

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE DELLE STATINE

A cura della Dott.ssa Mariarosanna De Fina

Introduzione

Gli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, più comunemente indicati come statine, sono una classe di farmaci consolidata per il trattamento della ipercolesterolemia, sia in prevenzione primaria che secondaria, grazie alla loro capacità di ridurre sia il rischio di morbilità che di mortalità cardiovascolare in pazienti con o senza rischio di malattia coronarica (CHD) [1]. Nonostante condividano lo stesso meccanismo d'azione, le statine differiscono tra loro non solo in termini di potenza e di efficacia, ma anche per il profilo farmacocinetico (Tabella 1) [2]. Si differenziano, infatti, statine idrofile (Pravastatina e Rosuvastatina) e statine lipofile (Simvastatina, Lovastatina, Atorvastatina, Fluvastatina) [1].

Tabella 1. Caratteristiche chimico-farmaceutiche delle differenti statine in commercio

Farmaco	Lipofilia	Legame alle proteine plasmatiche (%)	Metabolismo epatico CYP3A4	Emivita (h)	Metaboliti	Escrezione	
						Urinaria (%)	Fecale (%)
Atorvastatina	Si	80-90	Si	15-30	Attivi	2	70
Simvastatina	Si	94-98	Si	2-3	Attivi	13	58
Fluvastatina	Si	>99	No	0,5-2,3	Inattivi	6	90
Lovastatina	Si	>95	Si	1,3-2,8	Attivi	10	83
Pravastatina	No	43-55	No	1,3-2,8	Inattivi	20	71
Rosuvastatina	No	88	No	20,8	Attivi	10	90

La maggior parte delle statine subisce un importante effetto di primo passaggio epatico ad opera degli enzimi microsomiali, da parte del sistema degli isoenzimi del citocromo P450 (CYP) (Tabella 1) [3], ad eccezione della pravastatina. Nello specifico l'isoenzima CYP3A4 è responsabile del metabolismo di lovastatina, simvastatina e atorvastatina [1]. La fluvastatina, invece, è metabolizzata principalmente dall'isoforma CYP2C9, e in minima

parte dall'isoforma CYP3A4 e CYP2C8. La rosuvastatina viene eliminata per il 90% immodificata per via biliare, e, in misura minore, dopo metabolizzazione, attraverso la catalisi indotta dal CYP2C9 [2] (Tabella 2) [4].

Tabella 2. Meccanismi implicati nel metabolismo delle differenti statine

Metabolismo Farmaco	Citocromo P450		Solfatazione
	2C9	3A4	
Atorvastatina		X	
Simvastatina		X	
Fluvastatina	X		
Lovastatina		X	
Pravastatina			X
Rosuvastatina	X		

Polimorfismi genetici

I numerosi trials clinici effettuati hanno evidenziato la buona tollerabilità e la bassa percentuale di effetti avversi. I comuni effetti avversi (ADRs) associati all'uso terapeutico delle statine sono relativamente modesti e transitori (sintomi gastrointestinali, cefalea, rash cutanei) [1]. ADRs più importanti [5], invece, consistono nell'incremento delle transaminasi epatiche e nella miopatia [1], molto spesso correlate a complesse interazioni farmaco-farmaco, o a fattori genetici [6].

La durata della terapia con statine prima della comparsa della miopatia varia da poche settimane fino a 2 anni [1]. La miopatia è un evento raro in corso di terapia con statine: meno di un caso ogni 10.000 pazienti trattati. Nella maggior parte dei casi è una forma lieve ma in alcune rare circostanze può portare a rabdomiolisi [5] (Box 1).

Box 1

Definizioni di tossicità muscolare secondo ACC/AHA/NHLBI (American College of Cardiology/American Heart Association/National Lipid Association)

Miopatia – Qualsiasi patologia muscolare, sia acquisita che congenita, senza aumento dei livelli di creatinin-chinasi (CK). I sintomi includono dolori muscolari, debolezza, crampi, rigidità o pesantezza.

