2020;3:407-11.
157. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, et al. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation 2016;134(21):468-95.
158. Tacforius - Sažetak opisa svojstava lijeka. Preuzeto s https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tacforius-epar-product-information_hr.pdf
159. Reiner Ž, Galić M, Hanževački M, Tedechi-Reiner E. Concomitant use of statins and CYP450 inhibitors in Croatia. Liječ Vjesn 2005;127;65-68.

160. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C et al. On behalf of the ESAC Project Group European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe(1997–2009). J Antimicrob Chemother 2011; 66, 240-4
161. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. Ann Pharmacother 2002;36(2):288-95.
162. Piacentini N, Trifiró G, Tari M, Moretti S, Arcoraci V; UVEC group. Statin-macrolide interaction risk: a population-based study throughout a general practice database. Eur J Clin Pharmacol 2005 Sep;61(8):615-20.
163. Stang P, Morris L, Kempf J. The coprescription of contraindicated drugs with statins: continuing potential for increased risk of adverse events. Am J Ther 2007;14:30-40.
164. Einarson TR, Metge CJ, Iskedjian M, Mukherjee J. An examination of the effect of cytochrome P450 drug interactions of hydroxymethylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors on health care utilization: A Canadian population-based study. Clin Ther 2002; 24: 2126–36.
165. Pinto AG, Wang YH, Chalasani N, Skaar T, Kolwankar D, Gorski J et al. Inhibition of human intestinal wall metabolism by macrolide antibiotics: effect of clarithromycin on cytochrome P450 3A4/5 activity and expression. Clin Pharmacol Ther 2005;77(3):178–88.
166. Abu Mellal A, Hussain N, Said AS. The clinical significance of statins-macrolides interaction: comprehensive review of in vivo studies, case reports, and population studies. Ther Clin Risk Manag 2019;15:921-36.
167. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. Am J Cardiol 2004;94(9):1140-6.
168. Kahri AJ, Valkonen MM, Vuoristo MK, Pentikäinen PJ. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of simvastatin and clarithromycin. Ann Pharmacother 2004;38(4):719.
169. Wagner J, Suessmair C, Pfister HW. Rhabdomyolysis caused by co-medication with simvastatin and clarithromycin. J Neurol 2009;256(7):1182–83.
170. Hill FJ, McCloskey SJ, Sheerin N. From a fish tank injury to hospital haemodialysis: the serious consequences of drug interactions. BMJ Case Rep 2015.
171. Mesgarpour B, Gouya G, Herkner H, Reichardt B, Wolzt M. A population-based analysis of the risk of drug interaction between clarithromycin and statins for hospitalisation or death. Lipids Health Dis 2015;14:131.
172. Hougaard Christensen MM, Bruun Haastrup M, Øhlenschlaeger T, Esbech P, Arnspang Pedersen S et al. Interaction potential between clarithromycin and individual statins-A systematic review. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2020;126(4):307-17.
173. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. Clin Pharmacol Ther 1998;64:177–82.
174. Westphal J. Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: An update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. British J of Clin Pharmacol 2021; 50. 285 - 95.

