

Il pericolo ancora sottovalutato delle interazioni tra farmaci. Un caso clinico esemplificativo

■ Giovanni Polimeni¹, Maria Antonietta Catania²

¹ Specialista in Farmacologia, Università di Messina

² Specialista in Tossicologia Medica, Università di Messina

ABSTRACT

Treatment of hypercholesterolemia has been shown to reduce mortality in patients with coronary artery disease. Patients with severe lipid abnormalities may require high-dose statin therapy, at times used in combination with additional agents.

The occurrence of rhabdomyolysis is one of the rare side-effects of the cholesterol-lowering agents. During the use of simvastatin, the risk of this side-effect might be increased when macrolides are used concomitantly. The interacting mechanism likely was inhibited cytochrome P450 (CYP) 3A4 metabolism and possibly P-glycoprotein transport of simvastatin as well. We present a patient who developed rhabdomyolysis during the concomitant use of simvastatin and erythromycin. Coprescribing of medications not compatible with statins occurs frequently: to prevent future events, it is crucial that clinicians recognize the interaction risk associated with coprescribing, to assure that the risk of untoward effects is mitigated.

Keywords: statin, interaction risk, rhabdomyolysis

Drugs interactions: an underestimated danger. A case report. Pratica Medica & Aspetti Legali 2007; 1(3): 141-145

INTRODUZIONE

Gli inibitori dell'idrossi-metil-glutaril-coenzimaA reduttasi (HMG-CoA-reduttasi), meglio noti con il nome di statine, sono farmaci ipocolesterolemizzanti commercializzati a partire dagli anni '90, ampiamente utilizzati nella prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.

Le statine disponibili ad oggi nel nostro Paese sono elencate in Tabella I.

Tali farmaci sono in genere ben tollerati; modesti aumenti delle transaminasi e della creatinina (CK) sono riportati con tutte le statine, anche se altri fattori (ad es. introito di alcol o attività fisica) possono interferire su tali modificazioni enzimatiche. In particolare, una reazione avversa rara ma grave è la miotossicità (mialgia, miosite, rhabdomyolisi) caratterizzata da dolore e debolezza muscolare, che è spesso riconducibile a una interazione farmacocinetica tra la statina e diversi

farmaci, molti dei quali di uso comune. Si riporta di seguito il caso di un paziente che ha sviluppato una rhabdomyolisi a seguito dell'associazione tra simvastatina e un antibiotico appartenente alla classe dei macrolidi.

Statina	Dosaggi
Atorvastatina	10 mg, 20 mg, 40 mg
Fluvastatina	20 mg, 40 mg, 80 mg
Lovastatina	10 mg, 20 mg, 40 mg
Pravastatina	20 mg, 40 mg
Rosuvastatina	5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg
Simvastatina	10 mg, 20 mg, 40 mg

Tabella I. Statine in commercio in Italia e relativi dosaggi

DESCRIZIONE DEL CASO

Un uomo di 78 anni, del peso di 90 kg, arrivò al pronto soccorso lamentando mialgia e intensa debolezza muscolare, localizzata in modo particolare a livello delle estremità. Interrogato, il paziente dichiarò che nei tre giorni precedenti era stato costretto a rimanere a letto a causa di disfunzione respiratoria e incapacità a sollevare braccia e gambe; egli riferì inoltre l'emissione di urine scure. Fu pertanto disposto il ricovero nel reparto di medicina d'urgenza; i livelli sierici di CK registrati al momento del ricovero erano pari a 17.376 U/l (valori normali = 40-280 U/l). L'anamnesi era caratterizzata da ipertensione, coronaropatia, fibrillazione atriale, stenosi aortica e scompenso cardiaco conseguente a infarto del miocardio (frazione di eiezione del 50%). Il paziente seguiva la seguente terapia: simvastatina (80 mg/die da circa 5 anni), metoprololo (200 mg/die), amlodipina (5 mg/die), valsartan/idroclorotiazide (80 + 12,5 mg/die), aspirina (75 mg/die) e furosemide (20-40 mg al bisogno).