Mialgia – Affezione muscolare senza incremento dei livelli di CK

Miosite – Sintomatologia muscolare **con incremento** dei livelli di CK

Rabdomiosite – Sintomatologia muscolare con livelli estremi di CK (CK>10.000U/L o 10 volte superiore alla norma), associata ad incremento dei livelli di creatinina (generalmente con urine brune e presenza di mioglobina nelle urine)

Nel 2001, a seguito della rimozione della cerivastatina dal mercato internazionale, è stata posta maggiore attenzione sui potenziali pericoli del trattamento con statine [2]. Nel 2008, è stato condotto un trial clinico "Studio sull'efficacia della riduzione addizionale del colesterolo e dell'omocisteina (SEARCH)", attraverso l'analisi di 12000 pazienti con diagnosi di miopatia. Su 6031 pazienti in trattamento con simvastatina 80mg/die si sono verificati 98 casi di miosite [1]. L'analisi genomica dei suddetti pazienti ha rivelato una forte associazione (60%) con un polimorfismo di un singolo nucleotide 1B1 localizzato a livello del gene che codifica per il trasportatore anionico organico (OATP) sul cromosoma 12 [6]. Esso, nello specifico, risulta coinvolto, a livello epatico, nell'uptake di alcune statine e i suoi polimorfismi influenzano le concentrazioni sieriche delle stesse. Complicanze della miopatia possono indurre mioglobinuria e rabdomiolisi, e portare a morte per insufficienza renale [3]. Il polimorfismo genetico in SLCO1B1 risulta essere determinante per il profilo farmacocinetico delle statine. In particolare è stato evidenziato come l'allele mutante OATP-C*15 è significativamente più presente nei soggetti che manifestano miopatia e rabdomiolisi quando trattati con atorvastatina e pravastatina [7-9]. I fattori genetici e i polimorfismi giocano un ruolo chiave nell'efficacia, nella sicurezza e nella tollerabilità di tutte le statine e in generale di tutte le sostanze farmaceutiche.

Interazioni farmacologiche

L'uso concomitante con agenti, che competono o inibiscono il metabolismo delle statine, determinano ADRs solo nel 3% di tali pazienti [1]. Interazioni farmacocinetiche, come ad esempio l'aumentata biodisponibilità, che determinano miopatia e rabdomiolisi, sono state evidenziate in seguito all'uso concomitante di differenti classi di farmaci e sostanze (Tabella 3). La comparsa di miopatia e rabdomiolisi in seguito a terapia con statine risulta però abbastanza rara [1]. Il meccanismo attraverso cui le statine causano miopatia è tutt'oggi sconosciuto. Tra le teorie più accreditate si annoverano: la riduzione dei livelli di colesterolo presenti a livello del sarcolemma, l'interazione e disfunzione mitocondriale, l'incremento dell'apoptosi secondaria ad una riduzione di isoprenoidi e Coenzima Q10 [7]. Il differente profilo farmacocinetico delle statine deve essere particolarmente preso in considerazione per capire le possibili interazioni farmacologiche (Box 2) dei farmaci in soggetti in politerapia. Le proprietà farmacocinetiche sono responsabili delle interazioni con altri farmaci co-somministrati, e coinvolgono sia enzimi metabolici (isoenzimi del citocromo P450, e in particolare il CYP3A4) sia trasportatori (Glicoproteina-P, Breast Cancer Resistance Protein, BCRP, e Trasportatori Polipeptidici di anioni organici) [1]. Queste interazioni possono influenzare la sicurezza di tutti i pazienti con ipercolesterolemia, ma in particolare in coloro che richiedono una terapia a lungo termine con sostanze induttori e/o inibitori del CYP3A4.

