

La gestione dell'ipercolesterolemia nel soggetto intollerante alla statina

Giosiana Bosco, Francesco Di Giacomo Barbagallo, Salvatore Spampinato, Antonino Di Pino, Francesco Purrello, Salvatore Piro, Roberto Scicali

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Ospedale Garibaldi-Nesima, Università degli Studi di Catania, Catania, Italia

Corrispondenza: Roberto Scicali

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania, Ospedale Garibaldi-Nesima, Medicina Interna, Via Palermo 636, 95122, Catania, Italia. Fax +39-0957598421.

Email roberto.scicali@unict.it

Introduzione

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morbilità e mortalità in tutto il mondo e l'aumento dei livelli di colesterolo LDL è fattore causale di malattia cardiovascolare. Sebbene le statine costituiscano il trattamento ipolipemizzante di prima linea e siano generalmente ben tollerate dalla maggior parte dei pazienti, la comparsa di effetti collaterali è di comune riscontro nella pratica clinica ed è spesso responsabile della discontinuità o dell'interruzione del trattamento. Ciò ha rilevanti implicazioni cliniche, in quanto la sospensione della terapia statinica si associa ad un significativo incremento del rischio di eventi cardiovascolari (CV). Recentemente la *National Lipid Association* (NLA) ha fornito una definizione aggiornata di intolleranza alle statine con cui si intende uno o più effetti collaterali associati alla terapia con statine, che si risolvono o migliorano con la riduzione o l'interruzione della terapia. I pazienti che non sono in grado di tollerare alcun regime di terapia con statine sono classificati come completamente intolleranti, mentre coloro che tollerano una dose di statina ridotta, una statina diversa o un regime di dosaggio non convenzionale (a giorni alterni o due volte a settimana) ed insufficiente per raggiungere il target terapeutico di LDL (in base alla stratificazione del rischio cardiovascolare) sono classificati come parzialmente intolleranti. Infine, per definire un paziente intollerante, dovrebbero essere state provate almeno due statine, assunte regolarmente ogni giorno, di cui almeno una al più basso dosaggio disponibile in commercio [1].

Effetti collaterali delle statine

Gli effetti collaterali associati all'assunzione delle statine possono essere raggruppati nell'acronimo SASE (*Statin Associated Side Effects*) [2,3]. Tra i SASE, i disturbi più frequentemente riscontrati e motivo principale di sospensione della terapia con statine sono rappresentati dai sintomi muscolari (*Statin-Associated Muscle Symptoms* - SAMS) che comprendono generalmente la mialgia, la miopatia e, più raramente, la rabdomiolisi [4]. I SAMS possono avere cause differenti, infatti numerosi fattori endogeni ed esogeni sono stati identificati come fattori predisponenti [5,6]; tuttavia, si ritiene che gran parte dei SAMS dipenda da un effetto placebo negativo, in cui l'aspettativa del possibile effetto collaterale si traduce in un'effettiva esperienza di questi sintomi che potrebbero non essere correlati al farmaco in sé. Il tasso di intolleranza alle statine negli studi osservazionali permane maggiore rispetto a quello osservato negli studi clinici randomizzati controllati (*RCTs*), probabilmente per l'utilizzo di una terminologia non univoca nella descrizione dei SAMS e per la mancanza di strumenti di misura standardizzati. Lo studio *PROSISA* recentemente pubblicato dalla Società Italia di Aterosclerosi (SISA) e che ha coinvolto i principali centri lipidologici italiani ha però evidenziato come la reale percentuale di soggetti dislipidemici con intolleranza completa alle statine sia però più bassa di quella finora riscontrata negli studi osservazionali precedentemente pubblicati [7]. Pertanto, la NLA *Statin Muscle Safety Task Force*

ha proposto uno score, *Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index* (SAMS-CI), al fine di riconoscere i SAMS nella pratica clinica, discriminandoli così da altre tipologie di sintomi muscolari non necessariamente collegate a terapia statinica, e di ottimizzare così il trattamento dei pazienti che manifestano tale sintomatologia (**Fig. 1**).

Gestione personalizzata della terapia

Prima di iniziare la terapia statinica è fondamentale adottare un sistema di prevenzione dell'intolleranza alle statine, mirato ad informare il paziente sul rationale del trattamento, sui benefici ipolipemizzanti e cardiovascolari correlati e, qualora richiesto al clinico, informare e rassicurare il paziente sui realmente possibili e non frequenti effetti collaterali correlati alle statine. Bisogna valutare e correggere eventuali fattori di rischio reversibili e, in caso di necessità, considerare sin dall'inizio un regime terapeutico alternativo adatto ad evitare la comparsa di tali effetti indesiderati.

