

STATINE: INTERAZIONI TRA FARMACI ED EVENTI AVVERSI CORRELATI

Statins: drug interactions and related adverse reactions

Stefano Bellosta^{1,2}, Alberto Corsini¹

¹Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano;

²IRCCS MultiMedica, Milano

Keywords

Elderly patients
HIV patients
Liver toxicity
Pharmacogenomics
Polypharmacy

Abstract

Statins reduce the risk of cardiovascular morbidity and mortality in patients with or at risk for cardiovascular disease and their use is expanding, especially in people older than 65 years. Statins are prescribed on a long-term basis and may undergo pharmacokinetic drug-drug interactions (DDIs). The risk of DDIs varies among different statins affecting differently their safety and tolerability, increasing the risk of statin-associated myopathy and hepatotoxicity. Polypharmacy and pharmacogenetic variability are potential causes of DDIs with statins. Thus, the safety of statins, particularly in patients receiving multiple medications and at risk of DDIs, is a matter of special concern.

The purpose of this manuscript is to give an update on the potential statin DDIs and related adverse drug reactions (myopathy and hepatotoxicity), with special considerations on polypharmacy in elderly population and HIV patients.

A better understanding of the incidence and clinical significance of statin DDIs will help physicians in fine-tuning the lipid-lowering therapeutic intervention, thus providing their patients an evidence-based, safe, and cost-effective clinical support.

Introduzione

Le statine sono una classe di farmaci ben caratterizzata per il trattamento dell'ipercolesterolemia, con un ottimo profilo di sicurezza a lungo termine. Le statine riducono il rischio di morbilità e mortalità in pazienti con o a rischio di patologie coronariche [1]. L'uso delle statine è in continua crescita e circa il 25% della popolazione mondiale con più di 65 anni assume una statina a lungo termine, sia come prevenzione primaria sia come prevenzione secondaria della patologia aterosclerotica [2]. Le recenti raccomandazioni da parte dell'*Adult Treatment Panel IV* (ATP IV) [3] e delle Società Europee di Cardiologia (ESC) e per lo Studio dell'Aterosclerosi (EAS) [1] hanno ulteriormente supportato l'utilità della terapia con statine per la prevenzione primaria e secondaria delle patologie cardiovascolari. Per questo, la sicurezza e gli effetti avversi delle statine, soprattutto nei pazienti trattati con diversi farmaci e che quindi sono a rischio di interazioni tra farmaci (*drug-drug interactions*, DDI), sono oggetto di una particolare attenzione. La terapia con statine da sole in genere è ben tollerata, anche se pazienti che ricevono un altro trattamento farmacologico concomitante hanno un maggior rischio di sviluppare un evento avverso, tra cui crampi muscolari o altri sintomi muscolari associati alle statine.

Una DDI in genere si sviluppa quando la farmacocinetica o la farmacodinamica di un farmaco viene modificata dalla precedente o contemporanea somministrazione di un altro farmaco, con conseguente alterazione dell'effetto atteso quando i farmaci in questione vengono somministrati da soli [4]. Questo può causare un cambiamento della efficacia o della tossicità di uno o di entrambi i farmaci che interagiscono [5]. Molte delle DDI con un significato clinico hanno un'origine farmacocinetica, e spesso sono conseguenti alla induzione o all'inibizione dell'attività di enzimi in grado di metaboliz-

Corrispondenza: Stefano Bellosta, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano. Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano. E-mail: stefano.bellosta@unimi.it

zare i farmaci e/o di proteine trasportatrici coinvolte nell'assorbimento, distribuzione ed eliminazione dei farmaci [6]. Farmaci che sono in grado di indurre l'attività degli enzimi della famiglia del citocromo P450 (CYP) possono ridurre la concentrazione plasmatica di un farmaco metabolizzato tramite questa via, mentre inibitori degli enzimi CYP, in particolare del CYP3A4 (enzima in grado di metabolizzare fino al 50-60% di tutti i farmaci metabolizzati), aumentano il rischio di DDI quando vengono co-somministrati con statine metabolizzate tramite questa via. Le statine sono inibitori molto selettivi dell'HMGCoA riduttasi e in genere non mostrano un'affinità significativa verso altri enzimi o sistemi recettoriali [5]. Questo implica che, a livello farmacodinamico (cioè al loro sito d'azione), le statine non interferiscono con l'azione di altri farmaci. Ad ogni modo, le statine disponibili hanno importanti differenze farmacocinetiche, tra cui emivita, esposizione sistemica, picco di concentrazione plasmatica massima (C_{max}), biodisponibilità, legame alle proteine, lipofilia, vie metaboliche, presenza di metaboliti attivi e vie di escrezione [5].

Le statine subiscono un importante effetto di primo passaggio e questo spiega la loro bassa biodisponibilità sistemica. La maggior parte delle statine va incontro ad un profondo metabolismo a livello dei microsomi da parte degli enzimi CYP (**Figura 1**), mentre la pravastatina è biotrasformata per via enzimatica nel citosol epatico. Il CYP3A4 metabolizza lovastatina, simvastatina e atorvastatina, mentre la fluvastatina è metabolizzata principalmente dall'enzima CYP2C9, e in minor modo da CYP3A4 e CYP2C8 [5]. Lovastatina e simvastatina sono substrati più sensibili del CYP3A4 di quanto lo sia la atorvastatina, e quindi sono più soggetti alla inibizione del CYP3A4. Pravastatina e rosuvastatina non vengono metabolizzate in modo significativo dal sistema dei CYP, anche se la rosuvastatina può interagire con il CYP2C9 [5] (**Figura 1**). La pitavastatina non subisce il metabolismo da parte del CYP3A4, in quanto è protetta dal sostituito ciclopropilico presente sulla sua struttura chimica, e viene metabolizzata solo marginalmente dal CYP2C9 e CYP2C8 [7] (**Tabella 1** e **Figura 1**).