Potenziali interazioni farmacologiche risultano essere i fattori responsabili del differente profilo di sicurezza delle diverse statine e del manifestarsi di ADRs nei pazienti trattati. Le differenze a livello farmacocinetico e farmacodinamico, infatti, possono modificare il profilo di sicurezza delle statine stesse e delle interazioni

farmacologiche con altri farmaci cosomministrati [1]. La cosomministrazione di alcuni farmaci (fibrati, eritromicina, itraconazolo, ciclosporina ecc.), ad esempio, può determinare un incremento dei livelli plasmatici delle statine, con il conseguente rischio di miopatia. La relazione tra i livelli plasmatici di statine e il rischio di miopatia non ha, però, una relazione lineare. Altre variabili che influenzano la correlazione tra concentrazione-effetto sono connessi con la rapida variazione della concentrazione, con fattori genetici responsabili del metabolismo enzimatico nonché con l'espressione di recettori specifici [1]. **Popolazioni particolari di pazienti con un alto rischio di malattia cardiovascolare (come ad esempio i pazienti con cardiomiopatia coronarica, dislipidemia, diabete, ipertensione, insufficienza renale, HIV-infetti, trapiantati) devono essere maggiormente monitorati perché potrebbero manifestarsi interazioni clinicamente rilevanti [10].**

Box 2. Le interazioni farmaco-farmaco

L'interazione farmacologica si verifica quando un farmaco modifica l'effetto farmacologico di un altro attraverso un aumento, un'azione sinergica o un effetto antagonista. Si stima che il 2,8% delle ospedalizzazioni siano dovute ad interazioni farmacologiche in politerapia. La variabilità delle interazioni dipende in larga parte dal profilo farmacocinetico e farmacodinamico dei farmaci cosomministrati e in minima parte dalle caratteristiche genetiche del paziente trattato. I fattori strettamente legati al farmaco sono il legame alle proteine plasmatiche, l'emivita, la concentrazione plasmatica, la durata della terapia. I fattori correlati al paziente, invece, includono il sesso, l'età, i polimorfismi genetici che determinano differenze nell'espressione e nell'attività di enzimi correlati al metabolismo del farmaco, ovvero nella predisposizione all'efficacia e sicurezza del farmaco (intolleranza al farmaco) [8].

Interazioni con farmaci CYP450-Inibitori

Circa la metà dei farmaci attualmente in uso nella pratica clinica subiscono una biotrasformazione a livello epatico, principalmente dal sistema del CYP450 [6], che risulta coinvolto anche nel metabolismo delle statine. Esso infatti è responsabile del metabolismo di lovastatina, simvastatina e atorvastatina [6]. Induttori o inibitori dell'isoenzima CYP450 sono la causa principale di interazioni farmacologiche nella terapia con statine. L'inibizione competitiva a livello enzimatico è un evento comune e può determinare una variazione dei livelli plasmatici delle statine, con successivo manifestarsi di gravi ADRs [1]. Un eccessivo utilizzo di succo di pompelmo, o il concomitante uso di antibiotici macrolidi (eritromicina, claritromicina) antifungini azolici (fluconazolo, ketoconazolo, itraconazolo) e farmaci immunosoppressori (ciclosporina), attraverso l'inibizione competitiva a livello enzimatico, determinano un incremento dei livelli sierici delle statine. Forti inibitori del CYP3A4, come ad esempio gli inibitori della proteasi, possono incrementare il rischio di miosite e rabdomiolisi [6]. La fluvastatina, metabolizzata dal CYP2C9, e la pravastatina e la rosuvastatina, sono oggetto di minori interazioni farmacologiche rispetto alle altre statine [7]. In particolare, il succo di pompelmo contiene la bergamottina, furanocumarina naturale, che può inibire sia CYP3A4 che OATP. L'effetto inibitorio può mantenersi per più di 24 ore. La cosomministrazione di succo di pompelmo concentrato e lovastatina

determina un incremento di circa 15 volte l'AUC (Area under Curve), con la simvastatina di circa 16 volte, mentre non vi sono modificazioni significative quando co-somministrato con atorvastatina. La quantità consumata deve essere mantenuta a meno di 60 ml [11]. Il consumo di un bicchiere di succo di pompelmo al giorno produce minimi effetti sulla concentrazione plasmatica delle statine. Le interazioni tra succo di pompelmo e statine, pertanto, non risultano rilevanti quando si assume una concentrazione inferiore ad un quarto di litro (250mL) al giorno [2].