175. Grunden JW and Fisher KA. Lovastatin-induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin. Ann Pharmacother 1997;859–63.
176. Skrabal MZ, Stading JA, Cannella CA, Monaghan MS. Two cases of rhabdomyolysis associated with high-dose simvastatin. Am J Health Syst Pharm 2003;60:578–81.
177. Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH. Risk of adverse events with fibrates. Am J Cardiol 2004;94:935-38.
178. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. Am J Cardiol 2005;95:120-2.
179. Davidson MH, Armani A, McKenney JM i sur. Safety considerations with fibrate therapy. Am J Cardiol. 2007;99:3-18.
180. Schneck DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, Mitchell PD, Wang Y, Martin PD, Lasseter KC, Brown CD, Windass AS, Raza A. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. Clin Pharmacol Ther 2004;75(5):455-63.
181. Rosuvastatin 40mg JGL – Sažetak opisa svojstva lijeka. Preuzeto s https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Rosuvastatin-JGL-SPC_3.pdf
182. Holtzman CW, Wiggins BS, Spinler SA. Role of P-glycoprotein in statin drug interactions. Pharmacother 2006;26:1601–7.
183. Stankovic I, Vlahovic-Stipac A, Putnikovic B, Cvetkovic Z, Neskovic AN. Concomitant administration of simvastatin and danazol associated with fatal rhabdomyolysis. Clin Ther 2010;32(5):909-14.
184. Spaulding WB. Myalgia and elevated creatine phosphokinase with Danazol in hereditary angioedema. Ann Intern Med 1979 May;90(5):854.
185. Maurer M, Magerl M, Aygören-Pürsün E, Bork K, Farkas H, Longhurst H et al. Attenuated androgen discontinuation in patients with hereditary angioedema: a commented case series. Allergy Asthma Clin Immunol 2022;18(1):4.
186. Dallaire M, Chamberland M. Severe rhabdomyolysis in a patient receiving lovastatin, danazol, and doxycycline. CMAJ. 1994;150:1991–4.
187. Andreou ER, Ledger S. Potential drug interaction between simvastatin and danazol causing rhabdomyolysis. Can J Clin Pharmacol 2003;10:172–4.
188. Hsieh CY, Chen CH. Rhabdomyolysis and pancreatitis associated with coadministration of danazol 600 mg/d and lovastatin 40 mg/d. Clin Ther 2008;30:1330–5.
189. Hricik DE. Hyperlipidemia in renal transplant recipients. Graft. 2000;3:177–84.
190. Li HY, Li B, Wei YG, Yan LN, Wen TF, Zhao JC i sur. Higher tacrolimus blood concentration is related to hyperlipidemia in living donor liver transplantation recipients. Dig Dis Sci 2012;57:204–9.
191. Heeney SA, Tjugum SL, Corkish ME, Hollis IB. Safety and tolerability of high-intensity statin therapy in heart-transplant patients receiving immunosuppression with tacrolimus. Clin Transplant 2019;33(1):13454.
192. Kataskiori PF, Papapetrou EP, Goumenos DS, Nikiforidis GC, Flordellis CS. Tacrolimus and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors: An interaction study in CYP3A5 non-expressors, renal transplant patients. Indian J Pharmacol. 2011;43(4):385-8.

193. Tong J, Laport G, Lowsky R. Rhabdomyolysis after concomitant use of cyclosporine and simvastatin in a patient transplanted for multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2005;36:739–740.
194. Lasocki A, Vote B, Fassett R, Zamir E. Simvastatin-induced rhabdomyolysis following cyclosporine treatment for uveitis. Ocul Immunol Inflamm. 2007;15(4):345-6.
195. Vives S, Batlle M, Montané E, Ribera JM. Rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda secundaria a la interacción de simvastatina, ciclosporina A y risperidona en un paciente receptor de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos [Rhabdomyolysis and renal failure secondary to interaction between simvastatin, ciclosporin A and risperidone in an allogeneic stem cell transplantation patient]. Med Clin (Barc) 2008;131(17):676.
196. Blaser BW, Kim HT, Alyea EP 3rd, Ho VT, Cutler C, Armand P et al. Hyperlipidemia and statin use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18(4):575-83.
197. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. Circulation 2004;109(23 Suppl. 1): 50–57.
198. Macolić-Šarinić V, Mirošević N, Lovrek M, Krnić D, Janković I, Tomić S. Evidence of clinically significant cyclosporine - fluvastatine interaction // Abstracts of the 8th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics ; u: Basic & clinical pharmacology & toxicology 101 (2007) (S1) ; Poster presentation : Pharmacovigilance ; P 169 Amsterdam, 2007;115-115.
199. Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Li C, Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. Ther Drug Monit 2007;29:687–710.
200. Nishio S, Watanabe H, Kosuge K, Uchida S, Hayashi H, Ohashi K. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Hypertens Res 2005;28(3):223-7.
201. Amlodipin PharmaS – Sažetak opisa svojstva lijeka Preuzeto s https://www.pharmas-group.com/wp-content/uploads/2021/04/Amlodipin-PharmaS.pdf
202. Zhou YT, Yu LS, Zeng S, Huang YW, Xu HM, Zhou Q. Pharmacokinetic drug-drug interactions between 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers and statins: factors determining interaction strength and relevant clinical risk management. Ther Clin Risk Manag 2014;10:17-26.
203. Khan S, Khan I, Novak M, Regmi A, Difilippo W. The Concomitant Use of Atorvastatin and Amlodipine Leading to Rhabdomyolysis. Cureus. 2018;10(1):2020.
204. Usalan C, Erdem Y, Arici M, Altun B. Severe thrombocytopenia associated with amlodipine treatment. Ann Pharmacother 1999;33:1126–7.
205. Garbe E, Meyer O, Andersohn F, Aslan T, Kiesewetter H, Salama A. Amlodipine induced immune thrombocytopenia. Vox Sang 2004;86:75–6.
206. Possamai G, Bovo P, Santonastaso M. Thrombocytopenic purpura during therapy with simvastatin. Haematologica 1992;77:357–8.
207. Yamada T, Shinohara K, Katsuki K. Severe thrombocytopenia caused by simvastatin in which thrombocyte recovery was initiated after severe bacterial infection. Clin Drug Investig 1998;16:172–4.

