

**FARMACI**

# EFFETTI COLLATERALI INCONSUETI O DUBBI DELLA TERAPIA CON STATINE

## Unusual or doubtful adverse effects of HMG-CoA reductase inhibitors

DANIELA TORTOLA<sup>1</sup>, ANGELA COLANGIULO<sup>1</sup>, GIOVANNI B. VIGNA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara;

<sup>2</sup>Dipartimento Medico, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

**SUMMARY**

HMG-CoA reductase inhibitors, also known as 'statins', represent one of the most commonly prescribed medications in the world; they proved to reduce cardiovascular disease-related morbidity and mortality. Despite their benefit, statin therapy is often discontinued due to possible adverse drug reactions (ADR), and this may associate with an increased risk of cardiovascular events. The most commonly reported ADR are muscle symptoms, elevated liver function tests and gastrointestinal discomfort. Allergic reactions, cognitive disorders, and other symptoms or signs concerning different organs or systems may be similarly important even if overlooked or neglected. Purpose of this review is to resume current data evaluating the scientific background linking ADR to statin therapy, with major focus on the less common or unappreciated ones.

**Keywords:** HMG-CoA reductase inhibitors, adverse drug effects, atherosclerosis.

**Introduzione**

Gli inibitori dell'enzima HMG-CoA reductasi, più noti come statine, sono farmaci che hanno rivoluzionato il trattamento dell'ipercolesterolemia, riducendo incidenza e mortalità correlate all'aterosclerosi (1). Rappresentano una delle categorie

farmacologiche più prescritte nel mondo, e sono assunti attualmente da circa il 20-25% della popolazione di età superiore a 40 anni (2). Spesso, tuttavia, l'aderenza terapeutica a tali farmaci risulta non ottimale, anche a causa di preoccupazioni che pazienti ed operatori sanitari nutrono (talora impropriamente) circa il loro profilo di sicurezza (3). A questo proposito è stato recentemente proposto che un effetto 'nocebo', causato dalle attese negative relative a tali sostanze, possa almeno in parte spiegare l'elevata prevalenza di disturbi riscontrata negli studi osservazionali rispet-

*Indirizzo per la corrispondenza*

Giovanni B. Vigna  
U.O. Medicina Interna Universitaria  
Azienda Ospedaliera di Ferrara - Polo di Cona  
E-mail: vgg@unife.it

to ai trial clinici randomizzati (RCT, Randomized Controlled Trials) (4). Tale effetto, contrapposto semanticamente all'effetto placebo, sarebbe originato dalla vasta eco mediatica che all'inizio degli anni 2000 ebbero alcuni rari ma gravi effetti collaterali muscolari di cerivastatina (molecola poi ritirata dal commercio) (5) e viene tuttora ampliato e nutrito da informazioni generiche che i pazienti trattati raccolgono da internet o da passa-parola poco affidabili (6).

I trial clinici randomizzati non rappresentano certamente l'ambito migliore entro cui valutare la tollerabilità di un farmaco, soprattutto in relazione agli eventi avversi (*adverse drug reaction*, ADR) che si verificano raramente, che si manifestano dopo un periodo d'uso più prolungato o che riguardano una quota parte di popolazione più suscettibile, frequentemente esclusa dai grandi RCT (nel caso delle statine, ad esempio, pazienti anziani, polifarmacotrattati o con ridotta funzionalità epatica, con storia di patologia muscolo-scheletrica, ecc.) (7).

I dati pubblicati riportano in generale, un ottimo profilo di sicurezza delle statine, con un rischio di ADR gravi inferiore all' 1-2% (8). Gli eventi più comunemente osservati sono il danno muscolare, l'aumento asintomatico di alcuni enzimi (transaminasi epatiche, creatinichinasi) e vari disturbi gastrointestinali generici e mal definiti (quali dispepsia, nausea, costipazione, ecc.). Tuttavia sono state descritte altre manifestazioni che per la loro genericità, occasionalità o per essere di non facile rilievo/definizione/attribuzione, presentano aspetti che necessitano di approfondimento e caratterizzazione. È il caso, ad esempio, delle reazioni allergiche, dei disordini cognitivi o della sfera psichica, delle alterazioni della libido, della cataratta o anche della potenziale teratogenicità che proprio l'ampio utilizzo di tali sostanze

rende opportuno analizzare e che saranno di seguito delineati, dedicando preliminarmente alcune osservazioni essenziali alla miopatia.

### **Mialgie, miosite e altri disordini muscolari**

Le prime segnalazioni sistematiche di intolleranza muscolare a questi farmaci sono state riportate a partire dalla fine degli anni novanta (5). Con riferimento alla recente classificazione proposta dalla Società Europea dell'Aterosclerosi, si possono riconoscere le seguenti condizioni associate alla terapia ipolipemizzante (9):

- Mialgia: sensazione di "discomfort muscolare" in presenza di livelli normali dell'enzima creatinfosfochinasi (CPK), o a suoi incrementi contenuti (inferiori a 4 volte il limite massimo di norma, LMN). Comprende i dolori muscolari, la sensazione di indolenzimento o di rigidità muscolare e la presenza di crampi;
- Dolore muscolare con incremento CPK tra il 4 e le 10 volte il LMN: da indagare previa sospensione della terapia per la possibilità di patologia muscolare sottostante;
- Miopatia o miosite: sensazione di debolezza o dolore muscolare, associata ad incremento del CPK >10 volte il LMN. Richiede spesso l'esecuzione di biopsia muscolare e/o risonanza magnetica per meglio caratterizzare tale condizione;
- Rabdomiolisi clinica: mioglobinuria e/o insufficienza renale acuta provocata da distruzione delle cellule muscolari con rilascio dei componenti intracellulari in circolo e valori di CPK >40 volte il LMN.