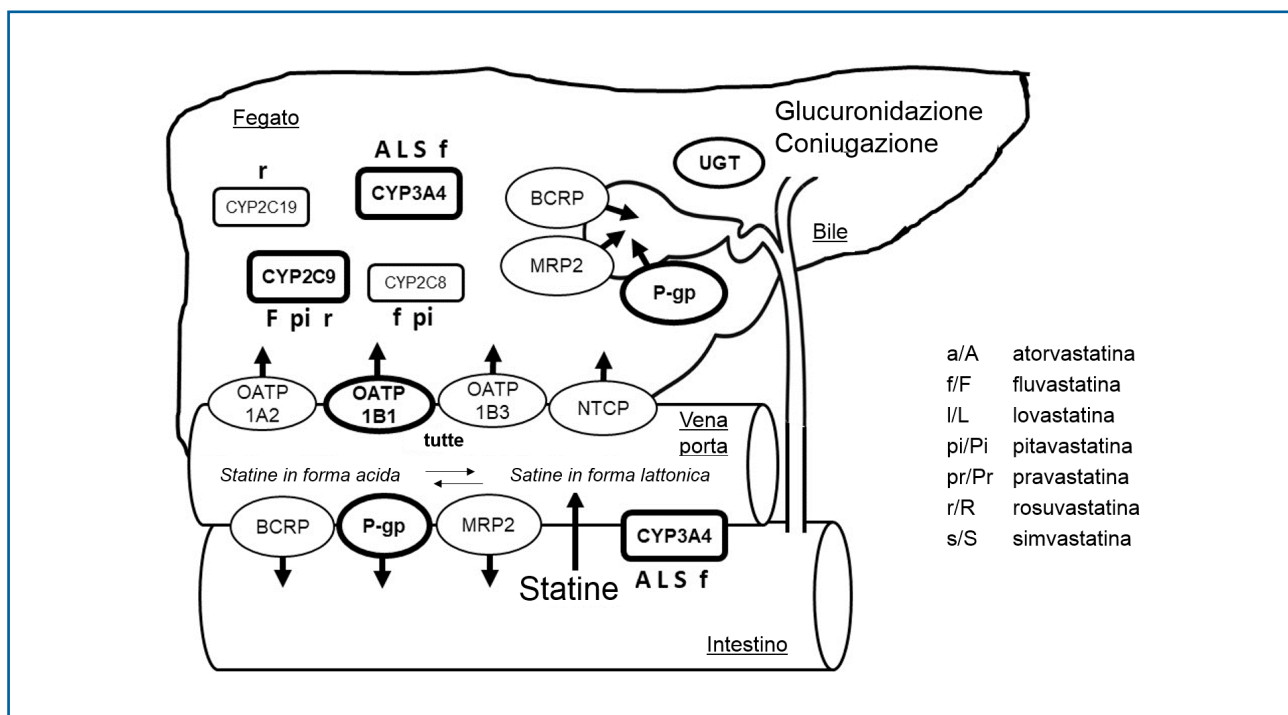


Figura 1 Fattori che possono influenzare la biodisponibilità delle statine.

In grassetto, sono evidenziati i fattori più rilevanti in grado di influenzare il metabolismo/disponibilità delle statine. L'iniziale del nome della statina in lettera maiuscola indica un maggior coinvolgimento del singolo fattore nel metabolismo/disposizione della statina stessa. Per semplicità, ulteriori dettagli sono riportati in **Tabella 1**.

BCRP: proteina di resistenza del cancro alla mammella; CYP: citocromo P450; MRP2: proteina di resistenza multifarmaco 2; NTCP: polipeptide di co-trasporto del taurocolato sodio-dipendente; OATP: polipeptide di trasporto degli anioni organici; P-gp: P-glicoproteina; UGT: uridine glucuroniltransferasi.

Le statine vengono inoltre riconosciute da trasportatori proteici presenti nel fegato, intestino e reni che modulano l'assorbimento e l'eliminazione e rappresentano un potenziale meccanismo di DDI (**Tabella 1** e **Figura 1**). Il polipeptide di trasporto degli anioni organici 1B1 (OATP1B1, nome del gene *SLCO1B1*) media la captazione epatica di tutte le statine [8]. Altri sistemi di trasporto coinvolti nella captazione e nell'efflusso delle statine comprendono OATP1B3 (*SLCO1B3*), OATP2B1 (*SLCO2B1*), proteine di resistenza multifarmaco come la p-glicoproteina (P-gp, *ABCB1*), MRP2 (*ABCC2*), la proteina di resistenza al tumore mammario (BCRP, *ABCG2*) e il polipeptide di co-trasporto del taurocolato sodio-dipendente (NTCP, *SLC10A1*).

Tabella 1 Enzimi e trasportatori che riconoscono le statine (modificata da Bellosta et al. [9]).