208. Groneberg DA, Barkhuizen A, Jeha T. Simvastatin-induced thrombocytopenia. Am J Hematol 2001;67:277.
209. Ames PR. Simvastatin-induced thrombocytopaenia: a further case and a brief on its clinical relevance. Ann Hematol 2008;87:773–4.
210. Wang YC, Hsieh TC, Chou CL, Wu JL, Fang TC. Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study. Medicine (Baltimore) 2016;95(2):2487.
211. Kanathur N, Mathaimg, Byrd RP Jr, Fields CL, Roy TM. Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rhabdomyolysis and hepatitis. Tenn Med 2001;94(9):339-41.
212. Peces R, Pobes A. Rhabdomyolysis associated with concurrent use of simvastatin and diltiazem. Nephron 2001;89(1):117-8.
213. Watanabe H, Kosuge K, Nishio S, Yamada H, Uchida S, Satoh H et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between simvastatin and diltiazem in patients with hypercholesterolemia and hypertension. Life Sci 2004;76(3):281-92.
214. Mousa O, Brater DC, Sunblad KJ, Hall SD. The interaction of diltiazem with simvastatin. Clin Pharmacol Ther 2000;67(3):267-74.
215. Lipitor-Sažetak opisa svojstava lijeka Preuzeto s https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lipitor-article-30-referral-annex-iii_en.pdf
216. Lewin JJ, 3rd, Nappi JM, Taylor MH. Rhabdomyolysis with Concurrent Atorvastatin and Diltiazem. Ann Pharmacother 2002, 36:1546-9.
217. Ehelepola N, Sathkumara S, Bandara HG, Kalupahana K. Atorvastatin-diltiazem combination induced rhabdomyolysis leading to diagnosis of hypothyroidism. Case Rep Med 2017;2017:8383251.
218. Azie NE, Brater DC, Becker PA, Jones DR, Hall SD. The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. Clin Pharmacol Ther 1998;64(4):369-77.
219. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. J Am Coll Cardiol 2013;61(25):2495-502.
220. Schmidt GA, Hoehns JD, Purcell JL, Friedman RL, Elhawi Y. Severe rhabdomyolysis and acute renal failure secondary to concomitant use of simvastatin, amiodarone, and atazanavir. J Am Board Fam Med 2007;20(4):411-16.
221. Marot A, Morelle J, Chouinard VA, Jadoul M, Lambert M, Demoulin N. Concomitant use of simvastatin and amiodarone resulting in severe rhabdomyolysis: a case report and review of the literature. Acta Clin Belg. 2011;66(2):134-6.
222. Armitage J, Bowman L, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, Haynes R et al. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet 2010;376:1658–69.
223. Cowley E, Omar MA. Suspected Drug-Induced Rhabdomyolysis From the Combination of Atorvastatin, Amiodarone, and Ciprofloxacin. Ann Pharmacother 2021;55(3):415-6.
224. Merz T, Fuller SH. Elevated serum transaminase levels resulting from concomitant use of rosuvastatin and amiodarone. Am J Health Syst Pharm 2007;64(17):1818-21.