Sebbene l'esatto meccanismo della miotossicità non sia del tutto chiarito, si ritiene che l'inibizione dell'enzima HMG-CoA reductasi provochi, oltre ad una diminuita sintesi di colesterolo, anche la riduzione

di metaboliti a valle, coinvolti nel mantenimento di funzioni vitali nelle cellule muscolari (sintesi di proteine prenilate e di coenzima Q10, attivazione dei canali del cloro nella membrana muscolare, incremento del calcio intracellulare, ecc.) (10).

Sono stati identificati alcuni fattori predisponenti (*Tabella 1*) quali l'assunzione di alcool, l'intenso esercizio fisico, la concomitante terapia con ormoni steroidei o con farmaci che, come atorvastatina, lovastatina, simvastatina, sono metabolizzati dal citocromo P450-3A4 (fibrati, macrolidi, warfarin, inibitori della proteasi di HIV, ecc.) oppure dal citocromo P450-2C9 come fluvastatina (ciclosporina, amiodarone, antiepilettici, ecc.) (10).

In una metanalisi sono stati esaminati 14 RCT di prevenzione primaria (46.262 pazienti) e 15 RCT di prevenzione secondaria (37.618 pazienti) condotti con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, evidenziando una differenza non significativa in termini di comparsa di sintomi muscolari nel gruppo in terapia con statine rispetto al gruppo placebo (11). D'altra parte lo

studio PRIMO (Prediction du Risque Musculaire en Observationnel), indagine osservazionale condotta in Francia su 7.924 pazienti dislipidemicici in trattamento con statine ad alto dosaggio da almeno 3 mesi, ha rivelato un tasso di incidenza di miopatia (definita come sensazione di pesantezza, rigidità o debolezza, di tipo continuo, prevalente a livello di gambe e delle caviglie) di 10,5%. La sintomatologia compariva generalmente entro un mese dall'inizio della terapia e risultava frequentemente associata a storia personale o familiare di sintomi muscolari o crampi (con o senza precedente terapia ipolipemizzante), ad ipotiroidismo non trattato o a precedenti livelli elevati di CPK (12).

Oltre alla possibile comparsa di mialgie, i dati osservazionali permettono di stimare che un significativo incremento di CPK (oltre le 5 volte il LMN) occorre nel 2% dei pazienti in terapia, mentre la prevalenza di rabdomiolisi può essere stimata in 2 casi ogni 100.000 pazienti trattati.

È importante osservare come le manifestazioni muscolari non fatali sono in

**Tabella 1 - Fattori di Rischio per miotossicità.**

<b>Dose impiegata</b>
Come per tutti i farmaci, gli effetti indesiderati delle statine sono correlati alla dose impiegata e sono stati riscontrati soprattutto in occasione del cosiddetto trattamento "intensivo", condotto con alte dosi di statine lipofile (atorvastatina e simvastatina).
<b>Fattori esogeni</b>
Alcoolismo, utilizzo di droghe (cocaina, anfetamine, eroina) ed eccessivo sforzo fisico possono determinare la comparsa di mialgie ed aumento nei livelli ematici degli enzimi muscolari in corso di terapia con statine, così come un eccessivo uso di succhi di pompelmo, arancia rossa o mirtillo.
<b>Fattori endogeni</b>
Età avanzata, sesso femminile, basso peso corporeo, origine asiatica sono tutti elementi che possono favorire la comparsa di effetti collaterali durante la terapia con statine, soprattutto in presenza di malattie sistemiche (infezioni acute, diabete mellito, insufficienza renale ed epatica), disfunzioni tiroidee (ipotiroidismo) e malattie muscolari metaboliche congenite (malattia di McArdle, deficit di carnitina, miopatie congenite).
<b>Interazioni farmacologiche</b>
Oltre il 50% degli effetti collaterali più gravi è correlato ad interazioni con altri farmaci e si verifica soprattutto in caso di impiego di sostanze metabolizzate a livello del citocromo P450. L'uso di farmaci che possono interagire con le statine deve pertanto essere considerato con attenzione.