Circa 4 settimane prima di questo episodio, egli era già stato ricoverato per una sospetta polmonite atipica; il quadro clinico al momento del primo ricovero era caratterizzato da tosse non produttiva, nausea, dispnea, vertigini, brividi e febbre. La diagnosi fu poi confermata da esami di laboratorio e strumentali, e fu quindi avviato un trattamento antibiotico a base di eritromicina (500 mg 4 volte al giorno per endovena). A seguito del progressivo miglioramento del quadro clinico, il paziente era stato dimesso dopo due giorni con terapia di mantenimento a base di eritromicina 500 mg 4 volte al giorno per os per dieci giorni.

Al momento del secondo ricovero, il paziente presentava i classici sintomi di rhabdomiolisi. La terapia con simvastatina fu interrotta e fu avviato un

trattamento di alcalinizzazione forzata delle urine. Per evitare la comparsa di ipotensione e un eccessivo stress renale, a scopo precauzionale furono sospesi tutti gli altri farmaci assunti. Durante i primi giorni di ricovero il paziente sviluppò una paresi a entrambe le gambe e i livelli sierici di CK aumentarono fino a raggiungere, al quarto giorno di degenza, un picco di 91.514 U/l. Tra il quinto e il settimo giorno di degenza, anche i livelli sierici di aspartato aminotrasferasi (AST), alanina aminotrasferasi (ALT) e mioglobina si innalzarono considerevolmente, raggiungendo rispettivamente valori pari a 2.282 U/l (valori normali 15-45 U/l), 552 U/l (10-70 U/l) e 16.703 µg/l (15-80 µg/l). Dopo 2 settimane di degenza, i livelli plasmatici di mioglobina si normalizzarono, tuttavia i livelli di CK, AST e ALT rimasero elevati fino al 20° giorno.

Il paziente cominciò lentamente a riprendersi e fu trasferito nel reparto di geriatria. La rhabdomiolisi non comportò una riduzione della funzionalità renale (clearance della creatinina > 70 ml/min). Dopo un mese di ricovero, il paziente era dimagrito di 9 kg e aveva ripreso a camminare normalmente; conseguentemente, venne dimesso. La terapia con simvastatina non fu più ripresa. Ad un successivo follow-up 38 giorni dopo il ricovero, i valori di CK furono nuovamente misurati e risultarono nella norma.

GLI ASPETTI CLINICI

Gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi sono farmaci generalmente ben tollerati. L'esperienza internazionale, confermata da oltre 30 studi clinici [1], ha mostrato un rapporto rischio/beneficio ampiamente favorevole per tutte le statine attualmente in commercio. Gli organi e gli apparati maggiormente colpiti dalle reazioni avverse sono riportati in Tabella II.

La rhabdomiolisi è una rara forma di tossicità muscolare spesso di origine iatrogena, frequentemente associata all'uso di statine [2]. Tale manifestazione clinica è conseguente al danno del sarcolemma con liberazione del contenuto miocitario (mioglobina, CK, acido urico ed elettroliti) ed evoluzione a insufficienza renale.

Dati provenienti da trial clinici controllati, che hanno coinvolto più di 40.000 pazienti, hanno mostrato che gli effetti avversi muscolari indotti dalle statine sono dose-dipendenti [3]. Fattori di rischio per le affezioni muscolari da statine sono [4]:

- età avanzata;
- sesso femminile;
- patologie multisistemiche (insufficienza renale cronica, diabete, epatopatia, ipotiroidismo);
- pregressi interventi chirurgici;

Fegato	L'epatotossicità da statine è un evento raro, di solito di lieve entità, ed è generalmente reversibile con la riduzione della dose. Raramente evolve a insufficienza epatica
Apparato Muscolo-Scheletrico	La miotossicità da statine si manifesta con debolezza, mialgia e crampi, aumento dei livelli di CK, fino a quadri potenzialmente fatali come la rhabdomiolisi
Rene	A seguito della terapia con statine è possibile l'insorgenza, anche se rara, di proteinuria tubulare intermittente, ma reversibile; ad oggi nessuno dei casi osservati ha comportato una riduzione della funzionalità renale
Sistema nervoso	Alcuni case report hanno descritto eventi avversi a carico del sistema nervoso centrale e periferico, quali polineuropatia, disturbi del sonno e della memoria, anche se tali segnali non sono stati confermati da ampi trial clinici

Tabella II. Principali organi e apparati coinvolti nelle reazioni avverse da statine

- traumi;
- ipotermia;
- squilibri elettrolitici;
- acidosi metabolica;
- ipossia;
- infezioni virali e batteriche;
- abuso di alcol;
- intensa attività fisica.