225. https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Novi-podaci-o-sigurnoj-primjeni-lijekova/2011/Pismo-lijecnicima-o-novim-podacima-vezanim-uz-sigurnost-primjene-lijeka-Multaq-dronedaron/485
226. Mach F, Ray KK, Wiklund O et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. Eur Heart J 2018;39(27):2526-39.
227. Clarke AT, Johnson PC, Hall GC, Ford I, Mills PR. High Dose Atorvastatin Associated with Increased Risk of Significant Hepatotoxicity in Comparison to Simvastatin in UK GPRD Cohort. PLoS One. 2016;11(3):0151587.
228. Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. Gastroenterology. 2010;138:2246-59.
229. Kellick KA, Bottorff M, Toth PP. The National Lipid Association's Safety Task Force. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. J Clin Lipidol 2014;8(3):30-46.
230. Devold HM, Molden E, Skurtveit S, Furu K. Co-medication of statins and CYP3A4 inhibitors before and after introduction of new reimbursement policy. Br J Clin Pharmacol 2009 Feb;67(2):234-41.
231. Kerr KP, Mate KE, Magin PJ, Marley J, Stocks NP, Disler P, Pond CD. The prevalence of co-prescription of clinically relevant CYP enzyme inhibitor and substrate drugs in community-dwelling elderly Australians. J Clin Pharm Ther 2014 Aug;39(4):383-9.
232. Stang P, Morris L, Kempf J. The coprescription of contraindicated drugs with statins: continuing potential for increased risk of adverse events. Am J Ther 2007;14:30-40.
233. Sipe BE, Jones RJ, Bokhart GH. Rhabdomyolysis Causing AV Blockade Due to Possible Atorvastatin, Esomeprazole, and Clarithromycin Interaction," Ann Pharmacother 2003;37(6):808-11.
234. Barkas F, Elisaf M, Rizos CV, Klouras E, Kostapanos MS, Liberopoulos E. Proton pump inhibitors and statins: a possible interaction that favors low-density lipoprotein cholesterol reduction? Hippokratia 2015;19(4):332-7.
235. Leslie EM, Deeley RG, Cole SP. Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. Toxicol Appl Pharmacol 2005;204(3):216-37.

8. KRATICE

ABC transporter (engl. *Adenosine triphosphate-Binding Cassette*) - integralni membranski proteini koji omogućavaju prijenos različitih supstrata kroz membranu, a energiju za taj proces dobivaju hidrolizom ATP-a

ABCG2 ATP (engl. *ATP-binding cassette transporter G2*) - prijenosnik G2 BCRP-a membranskog proteina čija je funkcija prijenos supstrata iz stanice, a ovisan je o energiji ATP-a.

ALT (engl. *Alanine transaminase*) alanin-transaminaza

AST (engl. *Aspartate aminotransferase*)- aspartat-aminotransferaza

ATK - anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija lijekova

AUC (engl. *Area Under the plasma Concentration–time curve***)-** površina ispod krivulje plazmatske koncentracije u vremenu

BCRP (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*) - protein rezistencije na karcinom dojke. Kodiran je ABCG2 (engl. *ATP Binding Cassette Subfamily G Member 2*) genom

CES1 – (engl. *carboxylesterase 1*) - karboksilesteraza 1

$\mathbf{c_{max}}$ (engl. *maximum serum concentration*) - maksimalna (ili najviša) koncentracija u serumu koju lijek postiže u određenom odjeljku ili ispitnom području

CYP450 (engl. *Cytochromes P450*) – citokrom P450 - skupina enzima (CYP) monooksigenaze koja sudjeluje u metabolizmu endogenih i egzogenih spojeva

