

Articolo n. 235

Approccio al paziente intollerante alle statine

Livia Pisciotta¹⁻²

¹Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova, Genova, Italia

²Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia

Corresponding Author:

Livia Pisciotta

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova Viale Benedetto XV 6 16100 Genova

E-mail: livia.pisciotta@unige.it | Tel: +39 3471055508

Proposto da Mirko Parasiliti Caprino

Introduzione

L'ipercolesterolemia, in particolare l'aumento delle lipoproteine LDL, è un fattore di rischio maggiore ed indipendente per le malattie cardiovascolari (infarto miocardico, ictus ischemico) per cui si rende necessaria una gestione ottimale in base ai livelli di rischio [1]. Le linee guida internazionali [1-2] raccomandano un approccio personalizzato, che preveda modifiche dello stile di vita e terapie ipolipemizzanti di cui la prima scelta ricade sulle statine (inibitori dell'HMG-CoA reduttasi), eventualmente associate ad ezetimibe (inibitore di NPC1L1), anticorpi monoclonali o si-RNA inibitori di PCSK9 o acido bempedoico (inibitore di ATP-citrato liasi). L'intolleranza alle statine si manifesta con effetti avversi che limitano l'uso ottimale del farmaco, tra cui i più frequenti sono sintomi muscolari ed epatotossicità. La tabella 1 riassume i principali effetti collaterali delle statine e la loro prevalenza, L'intolleranza può essere "parziale" quando riguarda le alte dosi o alcune statine e non altre, oppure completa (impossibilità di assumere tutte le statine) e varia dal 5% al 30% a seconda dei criteri diagnostici, con stime più affidabili attorno al 7-10%. Per definire un soggetto intollerante occorre testare la tollerabilità ad almeno due statine [3-4]

Patogenesi dell'intolleranza muscolare alle statine

L'intolleranza, in particolare quella muscolare, ha origine multifattoriale, coinvolgendo genetica, interazioni farmacologiche e comorbidità predisponenti. I fattori di rischio noti sono età avanzata, sesso femminile, basso indice di massa corporea (BMI), politerapia, patologie epatiche o renali, deficit enzimatici genetici (es. varianti di SLCO1B1, CYP3A4, CYP2C9 e ABCG2) ipotiroidismo, diabete. L'aspettativa negativa sugli effetti collaterali può indurre sintomi generando un effetto nocebo ampiamente descritto in letteratura [5]. Poiché l'intolleranza con conseguente sospensione del farmaco compromette il controllo lipidico, aumentando il rischio di infarto e ictus, è importante una diagnosi differenziale dei sintomi muscolari escludendo altre condizioni che potrebbero manifestarsi con sintomi simili come l'attività fisica intensa o infezioni virali, malattie infiammatorie, traumi muscolari, malattie neurologiche e disfunzioni tiroidee. Livelli elevati di creatinfosfochinasi (CPK) possono essere associati a danno muscolare, ma occorre considerare la diagnosi differenziale con le

altre cause fisiologiche, patologiche e farmacologiche compreso l'uso di alcune droghe e ricordare di rilevare questo parametro dopo 2-3 giorni di inattività fisica

Il problema dell'effetto nocebo: strategie di gestione dell'intolleranza alle statine

L'intolleranza alle statine si può definire tale solo quando gli effetti collaterali si verificano dopo l'inizio della terapia, di solito entro i primi tre mesi di assunzione, migliorano con l'interruzione della statina e ricompaiono quando la statina viene reintrodotta. L'effetto nocebo può essere diagnosticato attraverso un'anamnesi completa che mira a focalizzare disturbi preesistenti e ad interpretare eventuali nuovi sintomi valutando altre cause.

Per evitare l'interruzione prematura e impropria del trattamento con statine a causa di effetto nocebo, è importante motivare il paziente alla cura paziente sottolineando i benefici cardiovascolari dimostrati delle statine, condividere i dubbi e le paure dei pazienti, spiegare che la miopatia grave (miosite o rabdomiolisi) è un evento avverso molto raro e comunque reversibile e curabile, sottolineare l'importanza di una corretta idratazione, di evitare associazioni farmacologiche pericolose (vedi tabella 2) e soprattutto invitare il paziente a focalizzare il proprio stato di benessere fisico prima dell'assunzione del farmaco, ovvero la frequenza abituale di eventuali mialgie, lombalgie, cervicalgie e crampi muscolari. Con l'assunzione del farmaco occorre contestualmente valutare se i sintomi sono attribuibili o meno alla statina con esame clinico supportato da eventuali esami di laboratorio.

Ci sono diversi approcci per gestire la terapia ipolipemizzante in caso di reali eventi avversi: la sospensione temporanea seguita dalla sua reintroduzione (dechallenge-rechallenge), il cambio di statina anche se in letteratura non sono riportate sostanziali differenze statisticamente significative di tollerabilità soggettiva tra le lipofile e le idrofile, la riduzione della dose o della frequenza (es. somministrazione a giorni alterni, in particolare di rosuvastatina e atorvastatina che hanno emivite più lunghe), nonostante il beneficio cardiovascolare di questo approccio non sia stato valutato da trials specifici. Se il nuovo regime è tollerato, le dosi possono essere aumentate gradualmente per raggiungere gli obiettivi di LDL-C oppure possono essere associati farmaci ipolipemizzanti non statinici (inibitori PCSK9, ezetimibe, acido bempedoico) utilizzati in alternativa in caso di intolleranza completa [6-9]. Al fine di ridurre l'effetto nocebo che ultimamente ha riguardato anche questi farmaci orali, occorre spiegare bene al paziente che gli ipolipemizzanti non sono tutti "statine" e che diversi principi attivi possono avere effetti collaterali diversi ma non gli stessi delle statine. La supplementazione con Coenzima Q10 e Vitamina D non sono supportate da evidenze solide a sostegno dell'utilizzo sistematico.