genere reversibili, e che ciò si verifica entro 2-4 settimane dalla sospensione del trattamento. Talora, tuttavia, la miopatia associata a statine può rappresentare l'elemento in grado di rendere manifesto un sottostante disordine muscolo-scheletrico o una patologia infiammatoria: nei casi di persistenza di dolore e/o importante elevazione dei livelli di CPK anche a distanza dalla sospensione della terapia, è indicato dunque sottoporre il paziente ad indagini aggiuntive (quali, ad es., elettromiografia, biopsia muscolare, ecc.) (7). Del tutto inconsueto, e di evenienza particolarmente rara (circa 2-3 casi per 100.000 soggetti trattati per anno), risulta un altro disturbo muscolare in stretto rapporto all'utilizzo di statine: la miopatia necrotizzante immuno mediata (MNIM) (13, 14). Oltre il 60% dei soggetti affetti riferisce un trattamento con statine; essa è caratterizzata dalla presenza di miopatia prossimale simmetrica ingravescente con elevati livelli di CPK (range 1.000-50.000 UI/L), da segni di miopatia all'elettromiografia, da necrosi o segni di degenerazione/rigenerazione alla biopsia muscolare e, a livello circolante, da autoanticorpi diretti verso l'enzima HMG-CoA reduttasi. Questi ultimi rappresentano un marker discretamente sensibile (sono presenti in circa il 50% dei casi) ed altamente specifico per tale condizione (risultando pressoché assenti nella popolazione generale e solo molto raramente in rapporto ad altre miopatie infiammatorie). È verosimile che le statine, determinando una sovraregolazione del gene HMGCR, e dunque inducendo una aumentata sintesi di HMG-CoA reduttasi, possano fungere da innescio nei confronti del sistema immunitario di pazienti geneticamente predisposti. In presenza di MNIM la sospensione del trattamento non si associa a remissione del quadro clinico, ed è stato ipotizzato che le fibre muscolari rigeneranti (in risposta

al danno) iperesprimano sia HMGCR che geni codificanti per le molecole MHC di classe I (per verosimile stress del reticolo endoplasmico cellulare) con ciò favorendo la produzione di citochine e chemochine coinvolte nel disordine immunitario. Nel sospetto di tale patologia, può essere opportuno dosare gli anticorpi anti HMG-CoA reduttasi (test ELISA), sottoporre il paziente ad elettromiografia e biopsia muscolare ed infine intraprendere una terapia specifica immunosoppressiva.

### Statine e sintomi gastroenterici

È frequente il riscontro, anche in soggetti asintomatici, di anomalie dei test biochimici di funzionalità epatica. L'assenza di altre cause che possano spiegare un incremento delle transaminasi (aspartico e alanino amino transferasi, AST/ALT), può far supporre un effetto secondario ad una terapia in atto, espressione talora di danno epatico acuto (15).

Le statine determinano non raramente un incremento dei livelli di transaminasi. Nella già citata metanalisi di Finegold et al., un incremento di AST/ALT è stata l'unica ADR significativa riportata nei trial di prevenzione primaria e secondaria, ed è risultata più frequente nei pazienti in terapia con alte dosi di statine (AST/ALT superiori a 3 vv. il LMN nello 0,3% dei soggetti che assumevano statine a bassa intensità rispetto a 1% di coloro che assumevano statine ad alta intensità,  $p < 0,001$ ) (11). Tuttavia le statine attualmente in commercio risultano associate ad un rischio molto basso di epatite/colestasi e solo aneddoticamente ad insufficienza epatica. Questi farmaci possono essere prescritti, se indicato, a soggetti affetti da steatosi epatica, ai pazienti sottoposti a trapianto epatico (in relazione alla prognosi) ed ai pazienti con epatite autoimmune, considerando

che i rari casi di tossicità epatica segnalati in corso di terapia con statine, risultano in rapporto ad un effetto idiosincrasico piuttosto che ad un reale meccanismo farmaco-relato.

Non sono attualmente disponibili dati attendibili relativi ad una relazione causale tra comuni sintomi gastro-intestinali (diarrea, dispepsia, dolore addominale e stipsi) e terapia con statine. Studi su larga scala hanno riportato un'incidenza di stipsi e dolore addominale nel 2-3% dei soggetti trattati, ma risulta difficile attribuire con certezza questa sintomatologia aspecifica a tali farmaci, causa l'elevata prevalenza di disturbi analoghi nella popolazione generale e l'elevata prevalenza di variabili confondenti (concomitanti terapie ipolipemizzanti, indicazioni dietetiche, ecc.) (16-18).

Alcuni report clinici hanno descritto casi sporadici di pancreatite acuta indotta da statine: si tratta di una evenienza molto rara e non è possibile definirne il meccanismo patogenetico, sebbene taluni Autori abbiano ipotizzato interazioni farmacologiche alla base del suo sviluppo (19-22).

### **Allergie e intolleranze in corso di terapia con statine**

Quantunque non si conosca la reale incidenza di reazioni avverse Ig-E mediate in corso di terapia con statine, si ritiene che rash cutanei e reazioni allergiche in senso lato abbiano un'incidenza pari a circa il 7%, con anafilassi riportata in meno dell'1% dei casi (23, 24): sono stati descritti casi di eosinofilia, sindrome di Stevens-Johnson, lupus eritematoso iatrogeno, orticaria cronica, polmonite da ipersensibilità, vasculite, ecc. (25-27). Gli epitopi statinici sembrano essere farmaco-specifici, classe-specifici (idrofilia vs lipofilia) e correlati al tipo di statina (naturale vs sintetica) (28). Le reazioni di tipo non IgE mediate, invece,

sembrerebbero essere più frequenti nei pazienti con particolari polimorfismi genetici del CYP2D6 (29) e risultare correlati alla lipofilia del singolo farmaco (28).