Statine e Amiodarone

L'amiodarone è un agente antiaritmico, il suo metabolita attivo, desetilamiodarone, è un inibitore non competitivo del CYP3A4 e delle sostanze metabolizzate da esso, incluse le statine. Dati presenti in letteratura riportano un tasso d'incidenza di ADRs correlate all'uso concomitante di amiodarone e simvastatina, atorvastatina e pravastatina, rispettivamente pari all'1%, 0,7% e 0,4% [7]. Il rischio di tossicità muscolare (per es. rabdomiolisi) è aumentato dalla somministrazione concomitante di statine metabolizzate dal CYP3A4, quali simvastatina, atorvastatina e lovastatina [12]. Si raccomanda di usare una statina non metabolizzata dal CYP3A4 quando cosomministrata con amiodarone [12].

Statine e calcio antagonisti

Interazione importante risulta quella tra statine e mibefradil, una serie di gravi interazioni farmacologiche. Gravi casi di rabdomiolisi sono stati, infatti, riportati in soggetti trattati con mibefradil [6]. Sia il verapamil che il diltiazem, entrambi inibitori del CYP3A4, determinano un incremento delle concentrazioni plasmatiche di simvastatina (fino a 4 volte). Lo stesso effetto viene prodotto dal diltiazem quando cosomministrato con la lovastatina. **Pertanto si raccomanda di non somministrare contemporaneamente atorvastatina e/o simvastatina con diltiazem per il verificarsi di rabdomiolisi** [1].

Interazioni con farmaci CYP450-Induttori

Gli induttori del CYP450 possono diminuire i livelli plasmatici di statine. Troglitazone, rifampicina e fenitoina, farmaci induttori del CYP450, possono alterare l'efficacia di atorvastatina e simvastatina [6]. Studi recenti riportano, inoltre, la riduzione delle concentrazioni plasmatiche della simvastatina quando cosomministrata con Iperico (Erba di san Giovanni) [6]. Tale evento può essere determinato dall'aumento del metabolismo di primo passaggio CYP3A4-mediato della simvastatina nel piccolo intestino ed epatico ad opera di tale prodotto erboristico [1].

Interazioni con i fibrati

Le interazioni tra le statine e i fibrati devono essere particolarmente monitorate in quanto la miopatia è una ADRs grave che può verificarsi durante l'uso dei fibrati in monoterapia, e pertanto gli effetti possono essere additivi [2-3]. Tutti i fibrati sono associati a casi di aumento dei livelli di creatinina-chinasi (CK) e miopatia quando cosomministrati con statine. Il rischio sembra maggiore quando il gemfibrozil viene paragonato a bezafibrato e fenofibrato [13]. Il gemfibrozil, infatti, inibisce la captazione delle statine da parte del trasportatore attivo OATP2, situato sugli epatociti, ed interferisce con le trasformazioni causate dal CYP450. L'uso concomitante di gemfibrozil e atorvastatina, simvastatina o pravastatina è stato associato alla comparsa di rhabdomiolisi [1]. **La terapia combinata statine-fibrati, pertanto, dev'essere limitata ai soli pazienti con iperlipidemia grave e refrattaria** [5]. Inoltre, considerato che i fibrati possono determinare disfunzione epatica, che determina un aumento dei livelli plasmatici delle statine, la terapia farmacologica con fibrati non deve essere somministrata nei soggetti con pregressa disfunzione epatica [15]. Particolare attenzione va posta anche nei confronti dei soggetti con insufficienza renale, in quanto essendo i fibrati escreti soprattutto per via renale, i soggetti saranno maggiormente esposti al rischio di miopatia [1].