	Atorva	Fluva XL	Lova	Pitava	Prava	Rosuva	Simva
Metabolismo mediato da CYP	CYP3A4	CYP2C9/2C8	CYP3A4	Biliare, CYP2C9/2C8 (minore)	Solfonazione	Biliare, CYP2C9/2C19 (minore)	CYP3A4
Metabolismo mediato da UGT1/1A3	+	+	+	+	+	+	+
Trasportatori proteici							
NTCP	+	+	?	+	+	+	+
OATP1B1	+	+	+	+	+	+	+
OATP1B3	+	+	na	+	+	+	+
OATP1A2	na	na	+	na	+	+	na
OATP2B1	+	+	na	+	+	+	na
OAT3	na	+	+	na	+	na	+
BCRP	+	+	na	+	+	+	+
MDR1/P-gp	+	-	+	+	+	+	+
MRP2	+	na	na	+	+	na	+
BSEP	?	+	?	na	+	?	?

na: non applicabile; ?: sconosciuto; +: sì; -: no BCRP: proteina di resistenza del cancro alla mammella; BSEP: pompa di efflusso dei sali biliari; CYP: citocromo P450; MDR: resistenza multifarmaco; MRP: proteina di resistenza multifarmaco; NTCP: polipeptide di co-trasporto del taurocolato sodio-dipendente; OATP: polipeptide di trasporto degli anioni organici; P-gp: P-glicoproteina; UGT: uridine glucuroniltransferasi; XL extended-release.

Interazioni farmaco-farmaco con le statine

Il rischio di DDI varia tra le diverse statine e influenza la loro sicurezza e tollerabilità.

Nell'esperienza clinica con le statine sono state descritte molte DDI. Il rischio di DDI varia tra i diversi principi attivi, tanto da influenzarne in modo diverso la sicurezza e la tollerabilità [6]. Gli eventi avversi che avvengono durante il trattamento con le statine in associazione con altri farmaci in genere dipendono da un aumento delle concentrazioni plasmatiche sistemiche della statina stessa, e questo è stato descritto come un indice di potenziali effetti avversi a livello dei tessuti periferici [5]. In particolare, le DDI con un farmaco che aumenta l'esposizione alla statina può causare un aumento del rischio di eventi avversi a livello muscolare, come comparsa di mialgia, miopatia e, molto più raramente e gravemente, rhabdomiolisi [10].

I farmaci in grado di ridurre il metabolismo delle statine in seguito alla inibizione degli enzimi CYP (principalmente il CYP3A4) o di interferire con i trasportatori dei farmaci, tipo OATP1B1 e P-gp (vedi **Tabella 2**) possono causare un aumento dell'esposizione sistemica alla statina e aumentare il rischio di miopatia [6, 10, 11]. Le diverse caratteristiche fisicochimiche e farmacocinetiche delle statine possono spiegare le differenze significative nel loro potenziale di interazione, influenzando assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci.

Tabella 2 Inibitori e induttori degli enzimi coinvolti nel metabolismo delle statine (modificata da Bellosta et al. [9]).

Enzima o sistema di trasporto	Substrato	Inibitori	Induttori
CYP2C8	Fluvastatina Pitavastatina	Fluvoxamina, gemfibrozil, ketoconazolo, trimetoprim	Rifampicina
CYP2C9	Fluvastatina Pitavastatina Rosuvastatina	Amiodarone, capecitabina, cotrimoxazolo, etravirina, fluvoxamina, ketoconazolo, fluconazolo, metronidazolo, miconazolo, oxandrolone, sulfafenazolo, tigeciclina, voriconazolo, zafirlukast	Aprepitant, bosentan, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, iperico, rifampicina

>Segue

Enzima o sistema di trasporto	Substrato	Inibitori	Induttori
CYP3A4	Atorvastatina Lovastatina* Simvastatina*	Acido fusidico, alprazolam, amiodarone, amlodipina, amprenavir, antidepressivi triciclici, aprepitant, atazanavir, azitromicina, bicalutamide, boceprevir, cilostazolo, cimetidina, ciprofloxacina, claritromicina, conivaptan, corticosteroidi, crizotinib, ciclosporina, danazol, darunavir, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fluoxetina, fluvoxamina, fosamprenavir, imatinib, indinavir, isoniazide, itraconazolo, ketoconazolo, lapatinib, lopinavir, mibefradil, midazolam, nefazodone, nelfinavir, nilotinib, pazopanib, posaconazolo, ranitidina, ranolazina, ritonavir, saquinavir, sertralina, sildenafil, sirolimus, succo di pompelmo, tacrolimus, tamoxifen, telaprevir, telitromicina, ticagrelor, venlafaxina, verapamil, voriconazolo, warfarin, zileuton	Aprepitant, armodafinil, barbiturici, carbamazepina, ciclofosfamide, desametasone, fenobarbital, fenitoina, iperico, omeprazolo, pioglitazone, prednisone, rifampicina, vemurafenib
MDRP o P-gp	Atorvastatina Lovastatina Pitavastatina Pravastatina Simvastatina	Chinidina, ciclosporina, elacridar, eritromicina, itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir, verapamil	Iperico, rifampicina
OATP1B1	Tutte le statine	Claritromicina, ciclosporina, eritromicina, gemfibrozil, gemfibrozil-O-glucuronide, indinavir, rifampicina, ritonavir, roxitromicina, saquinavir, telitromicina	
UGT	Atorvastatina Lovastatina Pravastatina Simvastatina	Ciclosporina, gemfibrozil	Rifampicina

CYP, citocromo P450; MDRP, proteina associate alla resistenza multi-farmaco; OATP, polipeptide di trasporto degli anioni organici; P-gp, P-glicoproteina; UGT, uridina glucuroniltransferasi.