Nei pazienti con allergia documentata, e necessità di trattamento farmacologico, può essere proponibile una procedura di desensibilizzazione con una statina non ancora testata. Khan et al. hanno riportato il caso di un uomo di 37 anni con cardiopatia ischemica e shock anafilattico a seguito di assunzione di atorvastatina e simvastatina. Data la persistenza di ipercolesterolemia malgrado una complessa terapia ipolipemizzante (niacina, ezetimibe, colesvelam e fenofibrato), veniva proposta una procedura di desensibilizzazione a rosuvastatina. Sotto monitoraggio intensivo il paziente assumeva per os soluzioni diluite del farmaco a dosi crescenti ogni 30 min; a causa della comparsa di prurito, a seguito della prima somministrazione (0,1 mg), veniva trattato con steroide ed antistamico, per proseguire successivamente asintomatico fino alla dose di 10 mg (25). Questo caso conferma l'ipotesi che le reazioni IgE mediate possano essere altamente specifiche per singolo farmaco, non essendo tuttavia ancora chiari quali siano i determinanti antigenici coinvolti.

### **Statine e sistema nervoso centrale**

#### *Disordini cognitivi e cefalea*

Nel 2012 la Food and Drug Administration (FDA), agenzia statunitense del farmaco, ha richiamato l'attenzione medica sui disordini cognitivi di grado lieve e transitori in corso di terapia con inibitori dell'HMG CoA reduttasi. I report delle ADR post marketing avevano infatti prospettato un'abnorme incidenza di perdita di memoria mal definita, o confusione mentale, reversibili alla sospensione del trattamento, e con particolare interessamento della

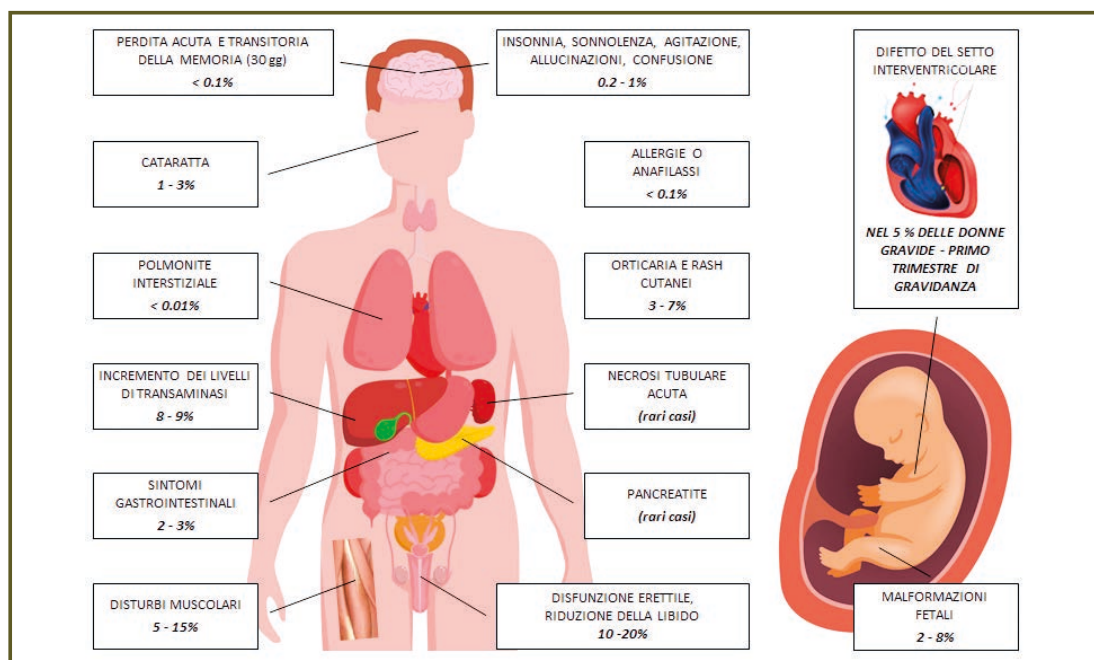


popolazione di oltre 50 anni di età (30), e ciò nonostante i presupposti che inducevano a ritenere le statine farmaci in grado di prevenire la demenza vascolare.

Una serie di casi raccolta nel corso di poco meno di 5 anni permetteva di identificare 60 pazienti in terapia con statine che presentavano deficit mnesici: il 50% di questi soggetti aveva notato una riduzione della performance cognitiva entro due mesi dall'inizio della terapia; 14 di 25 riferivano un miglioramento alla sospensione. Lo studio, che comprendeva individui già a rischio di disfunzione cognitiva, non riscontrava associazioni specifiche tra deficit funzionale, particolari molecole (lipofile o idrofile), dose, età o farmaci assunti concomitantemente (31).

Un altro studio retrospettivo di coorte, pubblicato nel 2015 ed effettuato analizzando il database dei medici di medicina generale del Regno Unito, ha confrontato

l'incidenza di deficit mnesici transitori improvvisi nei pazienti con recente assunzione di statine rispetto ad un gruppo controllo e quindi rispetto a pazienti in terapia con altri farmaci ipolipemizzanti (colestiramina, colesvelam, gemfibrozil, fenofibrato, niacina, ecc.). Nel confronto è emerso un aumento del rischio di disordini cognitivi pari a circa 4 volte nei 30 giorni successivi all'inizio della terapia con statine *vs* controlli, e il dato veniva confermato, seppur in misura ridotta, anche nei pazienti in terapia con altri ipolipemizzanti, rispetto a quelli non in trattamento (32); le statine lipofile apparivano maggiormente associate al disordine cognitivo, ed era evidenziata una significativa relazione dose risposta (OR 1,59 statine ad elevata vs. bassa efficacia, 1,34 statine a moderata vs. bassa efficacia,  $p < .001$  per trend lineare). Come indicato dagli autori, l'osservazione che sia le statine che gli altri farmaci ipolipemizzanti



**Figura I** - Effetti avversi attribuiti alla terapia con statine e loro prevalenza sul totale dei soggetti trattati. Dati di letteratura discordanti non consentono di definire con esattezza alcune percentuali, che in molti casi risultano simili o coincidenti con quelle di soggetti non in trattamento (vedi testo).

erano risultati associati a deficit mnesici, comportava due possibili conclusioni:

- a) che tutti questi farmaci, indipendentemente dal meccanismo di azione, possano causarli;
- b) che l'associazione sia il risultato di un bias, e questo potrebbe essere determinato da una maggiore attenzione da parte del medico curante ai soggetti con tale sintomatologia e che ricevano terapie di questo tipo.