Interazioni con la Ciclosporina

La cosomministrazione di **Ciclosporina A determina un incremento della biodisponibilità della pravastatina da 5 a 23 volte**. Il sistema di sorveglianza post-marketing dell'FDA, in una nota, ha confermato l'interazione ciclosporina A/pravastatina, con un aumentato rischio di rhabdomiolisi. **Simvastatina, lovastatina, atorvastatina, cosomministrate con ciclosporina causano rhabdomiolisi** [7]. La fluvastatina, a differenza delle altre statine, mostra interazioni meno rilevanti con la ciclosporina A, in quanto essa viene inizialmente metabolizzata dal CYP2C9 e poi dal CYP3A4 [2, 17].

Interazioni con la Colchicina

Casi di miopatia si evidenziano in seguito a trattamento farmacologico sia con statine sia con colchicina. Interazioni farmacologiche tra le due risultano più evidenti quando somministrate in soggetti anziani o con insufficienza renale [13]. Prima dell'escrezione renale ed epatica, la colchicina subisce una demetilazione ad opera dell'isoenzima CYP3A4 [16]. Ne consegue che le statine metabolizzate dal CYP3A4 competono con la colchicina, determinando un aumento delle concentrazioni sieriche, sia della colchicina che delle statine, che saranno causa dell'aumentato rischio di miopatia [6]. **Per tale ragione, nella pratica clinica l'uso di statine non metabolizzate dal CYP3A4 deve essere preferito in soggetti già in terapia con colchicina** [6].

Interazioni con substrati/inibitori della Glicoproteina-P

La cosomministrazione di simvastatina o atorvastatina ad alte dosi (80mg/die) con digossina, inibitore della Glicoproteina P, determina un aumento dei livelli sistemici della stessa digossina [10]. Interazioni farmacologiche possono insorgere, anche, nei soggetti che ricevono terapia con agenti antitrombotici [17]. **La cosomministrazione di statine e warfarin, determina un piccolo incremento dell'effetto anticoagulante e pertanto necessita di una riduzione del dosaggio del warfarin.** Una recente nota dell'FDA pone l'attenzione su documentati casi di rhabdmiolisi in pazienti trattati con l'associazione farmacologica statine/warfarin [14].

Tabella 3. Interazioni farmacologiche e rischio di miopatia e rabdomiolisi [8]

	Statina	Metabolizzate da CYP3A4			Non metabolizzate dal CYP3A4		
		Atorvastatina	Simvastatina	Lovastatina	Fluvastatina	Pravastatina	Rosuvastatina
Sostanza cosomministrata							
CYP3A4 Inibitori/ Substrati	Ciclosporina, Tacrolimus	*	*	*	*	*	*
	Antibiotici Macrolidi (Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina)	*	*	*		*	
	Antifungini Azolici (Itraconazolo, Ketoconazolo, Fluconazolo)	*	*	*	*	*	*
	Calcio antagonisti (Mibefradil, Diltiazem, verapamil)		*	*			
	Nefazodone	*	*	*	*	*	*
	Inibitori della proteasi (Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir)	*	*	*	*	*	*
	Sildenafil						
	Warfarin						
	Digossina	*	*				*
	Fibrati (Gemfibrozil)	*	*	*	*	*	*
	Niacina		*	*		*	
	Amlodipina						
	Citalopram						
Amiodarone	*	*	*				
OATPB1B	Ciclosporina	*	*	*	*	*	*
	Rifampicina						
	Gemfibrozil						
	Claritromicina						
	Eritromicina						
	Roxitromicina						
	Telitromicina						
Inibitori della proteasi (Indinavir, Ritonavir, Saquinavir)							

Statina Sostanza cosomministrata	Metabolizzate da CYP3A4			Non metabolizzate dal CYP3A4		
	Atorvastatina	Simvastatina	Lovastatina	Fluvastatina	Pravastatina	Rosuvastatina
Antagonisti H /Inibitori pompa protonica (Cimetidina, Omeprazolo)	*	*	*			
Barbiturici			*			
Camomilla			*			
Chinino			*			
Colchicina	*	In pz nefropatici *	*	*	*	*
Acido fusidico		*				
Ezetimibe	*					
Iperico (Erba di San Giovanni)			*			
Fluoxetina			*			
Fluvoxamina			*			
Farmaci d'abuso			*			
Metronidazolo			*			
Nefazodone	*	*	*			
Norfloxacina			*			
Propoxifene			*			
Sertralina			*			
Succo di pompelmo	*	*	*			
Cannabinoidi			*			
Diuretici ipokalemici			*			
Agenti antivirali diretti (Boceprevir, Simeprevir, Daclatasvir)	*	*	*	*	*	*