* Più sensibili all'inibizione del CYP3A4.

Molti farmaci hanno il potenziale di causare interazioni di tipo farmacocinetico con le statine aumentando il rischio di miopatia e rhabdmiolisi (**Tabella 3**). Diventa quindi importante considerare la capacità di causare DDI quando viene selezionata una statina per un particolare paziente. Un altro potenziale rischio di DDI è rappresentato dalle preparazioni di nutraceutici che contengono derivati del riso rosso, che ha un'azione ipolipemizzante. Il riso fermentato con un lievito di colore rosso (*Monascus purpureus*) contiene quantità variabili di monacolina K (un composto chimicamente non distinguibile dalla lovastatina), ed effetti avversi simili a quelli osservati con le statine sono stati descritti in alcuni pazienti che assumevano questo nutraceutico. Infatti, le recenti linee guida non raccomandano la combinazione di riso rosso con le statine a causa del rischio aumentato di DDI e miopatia [1].

Tabella 3 Farmaci che possono aumentare il rischio di miopatia e rhabdmiolisi quando co-somministrate con le statine (modificata da Bellosta et al. [9]).

Inibitori/Substrati del CYP3A4	Altri
Acido fusidico Amiodarone Antifungini azolici (fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo, voriconazolo) Calcio antagonisti (mibefradil, diltiazem, verapamil) Ciprofloxacina Colchicina Danazol Farmaci antiretrovirali (anti-HIV); amprenavir, atazanavir, cobicistat, darunavir, delavirdina, efavirenz, elvitegravir, etravirina, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, nevirapina, rilpivirina, ritonavir, saquinavir) Farmaci contro il virus dell'epatite C (boceprevir, telaprevir) Immunosoppressori (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus) Macrolidi (azitromicina, claritromicina, eritromicina, telitromicina) Midazolam Nefazodone Sildenafil Sitagliptin Succo di pompelmo* Ticagrelor Warfarin	Digossina Fibrati (gemfibrozil) Niacina

*Succo di pompelmo: dovrebbe essere evitato in combinazione con simvastatina e lovastatina.

Statine nell'anziano

Tutte le fasi farmacocinetiche vengono influenzate dall'invecchiamento, aumentando così il rischio di DDI.

Dal momento che molti dei pazienti trattati con le statine sono anziani e/o soffrono di co-morbilità cardio-metaboliche, questi possono ricevere la prescrizione di diversi farmaci che possono aumentare il rischio di DDI. Circa il 3% dei ricoveri ospedalieri sono causati da una DDI [13] e la prevalenza di DDI nella popolazione anziana è di circa il 50% [14]. Le DDI rappresentano circa il 15% di tutti gli errori di prescrizione evitabili e le loro conseguenze costituiscono un grave problema di salute nell'anziano [15]. Inoltre, gli effetti di queste conseguenze possono essere confusi con l'aggravamento di patologie preesistenti o con una inefficacia del trattamento [16]. Infatti, le DDI sono abbastanza comuni nei pazienti anziani e sono proporzionali al numero di farmaci e di ospedalizzazioni nell'anno precedente [17].

Con l'avanzare dell'età, la maggioranza dei processi fisiologici declina gradualmente, tra cui la funzionalità renale ed epatica [18]. Infatti, tutte le fasi farmacocinetiche, dall'assorbimento alla escrezione, vengono influenzate dall'invecchiamento, aumentando così il rischio di DDI. Inoltre, i pazienti anziani trattati con molti farmaci dovrebbero essere rivalutati regolarmente per evitare il rischio di DDI [7]. D'altra parte, nell'anziano è frequente anche l'under-treatment, per cui è stata stabilita una chiara correlazione con la polifarmacia.

Inoltre, i pazienti anziani sono più facilmente propensi a soffrire di problemi muscolari causati dalle statine, dato che la massa muscolare e l'attività degli enzimi coinvolti nel metabolismo e nell'eliminazione dei farmaci si riduce con l'invecchiamento [19]. Tutto considerato, nei pazienti anziani che ricevono terapie multifarmaco, specialmente quei pazienti che sono trattati con farmaci a ristretto indice terapeutico, è importante attivare un sistema di controllo dei farmaci somministrati per raggiungere un modello di prescrizione più appropriato. Una maggiore attenzione nella prescrizione dei trattamenti, una analisi attenta della lista dei farmaci e una rivalutazione delle indicazioni e degli effetti delle prescrizioni sono essenziali per assicurare che la polifarmacia sia ridotta ai minimi termini e che la sicurezza per il paziente sia massimizzata.

Come detto in precedenza, gli evidenti benefici clinici delle statine hanno spinto ad aumentare il loro utilizzo nella pratica clinica nei pazienti con alto rischio cardiovascolare, specialmente nella popolazione anziana che riceve spesso molteplici trattamenti per co-morbilità, aumentando di conseguenza anche il rischio di DDI con le statine stesse. Inoltre, il paziente anziano è il maggiore consumatore di farmaci da automedicazione o da banco, tra cui vitamine, minerali, nutraceutici e alimenti (come ad esempio il succo di pompelmo), che contribuiscono a rendere più complessa la terapia e anche ad aumentare il rischio di reazioni avverse conseguenti alle DDI, inclusi i sintomi muscolari associati alle statine (SAMS) [19-21]. Di conseguenza, l'esposizione di questi pazienti al rischio cardiovascolare rimane elevata. In prospettiva, per migliorare questo scenario clinico, sarà importante definire un approccio più appropriato, ad esempio fornendo ai medici e ai clinici delle linee guida per la prescrizione e sistemi di supporto per la fornitura di protocolli medici efficaci, con una razionalizzazione delle necessità prescrittive ed una efficace comunicazione di quelli che sono i risultati ai pazienti e a tutto il personale sanitario coinvolto.