Data l'eterogeneità dei vari ipolipemizzanti, quest'ultima appare l'ipotesi più probabile.

Relativamente all'insorgenza del m. Alzheimer, che vede nella deposizione delle placche  $\beta$ -amiloidi uno dei principali eventi patogenetici, gli elevati livelli di colesterolo sembrerebbero sia favorire la malattia, che prevenirla (32, 33), mentre l'analisi degli end point secondari di vari RCT condotti con statine (PROSPER, HPS, JUPITER, ...) non ha evidenziato differenze significative nel declino delle funzioni cognitive tra il gruppo dei soggetti trattati e quello placebo, a fronte dei differenti test neuropsicologici utilizzati (34-37).

Due metanalisi di studi condotti in pazienti affetti da m. Alzheimer hanno mostrato un effetto sostanzialmente neutro delle statine sulle funzioni cognitive (38). Sulla base dei dati disponibili, le prove a sostegno di un effetto causale sono deboli o inconsistenti: in una *review* narrativa Rojas-Fernandez conclude che i possibili disordini cognitivi associati al trattamento con ipolipemizzanti sono rari, potenzialmente reversibili e che non possono essere paragonati ai benefici ottenibili in ambito cardiovascolare (39, 40). La National Lipid Association rimarca tuttavia come l'impatto su prognosi e qualità di vita della possibile comparsa di deficit mnesici o di demenza, a fronte dell'invecchiamento

della popolazione generale e specificamente dei pazienti in trattamento con statine, richieda che qualunque segnalazione attinente debba essere attentamente vagliata, con visite specialistiche e test appropriati (30). Se permanesse il dubbio di un effetto causale, andrebbe ponderata la decisione di sospendere la terapia ipolipemizzante tramite un'analisi del rapporto rischio/beneficio e della prognosi 'quoad valetudinem' del singolo paziente (30).

È opportuno infine menzionare un'altra possibile complicanza neurologica, fastidiosa e invalidante: la cefalea. Veniva riportata come possibile effetto avverso già in alcune indagini degli anni '90 (41). Tale associazione non è stata però confermata da studi successivi che, al contrario, hanno avvalorato l'ipotesi di un potenziale effetto benefico: è stato infatti suggerito che le statine, migliorando la funzione endoteliale, la "stiffness" arteriosa ed il tono vascolare, possano ridurre la frequenza degli attacchi di emicrania (42). Non è tuttavia possibile escludere che alcune molecole, specie quelle dotate di maggior liposolubilità (simvastatina, atorvastatina, lovastatina), possano favorire in soggetti predisposti una recrudescenza di tale condizione.

#### *Disturbi del sonno e della sfera psichica*

Dati provenienti da registri nazionali hanno attribuito alla terapia con statine alterazioni comportamentali (grave irritabilità, impulsi omicidi, minacce agli altri, ideazioni suicidarie, depressione e violenza, paranoia, alienazione, comportamento antisociale) e disturbi del sonno (risvegli frequenti, durata del sonno più breve, risveglio mattutino, incubi, sonnambulismo, pavor nocturnus) (43). Alla base di questi sintomi sono stati proposti vari meccanismi, in particolar modo correlati ad una possibile alterazione della produzione di mielina a carico del sistema nervoso cen-

trale. Gli studi condotti per valutare specifici *endpoint* neuropsichiatrici hanno prodotto risultati contrastanti. In merito ai disturbi comportamentali, uno studio condotto su 409 pazienti con recente innesto di defibrillatore cardiaco impiantabile, ha evidenziato un'associazione borderline tra terapia con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi e l'insorgenza di depressione (44); al contrario uno studio osservazionale retrospettivo, che ha incluso più di 46.000 pazienti, non ha mostrato incremento di disturbi psichiatrici (schizofrenia, depressione maggiore, psicosi, ecc.) in soggetti trattati con statine (45).

Un'indagine italiana osservazionale, basata su report spontanei di ADR organizzati in database (Gruppo interregionale di Farmacovigilanza, GIF), ha riscontrato una bassa percentuale di segnalazioni in ambito di "eventi psichiatrici" (insonnia, sonnolenza, agitazione, confusione e allucinazioni), pari al 3,75% di tutte le ADR relative agli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, e allo 0,17% sul totale delle segnalazioni per tutti i farmaci. Solamente l'insonnia appariva più frequentemente in rapporto all'utilizzo di statine che non agli altri farmaci inclusi nel database (Odds ratio 3,3) (43), e fra queste in particolare ai composti più lipofili (e dunque con un potenziale tropismo per il Sistema Nervoso Centrale). Una metanalisi più recente basata su alcuni RCT specifici (in cui i disturbi del sonno dei soggetti trattati venivano valutati mediante polisonnografia) ha documentato come le statine non mostrino effetti significativi sulla durata totale e sulla qualità del sonno, ma riducono piuttosto il tempo di veglia ed il numero dei risvegli notturni (46).