Interazione farmacologica
 * Rischio di miopatia e rabdomiolisi
 Nessuna interazione farmacologica

Take Home Message

SICUREZZA

- Generalmente ben tollerate, possono determinare in alcuni casi gravi ADRs, quali miopatia e rabdomiolisi
- Aumentato rischio di ADRs è dovuto ad una terapia con elevati dosi di statine, in pazienti politrattati e con specifiche varianti genetiche.
- La cosomministrazione di farmaci o cibi che possono interferire con il sistema del Citocromo P450 dev'essere evitata.

CONCLUSIONI

- Le interazioni farmaco-farmaco, durante la terapia con statine, possono essere evitate attraverso la scelta consapevole e/o il dosaggio corretto della terapia farmacologica.
- La severità della sintomatologia a livello muscolare così come i livelli di CK devono guidare il clinico nella scelta della giusta statina, eventualmente interrompendo o aggiustando il dosaggio della terapia ipolipemizzante

Bibliografia

- [1]. Bellosta S., Paoletti R., Corsini A., Safety of statins. Focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions, *Circulation*. 07. 2004.
- [2]. Causevic-Ramosevac A., Semiz S. Drug interactions with statins. *Acta Pharm*. 63: 277-293. 2013.
- [3]. Tisdale J.E., Miller D.A., Drug-Induced disease: prevention, detection and management. *ASHP*. 1024-1026. 2010.
- [4]. Shek A, Ferrill MJ. Statin–fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother*. 35. 2001.
- [5]. [AIFA Profilo di sicurezza delle statine](#)
- [6]. Goh I.X., How C.H., Tavintharan S. Cytochromo P450 drug interactions with statin therapy. *Singapore Med J*, 54:131-135. 2013.
- [7]. Istvan E.S., Deisenhofer J., Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA Reductase. *Science* 11. 2001.
- [8]. Wiggings B., Saseen J., Page R., Reed B., Kostis J., Lanfear D., Virani S., Morris P. Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug interaction with statins a select agents used in patients with cardiovascular disease. *Circulation*. 134. 2016.
- [9]. Dendramis G. Differenze interindividuali nella risposta al trattamento con statine e polimorfismi genetici correlate alla miopatia in corso di trattamento con statine. *G. Ital. Cardiol*. 12: 182-185. 2011.
- [10]. Maji D., Shaikh S., Solanki D., Gaurav K., Safety of statins. *Indian J. Endocrinol Metab*. 17: 636-646. 2013.
- [11]. Kenneth A.K., Bottorff M., Toth P.P. A clinician’s guide to statin drug-drug interactions. *J. of Clinical Lipidology*. 8: 30-46. 2014.
- [12]. Bottorff MB: Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J. Cardiol*. 97:27-31. 2006.
- [13]. [Aifa Profilo di sicurezza dell'Amiodarone](#)
- [14]. Mozayani A., Rayomon L. Handbook of drug interaction: a clinical and forensic guide. Springer Sciences. 2004.
- [15]. Zhelyazkova Savova M., Gancheva S., Sirakova V. Potential statin-drug interactions: prevalence and clinical significance. *Springer plus* 3: 168. 2014.
- [16]. Thai M., Reeve E., Hilmer S., Qi S. Prevalence of statin drug interactions in older people: a systematic review. *Eur J. Clin. Pharmacol*. 72: 513-521. 2016.
- [17]. Kellick K., Bottorff M., Toth P.P., A clinician’s guide to statin drug-drug interactions. *J. of Clinical Lipidology*. 8_30-46. 2014.