Conclusioni e prospettive future

Nonostante i progressi nella comprensione dei meccanismi alla base dell'intolleranza alle statine, sono necessarie ulteriori ricerche per identificare fattori predisponenti e variabili individuali per lo sviluppo di strategie di gestione sempre più efficaci.

Il coinvolgimento del paziente, le condizioni cliniche e la stratificazione del rischio sono fattori importanti per personalizzare il trattamento, prevenire le reazioni avverse e raggiungere il target terapeutico. Le terapie emergenti (PCSK9i, acido bempedoico) offrono un'opzione aggiuntiva per poter trattare quei pazienti che presentano controindicazioni o intolleranza alle statine, in particolare risultano particolarmente ben accettati dai pazienti gli inibitori di PCSK9 iniettabili. Sarà interessante in futuro vedere come gli inibitori di PCSK9 per os saranno considerati nel contesto dell'effetto nocebo degli ipolipemizzanti orali.

Tabella 1 – Effetti collaterali delle statine e frequenza stimata

Effetto collaterale	Descrizione clinica	Frequenza stimata
Mialgia	Dolore o fastidio muscolare senza aumento di CPK	5–10% nei trial; fino al 20% nella pratica clinica
Miopatia	Debolezza muscolare con aumento CPK (>10x)	<0,1%
Rabdomiolisi	Danno muscolare grave con rilascio massivo di CPK e mioglobina	Rara (<0,01%)
Aumento delle transaminasi	Elevazione >3x il limite normale (ALT/AST)	0,5–3%
Disfunzione epatica clinica	Ittero, encefalopatia epatica	Estremamente rara
Nuovo diabete mellito tipo 2	Soprattutto con prediabete	Rischio relativo ↑ 9–12%
Disturbi gastrointestinali	Dispepsia, nausea, diarrea	Fino al 5%
Cefalea	Cefalea di intensità lieve-moderata	2–3%
Insonnia/alterazioni del sonno	Sogni vividi, difficoltà ad addormentarsi	<1%
Perdita di memoria/confusione	Rari, reversibili, non confermati da RCT	Rara (<0,1%)
Reazioni cutanee	Dermatite, orticaria, rash	<2%

Tabella 2 – Farmaci con interazioni note con le statine e citocromi coinvolti

Farmaco/interclasse	Citocromo	Statine più a rischio	Tipo di interazione	Rischio clinico principale
Amiodarone	CYP3A4	Simvastatina , Atorvastatina	Inibizione del metabolismo	↑ rischio di miopatia/rabdomiolisi
Verapamil / Diltiazem	CYP3A4	Simvastatina , Atorvastatina	Inibizione del metabolismo	↑ rischio muscolare
Macrolidi (es. Claritromicina)	CYP3A4	Simva- Atorva- Lovastatina	Forte inibizione enzimatica	↑↑ rischio di rabdomiolisi
Antimicotici azolici	CYP3A4	Simvastatina , Atorvastatina	Inibizione potente	↑↑ rischio muscolare
Ciclosporina	CYP3A4 / P-gp	Tutte (specie Simva-Atorva)	Inibizione multipla	↑ tossicità sistemica
Gemfibrozil	UGT1A1, OATP1B1	Tutte (specie Simva-, Lova)	Inibizione glucuronidazione/trasporto	↑↑ rischio rabdomiolisi
Colchicina	P-gp, CYP3A4	Simva-, Atorva-, Lovastatina	Interazione sinergica tossica	↑ rischio miopatia grave
Antivirali (es. Ritonavir)	CYP3A4	Simva- Atorva- Lovastatina	Inibizione potente CYP3A4	↑↑ rischio rabdomiolisi
Succo di pompelmo	CYP3A4 intestinale	Simva- Atorva, Lovastatina	Inibizione del primo passaggio	↑ biodisponibilità e tossicità
Warfarin	CYP2C9, CYP3A4	Fluva-, Rosuvastatina (parz.)	Interazioni farmacocinetiche	↑ INR (monitoraggio richiesto)

Conflitti di interesse: L'autrice dichiara di non aver conflitti di interesse personali di essere Principal Investigator di trials clinici sponsorizzati da Sanofi, Amgen, Novartis, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, ESI, Aesculapius.

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

Studi sugli animali: L'autrice di questo articolo non ha eseguito studi sugli animali.

Bibliografia di riferimento

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41:111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al (2019) 2018 AHA/ACC guideline on the management of blood cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 73: e285–e350. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003
3. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al (2015) Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement. *Eur Heart J* 36:1012–1022. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043
4. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B (2016) Statin-associated side effects. *J Am Coll Cardiol* 67:2395–2410. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.071
5. Pedro-Botet J, Rubiés-Prat J (2017) Statin-associated muscle symptoms: beware of the nocebo effect. *Lancet* 389:2445–2446. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31163-7
6. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE et al (2016) Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 315:1580–1590. doi: 10.1001/jama.2016.3608
7. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP et al (2015) Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 9:758–769. doi: 10.1016/j.jacl.2015.08.006
8. Ray KK, Wright RS, Kallend D et al (2020) Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 382:1507–1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387
9. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan DM et al (2023) Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 388:1353–1364. doi: 10.1056/NEJMoa2215024

SIE Società Italiana di Endocrinologia ©Tutti i diritti riservati

Tutti i contenuti sono soggetti alle leggi sulla proprietà intellettuale e protetti da copyright e da diritti d'autore È vietata, senza il previo consenso scritto di SIE la riproduzione o la trasmissione, anche parziale, del materiale