### Statine e rene

Alcuni case-report hanno segnalato la comparsa di necrosi tubulare acuta in pa-

zienti in terapia con rosuvastatina ad alte dosi. In una rivalutazione dell'intero programma di RCT con tale farmaco, su oltre 40.000 soggetti trattati, è stato riportato un possibile danno o insufficienza renale in 536 partecipanti pari all'1,3% del totale, percentuale sovrapponibile alla corrispondente del gruppo placebo (Rischio Relativo 1,03) (47). Successive metanalisi hanno viceversa sottolineato alcuni possibili benefici derivanti dall'utilizzo di questa classe di farmaci: incremento della velocità di filtrazione glomerulare in pazienti con insufficienza renale cronica, riduzione di albuminuria nei pazienti diabetici o prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto (48-50). Le statine sono risultate sicure nei pazienti nefro-trapiantati o in trattamento emodialitico. Per tal motivo nei soggetti senza nefropatia avanzata preesistente, non è indicata la valutazione routinaria degli indici di funzionalità renale in corso di terapia (51).

### Statine e disfunzione erettile/riduzione della libido

La disfunzione erettile presenta una genesi multifattoriale. I pazienti arteriopatici lamentano frequentemente tale condizione, spesso non responsiva ai trattamenti usuali (es. inibitori fosfodiesterasi tipo 5). Per quanto potenzialmente interessante, dato il ruolo rappresentato dal colesterolo come precursore ormonale, le ricerche in quest'ambito sono relativamente scarse ed i risultati difficilmente interpretabili. In vitro e nell'animale da esperimento le statine si sono dimostrate capaci di interferire con la sintesi di ormoni sessuali (in particolare progestinici, ma anche testosterone) sia nelle cellule di Leydig isolatamente (52) che negli organi endocrini (53); tuttavia meccanismi di feed-back locali (autocrino-paracrini) o che coinvolgono



l'encefalo (e la secrezione di ormone luteinizzante) sembrerebbero causare una up-regulation di tutti gli enzimi coinvolti nel processo steroidogenico, determinando un parziale compenso. In 8 pazienti trattati con ipocolesterolemizzanti De Graaf e coll. hanno riscontrato una riduzione della libido, evidenziando una contestuale e reversibile riduzione dei livelli di testosterone, quando dosato (54): anche in questo caso gli autori hanno ipotizzato una sua ridotta sintesi da parte delle cellule di Leydig testicolari (a partire dal colesterolo cellulare o da quello delle LDL circolanti) determinata dalla inibizione dell'enzima HMG-CoA reduttasi o dalla inibizione della 17 chetoreduktasi, necessaria per la conversione di deidroepiandrosterone e androstenedione rispettivamente in androstenediolo e testosterone.

Al contrario due metanalisi, pubblicate nel 2014, hanno evidenziato un miglioramento clinico in pazienti con disfunzione erettile trattati con statine e valutati tramite l'International Index of Erectile Function, un breve questionario capace di sondare 5 domini della sessualità (desiderio, funzione erettile, funzione orgasmica, soddisfazione del rapporto e soddisfazione generale) (55, 56). Molto più sfumate le alterazioni nella donna, tuttavia mai sufficientemente valutate (57). In generale gli effetti della terapia ipolipemizzante sulla libido potrebbero anche risultare rilevanti (ed interessare percentuali significative dei soggetti trattati) (58), ma non si può escludere che i casi segnalati siano in rapporto all'aterosclerosi determinata dall'ipercolesterolemia su aorta (da cui si dipartono le aa. testicolari e ovariche) o arterie iliache (che danno origine alle aa. pudende e peniene), e non ai farmaci utilizzati per contrastarla.

Poche altre indagini hanno misurato in modo seriale livelli plasmatici di testosterone libero o totale nei soggetti trattati e han-

no osservato incostantemente livelli ridotti; risulterebbero tuttavia necessari RCT di ampie dimensioni, ben progettati e di alta qualità, per meglio chiarire gli effetti potenziali che questi farmaci esercitano su fertilità, riproduzione e disfunzioni sessuali.

### Statine e occhio

Nel 1990, R. J. Gerson descrisse lo sviluppo di opacità sottocapsulari lenticolari in cani sottoposti a somministrazione di elevati dosaggi di statine; secondo l'autore, l'accumulo del farmaco nella regione corticale esterna del cristallino (area in cui la sintesi del colesterolo è di particolare importanza per la funzione della lente) avrebbe comportato lo sviluppo di zone di alterata trasparenza (59). Il rischio di insorgenza di cataratta fu pertanto una tra le prime ADR da statine ad essere valutate, ma nell'uomo i risultati apparvero da subito meno convincenti. Nel 2017 è stata pubblicata un'ampia rivalutazione su tale argomento, con risultati opposti tra i 12 studi osservazionali (6 di coorte e 6 caso-controllo), che mostravano un incremento del 10% di rischio di cataratta (al limite della significatività statistica) e i 5 RCT (rischio ridotto in maniera non significativa del 10%). Gli autori, rimarcando l'ampia eterogeneità degli studi considerati, sottolineavano l'incertezza suddescritta, ritenendo più probabile l'assenza di una correlazione e sottolineando l'opportunità di non precludere al soggetto con malattia cardiovascolare il trattamento con statine, di comprovata efficacia, a fronte del timore di un effetto dubbio ma eventualmente trattabile (60).