DDD - definirana dnevna doza

DDIs (engl. *Drug –Drug Interactions*) – lijek – lijek interakcije

DID- (engl. *Defined daily doses per 1000 inhabitants per day*) – definirana dnevna doza na 1000 stanovnika dnevno

DITP (engl. *Drug-Induced Thrombocytopenia*) - trombocitopenija izazvana lijekovima

DPP-4 inhibitori (engl. *Dipeptidyl Peptidase 4 inhibitors*) - inhibitori dipeptidil peptidaze 4 - skupina lijekova u koje se ubrajaju antidijabetici

FDA (engl. *Food and Drug Administration*) - Američka uprava za hranu i lijekove

GERB - Gastroezofagealna refluksna bolest

GIT – gastrointestinalni trakt

HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske

HDL kolesterol – (engl. *High-Density Lipoprotein)* - lipoproteini velike gustoće

HMG-CoA (engl. *β-Hydroxy β-Methylglutaryl- Coenzyme A*) - hidroksimetilglutaril-koenzim A-reduktaza - enzim koji katalizira ključni korak u sintezi kolesterola : pretvorbu 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzima A (HMG-CoA) u mevalonat

HZZO - Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

IDEAL (engl. *Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering)* – Studija inkrementalnog smanjenja krajnjih bodova agresivnim snižavanjem lipida

INR-a (engl. *International Normalized Ratio*) - internacionalni normirajući omjer

IPP (engl. *Proton-Pump Inhibitors*) - inhibitori protonske pumpe - lijekovi koji smanjuju lučenje želučane kiseline blokiranjem protonske pumpe, smještene na apikalnoj membrani parijetalnih stanica

ITP (engl. *Immune Thrombocytopenic Purpura*) - imunološka trombocitopenija

LDL – (engl. *Low-Density Lipoprotein*) - lipoproteini male gustoće

MDR (engl. *Multiple Drug Resistanc*e) - multipla rezistencija na lijekove

MRP (engl. *Multidrug Resistance-associated Protein*) - organski anionski transporteri koji prenose anionske i neutralne lijekove

NTCP (engl. *sodium taurocholate co-transporting polypeptide*) - polipeptidni suprijenosnik natrijeva taurokolata

OATP1B1/SLCO1B1 (engl. *Organic Anion-Transporting Polypeptide*) - transportni protein za prijenos organskih aniona. Gen koji kodira protein OATP1B1 je *SLCO1B1* gen (engl. *solute carrier organic anion transporter family member 1B1*)

OCT (engl. *Organic Cation Transporters*) - organski kationski transporter

P-gp (engl. *P-glycoprotein*) - P-glikoprotein - integralni membranski protein s funkcijom prijenosa tvari iz stanice i s membrane prema van

PRIMO studija (engl. *Prediction of Muscular Risk in Observational conditions*)

PROSPER (engl. *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*) - Prospektivna studija pravastatina u rizičnim starijim osobama

SEARCH studija (engl. *Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine*)

SPARCL (engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*)- Studija prevencije moždanog udara agresivnim smanjenjem razine kolesterola

UGT (engl. *Uridine 5'-diphospho-Glucuronosylransferase* - uridin-difosfat-glukuronozilltransferaza - enzim koji katalizira metabolički proces glukuronidacije

9. ŽIVOTOPIS

Dijana Grgurević rođena je 17.listopada 1975. godine u Zagrebu. Osnovnu školu i Školu za zdravstvene tehničare - smjer farmaceutski tehničar završava u Zagrebu. Godine 1994. upisala je Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, smjer farmacija, koji završava 1999. godine te stječe zvanje magistra farmacije.

Godine 2019. obranila je završni specijalistički rad pod naslovom „Potrošnja visokih doza statina kod pacijenata starijih od 65 godina u Republici Hrvatskoj 2015. godine“ i stekla akademski naziv sveučilišna magistra kliničke farmacije.