La più frequente causa di rhabdomiolisi da statine è rappresentata dalle interazioni farmacologiche derivanti dalla loro contemporanea somministrazione con farmaci che ne riducono o inibiscono il metabolismo. Il principale meccanismo di interazione coinvolge infatti il sistema enzimatico del citocromo P450, costituito da un gruppo di isoenzimi deputati alla biotrasformazione di numerose sostanze, inclusi i farmaci, a livello epatico. Tutte le statine, tranne la pravastatina, sono metabolizzate attraverso questa via (Tabella III); in particolare, l'isoenzima CYP3A4 metabolizza atorvastatina, lovastatina e simvastatina, mentre il CYP2C9 metabolizza fluvastatina e, in misura minore, rosuvastatina, substrato anche del CYP2C19 [5].

I meccanismi che sottendono le interazioni farmacologiche mediante il sistema dei citocromi comprendono l'inibizione o l'induzione del metabolismo e la competizione di più substrati per lo stesso enzima. Qualora uno degli isoenzimi coinvolti nel metabolismo delle statine sia parzialmente o totalmente inibito da un altro farmaco concomitante, la concentrazione plasmatica della statina interessata può aumentare notevolmente, esponendo il paziente al rischio di eventi avversi. Dall'altro lato, se un farmaco concomitante induce l'attività di uno di questi isoenzimi, può portare a concentrazioni plasmatiche di statina al di sotto di quelle attese, con potenziale riduzione dell'effetto benefico dell'ipolipemizzante.

Particolarmente frequente è la concomitante somministrazione di farmaci substrato dell'isoenzima

CYP3A4 – responsabile del metabolismo di quasi il 50% dei farmaci commercializzati – che possono quindi competere per essere sottoposti a processi di biotrasformazione. Tra di essi sono inclusi fibrati, ciclosporina, macrolidi, antifungini azolici e warfarin.

Sia la claritromicina che l'eritromicina sono in grado di aumentare notevolmente i livelli plasmatici della simvastatina [6,7]. In letteratura sono stati descritti diversi casi di rhabdomiolisi associata alla somministrazione concomitante di simvastatina e claritromicina o eritromicina [7-10].

Il rischio di interazioni tra simvastatina e macrolidi dipende fortemente dalla dose alla quale viene somministrata la statina. Nel caso presentato, la dose di farmaco utilizzata era di 80 mg/die. Tale dato è concorde con le precedenti segnalazioni nelle quali simvastatina era stata somministrata alla dose di 40 mg/die e 80 mg/die [7-9].

Oltre ai segni tipici della rhabdomiolisi (mialgia, debolezza muscolare e incremento dei livelli serici di CK) il paziente ha mostrato incremento dei livelli plasmatici di ALT e AST. Tale incremento può essere sintomatico di danno epatico ed è stato riportato in precedenti segnalazioni di rhabdomiolisi da simvastatina in associazione ad amiodarone e diltiazem [11,12].

Sebbene l'insufficienza renale acuta sia una delle principali complicanze riportate nei pazienti che manifestano rhabdomiolisi da statine, nel caso riportato la funzionalità renale del paziente non è risultata alterata.

Alla base della reazione avversa sembra quindi esserci un'interazione farmacocinetica tra simvastatina e il macrolide. L'eritromicina, come la claritromicina, agisce infatti da inibitore del CYP3A4 [13]. Entrambi i farmaci sono inoltre in grado di inibire la glicoproteina P, un sistema di afflusso localizzato nelle cellule della parete intestinale e a livello dei canalicoli biliari, di cui la simvastatina è substrato [14-15]. L'interazione con simvastatina può quindi essersi manifestata attraverso tale meccanismo.