La gestione dei pazienti che, dopo l'inizio della terapia, presentano sintomi suggestivi di intolleranza alla statina prevede un'anamnesi completa, un esame obiettivo accurato e la misurazione di biomarcatori di danno muscolare. La stima della gravità dei sintomi e l'eventuale presenza di alterazione di biomarcatori di danno muscolare sono necessari per adottare un approccio individualizzato ed incentrato sul paziente, così da gestire efficacemente l'intolleranza alle statine (**Fig.2**). Potrebbe essere utile, pertanto, somministrare una statina differente, ridurre il dosaggio o adottare uno schema posologico alternativo. Per alcuni pazienti sussiste l'impossibilità di tollerare qualsiasi statina a qualsiasi regime terapeutico oppure accade che, nonostante l'assunzione di statina alla massima dose tollerata, si verifichi il mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici e risulti pertanto necessario introdurre ulteriori terapie farmacologiche in aggiunta alla statina. Le strategie terapeutiche nei soggetti parzialmente o completamente intolleranti alle statine prevedono l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti non statinici come ezetimibe, gli inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) quali gli anticorpi monoclonali (alirocumab ed evolocumab) e, di recente disponibile in commercio, il silenziatore dell'RNA (Inclisiran), acido bempedoico (non ancora disponibile in commercio), nutraceutici. Le diverse combinazioni terapeutiche possibili hanno come obiettivo comune ridurre quanto più possibile, più precocemente e più a lungo nel tempo i livelli di colesterolo-LDL (LDL-C), soprattutto per pazienti a rischio CV alto e molto alto, riducendo così il rischio di sviluppare eventi CV.

Fig.1 Score per la sintomatologia muscolare associata a statine (*Statin-Associated Muscle Symptoms Clinical Index, SAMS-CI*)

Quanti regimi di terapia statinica assunti dal paziente possono aver determinato l'insorgenza o il peggioramento di sintomi muscolari?

Uno

A. Localizzazione e tipologia di sintomi muscolari
(se compare più di una categoria, registrare il numero più alto)

simmetrica, flessori dell'anca o cosce 3

simmetrica, polpacci 2

simmetrica, estremità prossimale superiore 2

asimmetrica, intermittente, non specifico di nessuna area 1

B. Tempo di insorgenza dei sintomi muscolari in relazione all'inizio della terapia con statina

< 4 settimane 3

4-12 settimane 2

> 12 settimane 1

C. Tempo di miglioramento dei sintomi muscolari dopo sospensione di terapia con statina
(se il paziente sta ancora assumendo statine, interromperne l'assunzione e monitorare i sintomi)

< 2 settimane 2

2-4 settimane 1

Nessun miglioramento dopo 4 settimane 0

Riproporre al paziente un regime di trattamento con statine (anche se lo stesso tipo o regime di trattamento con statine, come sopra) e completare la domanda finale:

D. Tempo di ricorrenza di sintomi muscolari simili in relazione all'inizio di un secondo regime di terapia con statina

< 4 settimane 3

4-12 settimane 1

> 12 settimane o nessuna ricorrenza di sintomatologia simile. 0

Totale

Due o più

A. Localizzazione e tipologia di sintomi muscolari
(se compare più di una categoria, registrare il numero più alto)

simmetrica, flessori dell'anca o cosce 3

simmetrica, polpacci 2

simmetrica, estremità prossimale superiore 2

asimmetrica, intermittente, non specifico di nessuna area 1

B. Tempo di insorgenza dei sintomi muscolari in relazione all'inizio della terapia con statina

< 4 settimane 3

4-12 settimane 2

> 12 settimane 1

C. Tempo di miglioramento dei sintomi muscolari dopo sospensione di terapia con statina
(se il paziente sta ancora assumendo statine, interromperne l'assunzione e monitorare i sintomi)

< 2 settimane 2

2-4 settimane 1

Nessun miglioramento dopo 4 settimane 0

Relativamente al regime di trattamento con statine più recente (anche se la stessa tipologia di statina, come sopra):