Reazioni avverse alle statine e DDI: tossicità epatica

L'inibizione e l'induzione dell'attività degli enzimi metabolici sono importanti cause di DDI che portano a lesioni epatiche.

Una domanda, che non ha ancora ricevuto una risposta adeguata, è quale tipo di reazione avversa sia correlata alle DDI con le statine. La miopatia, causata da un aumento dei livelli plasmatici circolanti delle statine in seguito alla co-somministrazione con un inibitore degli enzimi CYP, è un fenomeno molto ben conosciuto e caratterizzato sia dal punto di vista farmacologico [1, 6, 18, 22], sia dal punto di vista pato-fisiologico dei SAMS [19-21, 23]. Al contrario, molto meno si sa circa la relazione tra DDI e altri effetti avversi dovuti alle statine, tra cui l'alterazione dei livelli di glucosio nel sangue e l'incidenza di nuovi casi di diabete, eventi avversi a livello cognitivo, proteinuria e tossicità epatica [1].

L'inibizione e l'induzione dell'attività degli enzimi metabolici sono importanti cause di DDI che portano a lesioni epatiche. Un accumulo di farmaco o dei suoi metaboliti può risultare potenzialmente tossico in seguito ad una inibizione competitiva e portare ad un maggior rischio di eventi avversi. Malgrado la *Food and Drug Administration* (FDA)

americana abbia determinato che gravi lesioni epatiche dovute alle statine sono un evento raro e che un controllo periodico degli enzimi epatici non è necessario [24], le DDI possono alterare il profilo di tossicità di un farmaco e quindi potenzialmente risultare in epatotossicità [25], in particolare in pazienti anziani che possono soffrire di multi-patologie che richiedono la somministrazione di terapie multiple. Ad ogni modo, può essere difficile stabilire una relazione causale in una lesione epatica indotta da un farmaco e l'ultimo farmaco prescritto non può essere sempre il principale o l'unico agente responsabile [26].

Diversi farmaci sono stati identificati come inibitori del CYP3A4, tra cui antibiotici, antifungini, antidepressivi, calcio antagonisti, steroidi e antiretrovirali (**Tabella 2**). È stato di recente descritto un caso di epatite colestatica ricorrente in un paziente trattato con l'antifungino voriconazolo, inizialmente con lansoprazolo e in seguito con simvastatina [27]. Il CYP2C19 è il principale enzima coinvolto nel metabolismo del voriconazolo, sebbene CYP3A4 e CYP2C9 possano anch'essi contribuire [28]. Il voriconazolo inoltre è un forte inibitore *in vivo* del CYP3A4 [12] (**Tabella 2**). Sulla base della sequenza degli eventi, molto probabilmente la simvastatina, che è un inibitore e substrato del CYP3A4, ha aumentato le concentrazioni di voriconazolo, che ha causato l'epatite colestatica. Infatti, l'incidenza di alterazioni degli enzimi epatici indotte da voriconazolo è direttamente proporzionale alle concentrazioni plasmatiche del voriconazolo stesso [29].

Anche i farmaci antiretrovirali, come gli inibitori della proteasi (PI), gli inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici e gli inibitori dell'integrasi dell'HIV possono inibire o indurre il CYP3A4 [30] (**Tabella 2**). Pertanto, il potenziale per DDI ed epatotossicità dovrebbero essere considerati con attenzione durante le co-somministrazioni di questi farmaci e statine. Un paziente sieropositivo trattato con diversi farmaci antiretrovirali, come darunavir (un PI e un inibitore del CYP3A4), ritonavir (un PI utilizzato come potenziatore farmacocinetico, e un inibitore del CYP3A4, BCRP e P-gp), lamivudina (un inibitore della trascrittasi inversa) e raltegravir (un inibitore dell'integrasi che non interferisce con alcun enzima che metabolizza i farmaci), ha sviluppato insufficienza renale indotta da rhabdmiolisi e tossicità epatica quando la atorvastatina è stata sostituita dalla simvastatina [31]. È importante sottolineare che il paziente era in trattamento anche con acido valproico che è un potente inibitore di diversi enzimi CYP [32]. Le DDI che portano a tossicità epatica sono importanti anche nei pazienti soggetti a trapianto d'organo, che spesso sono trattati con regimi immunosoppressivi basati su inibitori della calcineurina, tipo la ciclosporina, che aumentano in modo significativo le concentrazioni plasmatiche della statina attraverso l'inibizione di OATP1B1, ABCB1 e CYP3A4 [25]. Un paziente ha sviluppato una grave epatotossicità dopo l'introduzione di atorvastatina in un regime immunosoppressivo basato sulla ciclosporina. Dopo la sospensione del trattamento con atorvastatina, e la sostituzione della ciclosporina con everolimus, gli enzimi epatici sono ritornati ai livelli normali [33].

Interazioni con le statine in pazienti sieropositivi

Uno dei problemi principali nel trattare l'iperlipidemia nei pazienti con HIV è la selezione del farmaco ipolipemizzante.