Godine 2021. stječe titulu specijalista kliničke farmacije za bolničko ljekarništvo polaganjem specijalističkog ispita i obranom rada pod naslovom „Propisivanje statina sa kontraindiciranim lijekovima u Republici Hrvatskoj u razdoblju 2005. – 2015.“

Član je Hrvatske ljekarničke komore i Hrvatskog farmaceutskog društva.

Koautor je četiri znanstvena rada u časopisima citiranima u bazi *Current Contents*.

Popis objavljenih radova:

1. **Grgurević D**, Grgurević J, Vrca VB, Marušić S, Marinović I, Grgurević AB. Incidence of potential drug interactions in co-prescription of statins and macrolide antibiotics in Croatia during the 14 year period. Pharmazie. 2021 Jun 1;76(6):272-278.
2. **Grgurević D**, Grgurević J, Bačić Vrca V, Marušić S, Marinović I. Consumption of high-dose statins in patients older than 65 years in the Republic of Croatia in the period 2005 - 2015. Int J Clin Pharmacol Ther. 2021 Feb;59(2):127-137.
3. **Grgurevic D**, Grgurevic J, Strizrep T, Bacic Vrca V, Grgurevic L. Consumption of statins in Croatia in the 2002 - 2006 period-a retrospective study. Int J Clin Pharmacol Ther. 2009 Jul;47(7):469-75.
4. Marinović I, Bačić Vrca V, Samardžić I, Marušić S, Grgurević I, Papić I, **Grgurević D**, Brkić M, Jambrek N, Mesarić J. Impact of an integrated medication reconciliation model led by a hospital clinical pharmacist on the reduction of post-discharge unintentional discrepancies. J Clin Pharm Ther. 2021 Oct;46(5):1326-1333.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Doktorski rad

RETROSPEKTIVNO ISTRAŽIVANJE KLINIČKI ZNAČAJNIH INTERAKCIJA STATINA S DRUGIM LIJEKOVIMA U REPUBLICI HRVATSKOJ U RAZDOBLJU 2002. - 2015.

DIJANA GRGUREVIĆ

Uvod: Statini imaju visoki potencijal za stupanje u interakcije lijekova. Do sada u Hrvatskoj nije utvrđena vrsta i učestalost istovremeno propisanih lijekova sa statinima koji sa njima stupaju u klinički značajne interakcije.

Svrha rada: Utvrditi učestalost potencijalnih klinički značajnih interakcija statina X, D i C stupnja, u razdoblju od 14 godina, na nacionalnoj razini, te ih kategorizirati prema vrsti i dozi statina, spolu i dobi pacijenata na terapiji statinima, utvrditi najčešće propisivane skupine lijekova koji su sa statinima ulazili u klinički značajne interakcije lijekova, pratiti trend potrošnje statina u Hrvatskoj te utvrditi udio svih osiguranika HZZO-a u Hrvatskoj koji su bili na terapiji višim dnevnim dozama statina.

Metode i ispitanici: Provedeno je retrospektivno istraživanje o propisivanju statina i ispitivanih lijekova u razdoblju od 01.01.2002. – 31.12.2015. U istraživanju su korišteni podaci Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), koji osnovnim zdravstvenim osiguranjem obuhvaća više od 96% ukupne populacije. Korišteni su podaci o broju pacijenata kojima su statini izdavani putem ljekarni tijekom 14-godišnjeg razdoblja i o ukupnom broju osiguranika na statinima koji su istovremeno uzimali lijek s kojim statini stupaju u klinički značajne interakcije X, D, C stupnja, a koji je izdan unutar 30 dana od izdavanja statina.