D. Tempo di ricorrenza di sintomi muscolari simili in relazione all'inizio di un secondo regime di terapia con statina

< 4 settimane 3

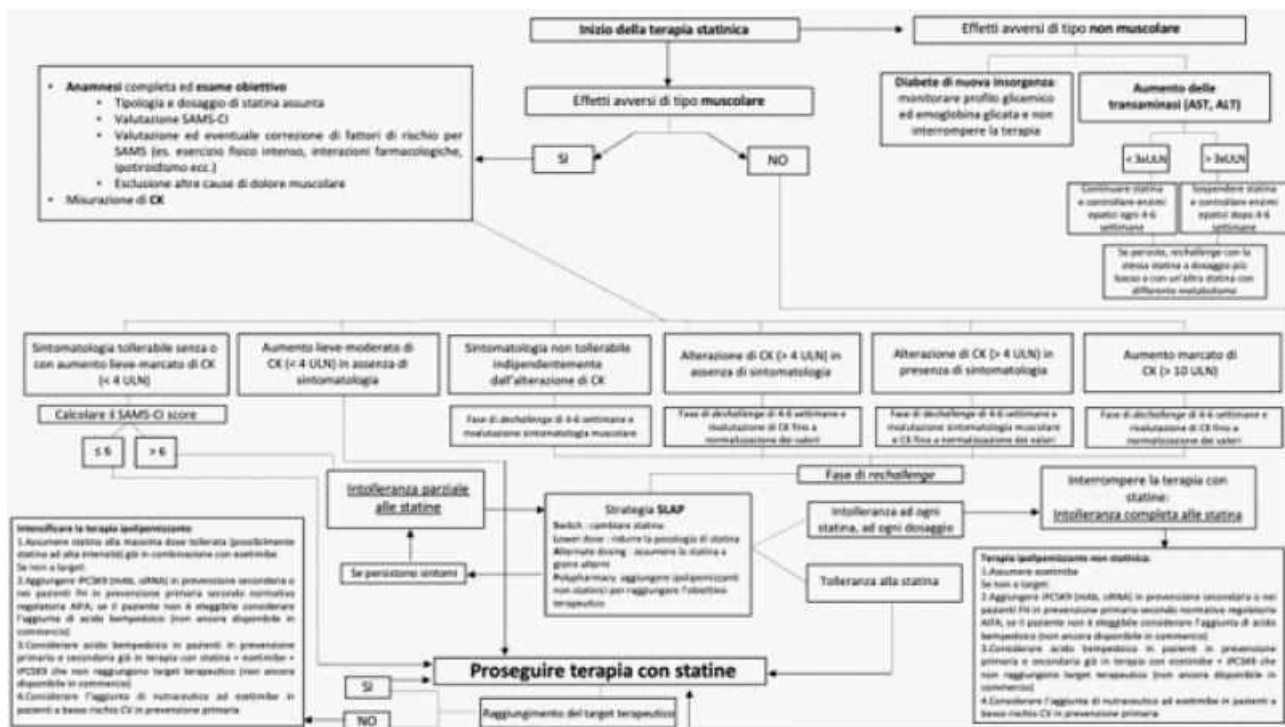
4-12 settimane 1

> 12 settimane o nessuna ricorrenza di sintomatologia simile. 0

Totale

Punteggio totale	2-6	7-8	9-11
Possibilità che la sintomatologia muscolare sia correlata all'uso di statine	Improbabile	Possibile	Probabile

Fig.2 Schema per la gestione del paziente con intolleranza alla terapia ipolipemizzante con statine



AIFA, Agenzia italiana del farmaco; ALT, Alanina amino transferasi; AST, Aspartato amino transferase; CK, creatinichinasi; CV, cardiovascolare; FH, familial hypercholesterolemia; mAb, monoclonal antibodies; i-PCSK9, inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9; SAMS-CI, *Statin-Associated Muscle Symptoms Clinical-Index*; SAMS, *Statin-Associated Muscle Symptoms*; siRNA, small-interfering RNA; SLAP, *Switch - Lower dose - Alternate dose - Polypharmacy*; ULN, *Upper Limits of Normal*;

Conflitto di interesse Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Competing Interests The authors declare no competing interests.

Lecture Consigliate

1. Banach M, Cannon CP, Paneni F et al. (2022) Individualized therapy in statin intolerance: the key to success. *Eur Heart J.* ehac556.
2. Razavia AC, Mehtaa A, Sperlinga LS (2022) Statin therapy for the primary prevention of cardiovascular disease: Pros. *Atherosclerosis* 356:41-45.
3. Newman CB, Preiss D, Tobert JA et al. (2019) Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 39(2): e38-e81.
4. Martirosian AM, Goldberg AC (2022) Management of patients with statin intolerance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 101714.
5. Alonso R, Cuevas A, Cafferata A (2019) Diagnosis and Management of Statin Intolerance. *J. Atheroscler. Thromb.* 26: 207-215.
6. Parker BA, Thompson PD (2012) Effect of statins on skeletal muscle: Exercise, myopathy, and muscle outcomes. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 40: 188-194.
7. Casula M, Gazzotti M, Bonaiti F et al. (2021) Reported muscle symptoms during statin treatment amongst Italian dyslipidaemic patients in the real-life setting: the PROSISA Study. *J Intern Med.* 2021 Jul;290(1):116-128. doi: 10.1111/joim.13219.