Grazie ai miglioramenti nella terapia antiretrovirale, l'infezione da virus dell'HIV è diventata una condizione cronica. L'incidenza di infarto del miocardio e patologie cardiovascolari è maggiore [34] come conseguenza dell'azione infiammatoria diretta del virus sulla parete arteriosa e dell'iperlipidemia secondaria indotta dalla terapia, aspetti osservati di frequente nei pazienti con HIV, a prescindere dal trattamento a cui sono sottoposti [35]. Il trattamento antiretrovirale causa un marcato aumento dei livelli plasmatici di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi e una predominanza di piccole particelle di lipoproteine a bassa densità, mentre i livelli di HDL rimangono bassi [1]. Il co-trattamento con farmaci ipolipemizzanti è comune nei pazienti in trattamento per l'infezione da HIV e le statine dovrebbero essere utilizzate per abbassare i livelli di colesterolo LDL, ma questa terapia presenta diversi problemi a causa delle possibili DDI tra gli agenti antiretrovirali e i farmaci ipolipemizzanti [1, 30]. Uno dei problemi principali nel trattare l'iperlipidemia nei pazienti con HIV è quindi la selezione del farmaco ipolipemizzante che dovrà agire in modo efficace e sicuro per raggiungere i livelli di lipidi circolanti ottimali. I PI come amprenavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir sono tutti inibitori del CYP3A4 (**Tabella 2**), e indinavir e saquinavir sono anche inibitori di MDR1 e/o OATP1B1. Il ritonavir è

anche un inibitore del CYP2D6 a dosaggi terapeutici ed è un potente attivatore del recettore X del pregnano, quindi è in grado di indurre un grande numero di enzimi che metabolizzano farmaci clinicamente importanti, come il CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 e glucuroniltransferasi [36]. Inoltre, è un induttore e un inibitore della P-gp [37, 38]. La cosomministrazione di ritonavir più saquinavir aumenta l'esposizione sistemica di simvastatina e atorvastatina (fino a 30 volte), mentre l'esposizione della pravastatina viene ridotta [39]. I PI non dovrebbero essere somministrati con le statine in forma lattonica (simvastatina e lovastatina) [39]. Fluvastatina e pravastatina sono considerate una terapia di prima linea quando è necessario somministrare una statina a pazienti in terapia potenziata con ritonavir [1, 40]. La fluvastatina è metabolizzata del CYP2C9, mentre pravastatina e rosuvastatina non subiscono un metabolismo CYP-dipendente significativo [5]. Comunque, l'esposizione alla pravastatina è ridotta del 50% quando viene co-somministrata con saquinavir e ritonavir, presumibilmente in seguito all'induzione del suo metabolismo³⁹. La terapia con lopinavir potenziata da ritonavir raddoppia l'esposizione alla rosuvastatina, molto probabilmente per l'effetto inibitorio del lopinavir su OATP1B1 [40].

Quando vengono somministrati con le statine, gli inibitori della proteasi dell'HIV e del virus dell'epatite C (HCV) possono potenziare i livelli ematici delle statine. Questo potrebbe portare allo sviluppo di miopatia e scatenare la rhabdomiolisi. Sulla base di questi dati, la FDA ha revisionato le etichette di alcune statine come pure di PI dell'HIV o HCV per avvertire i pazienti delle possibili interazioni che potrebbero aumentare il rischio di miopatia e insufficienza renale [12]. L'avviso della FDA elenca lovastatina e simvastatina come controindicate e richiede cautela nell'uso o suggerisce delle limitazioni di dosaggio nel caso di atorvastatina e rosuvastatina, a seconda dell'esatta combinazione di statina e PI. La FDA non fornisce alcuna limitazione di dosaggio nel caso di pitavastatina e pravastatina [12]; la fluvastatina sembra essere sicura quando somministrata in combinazione con i PI [30]. Le interazioni degli inibitori della trascrittasi inversa con le statine sono molto meno gravi di quelle dei PI, mentre gli inibitori dell'integrasi, inibitori della fusione e del recettore 5 delle chemochine non hanno alcuna interazione di significato clinico con le statine [30]. Per i pazienti che non tollerano le statine, l'uso di ezetimibe potrebbe essere una efficace opzione terapeutica [1].

La farmacogenetica influenza le interazioni con le statine

L'attività degli enzimi delle famiglie dei CYP e dei trasportatori ha una variabilità interindividuale.