Parametri	Atorvastatina	Cerivastatina*	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
Lipofilia	Sì	Sì	Sì	Sì	No	Sì	Sì
Legame alle proteine	80%	>99%	98%	95%	50%	88%	95%
Metabolismo	CYP3A4	CYP3A4/2C8	CYP2C9	CYP3A4	?	CYP2C9/2C19	CYP3A4
Metabolita attivo	Sì	Sì	No	Sì	No	Sì	Sì
t _{1/2} (ore)	14	2	1,02	3	1,08	19	2
Eliminazione epatica	ND	ND	95%	70%	50%	ND	70%

Tabella III. Caratteristiche farmacocinetiche degli inibitori della HMG-CoA reduttasi

*Ritirata dal commercio nell'agosto 2001 per maggiore incidenza di rhabdomiolisi fatale

ND = non disponibile; ? = Ignoto; Eliminazione epatica = % della dose assorbita

I medici che prescrivono terapie a breve termine con antibiotici che agiscono da inibitori del CYP3A4 e della glicoproteina P non dovrebbero sottovalutare il rischio di interazioni farmacologiche con la simvastatina. Un'alternativa per prevenire questo genere di interazioni potrebbe essere data dall'uso dell'azitromicina, che non sembra alterare il metabolismo mediato dal CYP3A4 [15], anche se in letteratura viene riportato un *case report* nel quale è stata descritta una rhabdomiolisi indotta dall'interazione farmacologica tra lovastatina e azitromicina [16].

Il rischio di interazione potrebbe infine essere evitato sospendendo temporaneamente la terapia con simvastatina o prescrivendo una statina che non interagisce con i macrolidi, come pravastatina o rosuvastatina che non sono metabolizzate dal CYP3A4 e quindi sono meno propense a causare interazioni farmacologiche di natura farmacocinetica.

■ RIFLESSIONI

Negli ultimi 40 anni sono stati più di 15.000 gli articoli scientifici pubblicati sulle interazioni tra farmaci. Sebbene le conseguenze di tali interazioni siano in molti casi poco rilevanti dal punto di vista clinico, in altri esse possono avere importanti implicazioni per i pazienti in politerapia. I rischi maggiori si hanno per i farmaci con un ristretto indice terapeutico, ossia quelli in cui la differenza tra la dose terapeutica e quella tossica è molto piccola; in tali casi infatti si possono avere conseguenze molto serie, con la comparsa di gravi effetti avversi o anche con il decesso del paziente. Tra gli esempi di farmaci ritirati a causa di importanti interazioni farmacologiche, il caso dell'ipocolesterolemizzante cerivastatina è forse tra quelli che hanno avuto maggiore risonanza presso i mass media, perlomeno in Italia. Il farmaco è stato volontariamente ritirato dalla azienda produttrice nell'agosto 2001, sulla base dei dati di farmacovigilanza che hanno evidenziato un aumento del rischio di rottura muscolare (rhabdomiolisi) associato al suo impiego, in particolare quando assunto contemporaneamente al gemfibrozil, un fibrato anch'esso indicato nel trattamento dell'ipercolesterolemia. Già nel giugno 2001, per ridurre tale rischio, era stata intrapresa un'azione regolatrice a livello europeo, che consisteva nel controindicare l'uso concomitante di cerivastatina e gemfibrozil e nel ridurre la dose massima di cerivastatina a 0,4 mg. Nonostante ciò, molti medici hanno continuato a prescrivere i due farmaci in associazione e le segnalazioni di rhabdomiolisi sono continuate a pervenire, inducendo la ditta produttrice a rimuovere la cerivastatina dal mercato.

Viene da chiedersi per quale ragione i farmaci siano approvati per la commercializzazione, senza prima aver accuratamente considerato tutti i rischi derivanti dalla loro assunzione, includendo anche le potenziali interazioni farmacologiche, nel corso della loro sperimentazione. La ragione di ciò è che, malgrado oggi siano stati fatti enormi passi in avanti nel campo della sicurezza dei farmaci, non è comunque possibile prevedere in anticipo tutte le potenziali interazioni cui possono andare incontro i pazienti che assumono più farmaci contemporaneamente. Prova ne è il fatto che le interazioni farmacologiche sono oggi la principale causa di reazioni avverse da farmaci in corso di terapia. Il secondo importante elemento che emerge dagli esempi sopra riportati è che buona parte delle reazioni avverse dovute ad interazioni farmacologiche sono già note e quindi potenzialmente evitabili.