Rezultati: Potrošnja statina u Republici Hrvatskoj je u razdoblju 2002. – 2005. porasla za 8,4 puta, pri čemu je udio pacijenata ženskog spola iznosio 62,6%. Zabilježen je sve veći trend potrošnje visokih doza statina u bolesnika starijih od 65 godina. Najčešće korišteni statini u visokim dozama bili su atorvastatin i simvastatin. U promatranom razdoblju broj pacijenata koji su istovremeno uzimali statine i lijekove koji sa statinima mogu stupiti u klinički značajne interakcije porastao je za 6,5 puta. Najčešće zabilježena interakcija X stupnja kliničke značajnosti se odnosila na kombinaciju lijekova simvastatina i klaritromicina. Navedena kombinacija lijekova je bila propisana kod 71% pacijenata kod kojih su zabilježene interakcije X stupnja. Istovremeno propisivanje statina i lijekova koji sa statinima ulaze u klinički značajne interakcije je u porastu, proporcionalno potrošnji statina. U promatranom razdoblju ukupan broj pacijenata kod kojih su zabilježene klinički značajne interakcije statina s drugim lijekovima se povećava, dok se udio pacijenata kod kojih su zabilježene interakcije statina X i D stupnja kliničke značajnosti opada.

Zaključak: Istovremeno propisivanje statina i lijekova koji sa statinima ulaze u klinički značajne interakcije je u porastu, proporcionalno potrošnji statina.

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

Rad sadrži: 158 stranica, 11 slika, 74 tablice i 235 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: statini, klinički značajne interakcije lijekova, potrošnja, Hrvatska

Mentor: prof. dr. sc Vesna Bačić Vrca

Povjerenstvo: prof. dr. sc. Lidija Bach - Rojecky

nasl.izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić

prof. dr. sc. Mitja Kos

Rad je prihvaćen: 02.12.2022.

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb

Faculty of Pharmacy and Biochemistry Doctoral thesis

RETROSPECTIVE STUDY OF CLINICALLY SIGNIFICANT INTERACTIONS OF STATINS WITH OTHER MEDICATIONS IN THE REPUBLIC OF CROATIA IN THE PERIOD 2002 - 2015

DIJANA GRGUREVIĆ

Background: Statins have a high potential for drug interactions. To date, the type and frequency of co-prescripted drugs with statins that have clinically significant interactions with them have not been determined in Croatia.

Aim of the study: To determine the frequency of potential clinically significant interactions with statins of X, D and C grade, over a period of 14 years, at the national level, and to categorize them according to statin type and dose, sex and age of patients on statin therapy, to determine the most common drug groups that entered into clinically significant interactions with statins, analyze the trend of statin consumption in Croatia and determine the share of all HZZO insured persons in Croatia who were on therapy with high doses of statins.

Methods and patients: A retrospective study on the prescribing of statins and investigational drugs in the period from 01.01.2002 to 31.12.2015 was conducted. The research used data from the Croatian Health Insurance Institute (HZZO), which covers more than 96% of the total population with health insurance. Data on the number of patients receiving statins through pharmacies during the 14-year period and on the total number of insured persons on statins who were taking a drug with which statins enter into clinically significant interactions of X, D, C grade issued within 30 days from statin were obtained.

Results: In the period 2002-2005 statin consumption in the Republic of Croatia increased by 8.4 times, with the share of female patients being 62.6%. There has been an increasing trend in the consumption of high doses of statins in patients older than 65 years. The most commonly used high dose statins were atorvastatin and simvastatin. In the observed period, the number of patients taking statins and drugs that may enter into clinically significant interactions with statins increased by 6.5 times. The most commonly reported grade X drug interaction was related to the combination of simvastatin and clarithromycin. This combination of drugs was prescribed in 71% of patients in whom grade X interactions were reported. Simultaneous prescribing of statins and drugs that enter into clinically significant interactions with statins is on the rise, in proportion to statin consumption. In the observed period, the total number of patients with clinically significant statin interactions with other drugs increased, while the share of patients with statin X and D statin interactions of clinical significance decreased.

Conclusion: Co- prescribing of statins and drugs that enter into clinically significant interactions with statins is on the rise, in proportion to statin consumption.

Thesis includes: 158 pages, 11 figures, 74 tables and 235 references. The original is in Croatian language.

Keywords: statins, clinically significant drug interactions, consumption, Croatia

Supervisor: Professor Vesna Bačić Vrca, PhD

Reviewers: Professor Lidija Bach – Rojecky, PhD

Associate professor Srećko Marušić, PhD

Professor Mitja Kos, PhD

Accepted: December 2nd, 2022.