La disponibilità delle statine varia e coinvolge l'azione di enzimi metabolici e di trasportatori proteici, rendendo la previsione delle DDI alquanto difficile. Inoltre, è stata descritta una variabilità interindividuale nell'attività degli enzimi delle famiglie dei CYP e dei trasportatori e studi molecolari hanno evidenziato l'esistenza di diverse varianti genetiche che possono modulare la disponibilità delle statine e le loro DDI [41, 42]. La presenza di varianti polimorfiche nei geni che codificano per i trasportatori deputati all'efflusso e alla captazione dei farmaci è correlata allo sviluppo di effetti avversi causati da un alterato passaggio della statina attraverso le membrane cellulari [41]. I dati disponibili sembrano indicare che la tossicità muscolare dovuta alle statine sia meglio correlabile con la variante allelica T521C di *SLCO1B1* (conosciuta anche come aplotipi *SLCO1B1**5, *15, *16, *17) che è stata consistentemente associata ad elevati livelli circolanti di statine, misurati come AUC o Cmax, probabilmente causati da una ridotta captazione epatica [43, 44]. Su questa linea, in uno studio trasversale in pazienti trattati con glimepiride e rosuvastatina, non sono state osservate interazioni ed entrambi i farmaci hanno dimostrato un profilo di sicurezza tollerabile in tutti i pazienti. Ad ogni modo, pazienti con il polimorfismo *SLCO1B1* T521C avevano Cmax e AUC della glimepiride significativamente più elevati con la combinazione con rosuvastatina rispetto a quelli trattati con la sola glimepiride [45]. Un'altra variante di *SLCO1B1* (A388G) è stata associata a livelli più elevati di rosuvastatina, ma a livelli più bassi di atorvastatina [46]. Una disfunzione genetica del trasportatore di efflusso ABCG2 porta ad un marcato aumento dell'esposizione sistemica a varie statine [47], molto probabilmente a causa del conseguente aumento della biodisponibilità. Un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina in pazienti cinesi con la variante 421C>A di *ABCG2* è associata ad un aumento dell'effetto ipolipemizzante e all'uso di dosi più ridotte della statina [48].

Quindi, una analisi farmacogenetica potrebbe rappresentare una buona opportunità per uno studio più approfondito dei polimorfismi genici che modulano la disponibilità delle statine e potrebbe fornire nuovi strumenti per migliorare la previsione e la gestione delle DDI con le statine.

Conclusioni

L'uso clinico delle statine si sta allargando, particolarmente nei pazienti anziani che sono spesso trattati con terapie multifarmaco per diverse patologie concomitanti, esponendoli così ad un aumentato rischio di eventi avversi da farmaco in seguito a una interazione tra i farmaci stessi, tra cui sintomi muscolari [19-21] ed epatotossicità indotte dalle statine [49]. Al momento le evidenze di lesioni epatiche indotte da statine dopo una DDI sono scarse ma di potenziale rilevanza clinica in popolazioni di pazienti particolari. Ulteriori studi sono necessari per definire meglio questo importante effetto. Un'altra interessante domanda che dovrà essere ulteriormente esplorata in futuro è la potenziale interazione delle statine con le proteine terapeutiche come gli anticorpi monoclonali. Il diverso comportamento farmacologico di queste due classi di farmaci indica che il rischio di DDI potrebbe essere limitato e che la co-somministrazione dovrebbe portare ad un buon profilo di sicurezza.

Le differenze che esistono tra i profili farmacocinetici delle diverse statine possono influenzare la loro capacità di causare eventi avversi [5, 6, 22]. Questo potrebbe diventare un aspetto cruciale quando viene considerato il rischio di interazioni tra farmaci nel momento in cui è necessario decidere quale farmaco somministrare a pazienti che sono già in trattamento con statine. Comunque, saranno necessari altri studi clinici a lungo termine prima di poter giungere ad una conclusione definitiva sulla sicurezza di questa combinazione. Infine, sono disponibili solo pochi dati clinici sulle DDI con le statine in popolazioni speciali, quali i pazienti con ipercolesterolemia familiare, pazienti pediatrici e in popolazioni di diversa etnia [19] e più informazioni saranno necessarie per meglio definire i problemi di sicurezza delle statine stesse.

Tutto considerato, anche se le statine sono una classe di farmaci disponibili nella pratica clinica per più di 25 anni, l'allargamento del loro utilizzo tra i pazienti lascia aperte diverse importanti domande che sono ancora in attesa di una risposta chiara e definitiva. Solo una migliore e più profonda conoscenza del potenziale di interazioni tra le statine e altre opzioni terapeutiche potrà aiutare il medico e il clinico a selezionare il trattamento più efficace e più sicuro per i propri pazienti. È necessario procedere con cautela per bilanciare i potenziali benefici clinici con il rischio di un trattamento con statine, e migliorare il risultato complessivo fornendo ai pazienti un supporto basato sulle evidenze, sicuro e costo-efficace.

Bibliografia

- [1] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Hear J* 2016; 37: 2999-3058.
- [2] Gu Q, Paulose-Ram R, Burt VL, Kit BK. Prescription cholesterol-lowering medication use in adults aged 40 and over: United States, 2003-2012. *NCHS Data Brief* 2014; 177: 1-8.
- [3] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S1-45.
- [4] Wiggins BS, Saseen JJ, Page 2nd RL, 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: e468-e495.
- [5] Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 413-428.
- [6] Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11: 933-946.
- [7] Corsini A, Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1551-1562.
- [8] Ieiri I, Higuchi S, Sugiyama Y. Genetic polymorphisms of uptake (OATP1B1, 1B3) and efflux (MRP2, BCRP) transporters: implications for inter-individual differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins and other clinically relevant drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009; 5: 703-729.
- [9] Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17:25-37
- [10] Botorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. *Am J Cardiol* 2006; 97: 27C-31C.
- [11] Corsini A, Bellosta S. Drug-drug interaction with statins. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2008; 1: 105-113.
- [12] FDA. Food and Drug Administration. Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. 2012. Disponibile al sito: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064982.htm>