Come mai allora così spesso accade il contrario? Uno dei motivi è che certe pratiche sono spesso giustificate unicamente dall'abitudine e dalla disinformazione, che induce a cristallizzare approcci ritenuti utili o comunque innocui. Purtroppo, una gran parte degli operatori sanitari continua ad avere l'erronea convinzione che vengano commercializzati soltanto farmaci "sicuri", o i cui rischi siano limitati agli effetti collaterali indicati nel foglietto illustrativo. Nella realtà, il concetto di sicurezza del medicamento è un processo che si estende per tutto il periodo in cui un farmaco viene usato dalla comunità. Per giunta, per ogni nuovo farmaco che entra nell'armamentario medico aumenta la possibilità di interazioni con altri farmaci già in uso. Non si può tuttavia pretendere da un medico o da un farmacista di tenere a mente tutte le potenziali interazioni farmacologiche (incluse quelle farmaco-erbe e farmaco-cibo) e, come si è visto, pubblicazioni scientifiche, avvisi per mezzo stampa e modifiche dei foglietti illustrativi servono spesso a poco. Di sicuro un grosso aiuto ci deriva dal ridurre il più possibile la variabilità prescrittiva, limitandola ove possibile ad un ristretto numero di farmaci, dei quali sappiamo molto. I nuovi farmaci sono infatti quelli che conosciamo di meno in termini di *safety*; essi quindi andrebbero prescritti con particolare cautela e ponderando bene i potenziali benefici aggiuntivi rispetto alle terapie tradizionali.

Occorre inoltre che tutti, operatori sanitari e pazienti, siano realmente consapevoli dei potenziali rischi di interazioni farmacologiche. Ciò potrebbe far comprendere l'importanza per il medico o farmacista di aggiornarsi sulla storia clinica del proprio paziente e sulle terapie in atto praticate, prima di associarvi nuovi rimedi. Accade infatti spesso che le interazioni farmacologiche siano provocate da farmaci prescritti in momenti diversi e da medici diversi, spesso a causa dell'aggiunta di un farmaco a un paziente in terapia cronica di mantenimento con un altro.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 908-17
2. Molden E, Andersson KS. Simvastatin-associated rhabdomyolysis after coadministration of macrolide antibiotics in two patients. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 603-7
3. Merck & Co, Inc. Zocor (simvastatin) product information. Whitehouse Station: NJ, 2005
4. Pasternak RC, Smith SC, Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. *Stroke* 2002; 33: 2337-41
5. Paoletti R, Corsini A, Bellosta S. Pharmacological interactions of statins. *Atheroscler* 2002; 3: 35-40
6. Kantola T, Rivisto KT, Neuroven PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 177-82
7. Kahri AJ, Valkonen MM, Vuoristo MK, Pentikäinen PJ. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of simvastatin and clarithromycin [letter]. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 719
8. Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 26-31
9. Trieu J, Emmett L, Perera C, Thanakrishnan K, Van Der Wall H. Rhabdomyolysis resulting from interaction of simvastatin and clarithromycin demonstrated by Tc-99m MDP scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2004; 29: 803-4
10. Chouhan UM, Chakrabarti S, Millward LJ. Simvastatin interaction with clarithromycin and amiodarone causing myositis. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1760-1
11. Schmassmann-Suhijar D, Bullingham R, Gasser R, Schmutz J, Haefeli WE. Rhabdomyolysis due to interaction of simvastatin with mibefradil. *Lancet* 1998; 351: 1929-30
12. Ricaurte B, Guirguis A, Taylor HC, Zabriskie D. Simvastatin-amiodarone interaction resulting in rhabdomyolysis, azotemia, and possible hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 753-7
13. Yeates RA, Laufen H, Zimmermann T. Interaction between midazolam and clarithromycin: comparison with azithromycin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34: 400-5
14. Hochman JH, Pudvah N, Qiu J, Yamazaki M, Tang C, Lin JH, Prueksaritanont T. Interactions of human P-glycoprotein with simvastatin, simvastatin acid, and atorvastatin. *Pharm Res* 2004; 21: 1686-91
15. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 13-33
16. Grunden JW, Fisher KA. Lovastatin-induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 859-63

CORRESPONDING AUTHOR

Prof. Giovanni Polimeni, e-mail: giovanni.polimeni@unime.it