### Statine e polmone

Un caso di polmonite interstiziale associata a statine è stato descritto per la prima volta nel 1995 (61); in seguito sono

state pubblicate altre casistiche analoghe. Un ampio studio clinico ha documentato l'associazione tra trattamento con statine e patologia polmonare interstiziale (62); una recente pubblicazione da parte di autori giapponesi ha definito l'incidenza di polmonite interstiziale indotta da statine tra lo 0,0009% e lo 0,6% per anno. Dopo suddivisione in un gruppo senza malattie polmonari ed un secondo con storia di malattia polmonare, venivano riconosciuti quali fattori di rischio per tale condizione, età (avanzata) e sesso (femminile) nel primo gruppo e diabete o assunzione di atorvastatina nel secondo (63). Il meccanismo patogenetico è stato ricondotto ad una inibizione fosfolipasica, ad una interferenza con l'energetica mitocondriale muscolare o ad un effetto immunomediato da radicali liberi dell'ossigeno (con attivazione cellulare e rilascio di mediatori proinfiammatori) (64, 65).

### Statine e tumori

L'associazione tra statine e patologia oncologica ha creato in passato non pochi allarmismi. Nello studio CARE, in un ambito di prevenzione secondaria, fu osservato che tra le 576 donne arruolate si verificava un eccesso di neoplasie mammarie nel braccio pravastatina *vs* quello placebo (1 *vs* 12,  $p < 0,001$ ) (66); il dato non venne poi replicato in altri trial. Attualmente le evidenze prevalenti sono opposte, indicando un verosimile effetto protettivo sullo sviluppo di neoplasie, mediato da meccanismi proapoptotici, anti-angiogenici ed immunomodulatori che sono stati ricondotti al pleiotropismo proprio di questa classe di farmaci. Molteplici studi osservazionali hanno infatti riscontrato una significativa riduzione di cancro al seno, carcinoma colo-rettale, ovarico, pancreatico, polmonare e for-

me linfomatose. Anche la mortalità per neoplasie sembrerebbe ridotta: ad esempio un'indagine condotta in Danimarca sull'intera popolazione adulta tra il 1995 e il 2009, ha documentato che i soggetti trattati con statine (prima di una diagnosi di neoplasia) mostravano una mortalità per tutte le cause, e specificamente per cancro, inferiore del 15% rispetto ai non-utilizzatori (67).

### Statine e gravidanza

Questo argomento, per la sua importanza e complessità meriterebbe una trattazione a sé stante, e ci limitiamo qui ad accennare solamente i paventati effetti teratogeni in corso di terapia. Ancora una volta questo timore nasce da studi condotti nell'animale, alcuni dei quali addirittura precedenti la commercializzazione delle prime statine (68, 69). Nonostante le scarse evidenze raccolte in rapporto all'infrequente uso di questi farmaci nelle pazienti gravide (e ciò a causa degli *alert* posti da linee guida e autorità regolatorie) (4, 70), l'esame di 16 studi (di cui un solo RCT) ha permesso di riscontrare una prevalenza simile di anomalie congenite nei feti delle donne esposte a statine nel corso del primo trimestre di gravidanza rispetto alla popolazione generale (71).

Tra le donne trattate affette da ipercolesterolemia familiare, in cui gli elevati livelli di colesterolo possono di per sé determinare effetti teratogeni (oppure nascita di neonati prematuri o di basso peso), non pare osservarsi alcun incremento di malformazioni. Botha et al. hanno descritto 25 casi di gravidanze in donne con ipercolesterolemia familiare omozigote, di cui 18 esposte al trattamento con statine immediatamente prima e/o durante la gravidanza: nell'84% dei casi la gravidanza si è svolta in assenza di com-

plicanze, con tassi di nascite premature e di aborti nell'ordine dell'8% (sovrapponibile alla popolazione generale) (72). Recentemente, tuttavia, Lee et al. hanno riscontrato un'aumentata incidenza di anomalie congenite cardiache, ed in particolare di difetto del setto interventricolare, nei feti di donne in terapia con statine nel corso della gravidanza (5% rispetto all'1,4% di donne non esposte) (73). In assenza di dati definitivi di sicurezza, la terapia con statine è controindicata in gravidanza: Food and Drug Administration (FDA) e European Society of Atherosclerosis (EAS) ne sconsigliano l'utilizzo nel periodo immediatamente precedente il concepimento (8-12 settimane), nel corso della gravidanza o durante l'allattamento, e suggeriscono in caso di ipercolesterolemia familiare di grado severo, terapia con sequestranti degli acidi biliari (non assorbibili) e/o lipidoferesi (4, 69).