- [13] Shapiro LE, Shear NH. Drug-drug interactions: how scared should we be? *CMAJ* 1999; 161: 1266-1267.
- [14] Venturini CD, Engroff P, Ely LS, et al. Gender differences, polypharmacy, and potential pharmacological interactions in the elderly. *Clin (Sao Paulo)* 2011; 66: 1867-1872.
- [15] Santos TRA, Silveira EA, Pereira L V, et al. Potential drug-drug interactions in older adults: A populationbased study. *Geriatr Gerontol Int.* 2017; 17: 2336-2346.
- [16] Hines LE, Murphy JE. Potentially harmful drug-drug interactions in the elderly: a review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2011; 9: 364-377.
- [17] Hanlon JT, Perera S, Newman AB, et al. Potential drug-drug and drug-disease interactions in well-functioning community-dwelling older adults. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42: 228-233.
- [18] Kinirons MT, Crome P. Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly. An update. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 302-312.
- [19] Kellick KA, Bottorff M, Toth PP, The National Lipid Association's Safety Task F. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol* 2014; 8: S30-46.
- [20] du Souich P, Roederer G, Dufour R. Myotoxicity of statins: Mechanism of action. *Pharmacol Ther* 2017; 175: 1-16.
- [21] Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol* 2016; 32: S35-65.
- [22] Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Hear J* 2015; 36: 1012-1022.
- [23] Apostolopoulou M, Corsini A, Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 745-754.
- [24] FDA. Cholesterol-lowering drugs get labeling changes. 2015. Disponibile sul sito: <https://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/specialfeatures/ucm290856.htm>
- [25] Corsini A, Bortolini M. Drug-induced liver injury: the role of drug metabolism and transport. *J Clin Pharmacol* 2013; 53: 463-474.
- [26] Shapiro MA, Lewis JH. Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 477-505.
- [27] Lopez JL, Tayek JA. Voriconazole-Induced Hepatitis via Simvastatin- and Lansoprazole-Mediated Drug Interactions: A Case Report and Review of the Literature. *Drug Metab Dispos* 2016; 44: 124-126.
- [28] Groll AH, Kolve H, Ehler K, et al. Pharmacokinetic interaction between voriconazole and ciclosporin A following allogeneic bone marrow transplantation. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 113-114.
- [29] Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, et al. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 235-243.
- [30] Wiggins BS, Lamprecht Jr. DG, Page 2nd RL, Saseen JJ. Recommendations for Managing Drug-Drug Interactions with Statins and HIV Medications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17: 375-389
- [31] Bastida C, Also MA, Pericas JM, et al. Rhabdomyolysis and severe hepatotoxicity due to a drug-drug interaction between ritonavir and simvastatin. Could we use the most cost-effective statin in all human immunodeficiency virus-infected patients?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32: 579-582.
- [32] Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 347-356.
- [33] Ivandic E, Basic-Jukic N. Liver damage caused by atorvastatin and cyclosporine in patients with renal transplant. *Acta Med Croat* 2014; 68: 175-178.
- [34] Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 614-622.
- [35] Malvestutto CD, Aberg JA. Management of dyslipidemia in HIV-infected patients. *Clin Lipidol* 2011; 6: 447-462.
- [36] Yeh RF, Gaver VE, Patterson KB, et al. Lopinavir/ritonavir induces the hepatic activity of cytochrome P450 enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 but inhibits the hepatic and intestinal activity of CYP3A as measured by a phenotyping drug cocktail in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 52-60.
- [37] Drewe J, Gutmann H, Fricker G, et al. HIV protease inhibitor ritonavir: a more potent inhibitor of P-glycoprotein than the cyclosporine analog SDZ PSC 833. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 1147-52.
- [38] Perloff MD, Von Moltke LL, Marchand JE, Greenblatt DJ. Ritonavir induces P-glycoprotein expression, multidrug resistance-associated protein (MRP1) expression, and drug transporter-mediated activity in a human intestinal cell line. *J Pharm Sci* 2001; 90: 1829-1837.
- [39] Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1195-1211.
- [40] Josephson F. Drug-drug interactions in the treatment of HIV infection: focus on pharmacokinetic enhancement through CYP3A inhibition. *J Intern Med* 2010; 268: 530-539.
- [41] Arrigoni E, Del Re M, Fidilio L, et al. Pharmacogenetic Foundations of Therapeutic Efficacy and Adverse Events of Statins. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 104.
- [42] Wilke RA, Moore JH, Burmester JK. Relative impact of CYP3A genotype and concomitant medication on the severity of atorvastatin-induced muscle damage. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 415-421.
- [43] Hou Q, Li S, Li L, et al. Association between SLC01B1 Gene T521C Polymorphism and Statin-Related Myopathy Risk: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Med* 2015; 94: e1268.
- [44] Oshiro C, Mangravite L, Klein T, Altman R. PharmGKB very important pharmacogene: SLC01B1. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 211-216.
- [45] Kim CO, Oh ES, Kim H, Park MS. Pharmacokinetic interactions between glimepiride and rosuvastatin in healthy Korean subjects: does the SLC01B1 or CYP2C9 genetic polymorphism affect these drug interactions? *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 503-512.
- [46] DeGorter MK, Tirona RG, Schwarz UI, et al. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet* 2013; 6:400-408.
- [47] Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 130-133.
- [48] Lee HK, Hu M, Lui Ss, et al. Effects of polymorphisms in ABCG2, SLC01B1, SLC10A1 and CYP2C9/19 on plasma concentrations of rosuvastatin and lipid response in Chinese patients. *Pharmacogenomics* 2013; 14: 1283-1294.
- [49] Benes LB, Bassi NS, Davidson MH. The Risk of Hepatotoxicity, New Onset Diabetes and Rhabdomyolysis in the Era of High-Intensity Statin Therapy: Does Statin Type Matter? *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 59: 145-152.