## Conclusioni

Dall'analisi della letteratura emerge in generale un buon profilo di sicurezza della terapia con statine. Le ADR muscolari si riscontrano frequentemente nei soggetti in terapia (5-15%, con prevalenza delle forme lievi e moderate), così come

## Glossario

**ADR:** Adverse Drug Reactions  
**CPK:** Creatinfosfochinasi  
**HMGCR:** gene per l'enzima Idrossimetilglutaril-CoenzimaA reduttasi (o HMG-CoA reduttasi)  
**LMN:** Limite Massimo di Norma  
**MHC:** Major Histocompatibility Complex  
**MMSE:** Mini Mental State Examination  
**MNIM:** Miopatia Necrotizzante Immuno Mediata  
**RCT:** Trial clinici randomizzati

l'incremento delle transaminasi (8-9%) e le reazioni allergiche (7%, di cui l'anafilassi è riportata in meno dell'1% dei casi). Non è facile calcolare l'incidenza di altre ADR meno comuni o riportate con riluttanza, a causa di dati discordanti o di studi che non prevedono controlli: l'analisi finale è infatti inficiata dall'assenza di indagini ben strutturate destinate a tale valutazione, ed è all'opposto possibile che le statine giochino un ruolo favorevole, addirittura terapeutico, in ambiti che prima erano ritenuti potenzialmente a rischio. Non disponendo di dati conclusivi, si dovrebbe valutare con attenzione il rapporto rischio/beneficio di ogni singolo caso come guida all'avvio e mantenimento della terapia ipolipemizzante, vagliando con atteggiamento critico i sintomi riferiti dal paziente.

## RIASSUNTO

Gli inibitori della HMG-CoA reduttasi, noti anche come "statine", rappresentano uno dei farmaci più comunemente prescritti al mondo; hanno dimostrato di ridurre la morbilità e la mortalità correlate alle malattie cardiovascolari. Nonostante i loro benefici, la terapia con statine spesso si interrompe per possibili reazioni avverse da farmaco (ADR), e questo può associarsi ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari. Le ADR più comunemente riportate sono sintomi muscolari, aumento dei test di citolisi epatica e disagio gastrointestinale. Le reazioni allergiche, i disturbi cognitivi e altri sintomi o segni relativi a diversi organi o sistemi possono essere altrettanto importanti anche se trascurati o ignorati. Lo scopo di questa *review* è di valutare il *background* scientifico che collega le ADR alla terapia con statine, con particolare attenzione a quelle meno comuni o non valorizzate.

**Parole chiave:** *Inibitori della HMG-CoA reduttasi, effetti collaterali, aterosclerosi.*

## Bibliografia

1. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326: 1423-1427.
2. Gu Q, Paulose RR, 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. McKenney J M. Introduction. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 1-2.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal* 2019; pii: ehz455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. [Epub ahead of print]
5. Farmer JA. Learning from the cerivastatin experience. *The Lancet*. 2001; 358: 1383-1385.
6. Tobert JA, Newman CB. The nocebo effect in the context of statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2016; 10: 739-747.
7. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An Assessment of Statin Safety by Muscle Experts. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 8.
8. Bernini F, Poli A, Paoletti R. Safety of HMG-CoA reductase inhibitors: focus on atorvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2001; 15: 211-218.
9. 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 Heart J*. 2015; 36: 1012-1022.
10. Vaklavas C, Chatzizisis YS, Ziakas A et al. Molecular basis of statin-associated myopathy. *Atherosclerosis*. 2009; 202: 18-28.
11. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol*. 2014; 21: 464-474.
12. Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005; 19: 403-414.
13. Musset L, Allenbach Y, Benveniste O et al. Anti-HMGCR antibodies as a biomarker for immune-mediated necrotizing myopathies: A history of statins and experience from a large international multi-center study. *Autoimmun Rev*. 2016; 15: 983-993.
14. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L et al. Autoantibodies against 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase (HMGCR) in Patients with Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 713-721.
15. Bays H, Cohen DE, Chalasani N et al. The National Lipid Association's Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force:2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014; 8: 47-57.
16. Boccuzzi SJ, Bocanegra TS, Walker JF et al. Long-term safety and efficacy profile of simvastatin. *Am J Cardiol*. 1991; 68: 1127-1131.
17. Black DM, Bakker-Arkema RG, Nawrocki JW. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 577-584.
18. Kasliwal R, Wilton LV, Cornelius V et al. Safety profile of rosuvastatin: results of a prescription-eventmonitoring study of 11,680 patients. *Drug Saf*. 2007; 30: 157-170.
19. Miltiados G, Anthopoulou A, Elisaf M. Acute pancreatitis possibly associated with combined salicylate and atorvastatin therapy. *JOP. J Pancreas (Online)*. 2003; 4: 20-21.
20. Wong PW, Dillard TA, Kroenke K. Multiple organ toxicity from addition of erythromycin to long term lovastatin therapy. *South Med J*. 1998; 91: 202-205.
21. Abdul-Ghaffar NU, El-Sonbaty MR. Pancreatitis and rhabdomyolysis associated with lovastatin gemfibrozil therapy. *J Clin Gastroenterol*. 1995; 21: 340-341.
22. McDonald KB, Garber BG, Perreault MM. Pancreatitis associated with simvastatin plus fenofibrate. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 275-279.
23. Liebhaber MI, Wright RS, Gelberg HJ et al. Polymyalgia, hypersensitivity pneumonitis and other reactions in patients receiving HMG-CoA reductase inhibitors: a report of ten cases. *Chest*. 1999; 115: 886-889.
24. Zocor (simvastatin) [prescribing information]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co Inc. 2015.
25. Khan AS, Stewart DK, Brunzell JD et al. Successful desensitization to rosuvastatin in a patient with a history of anaphylaxis to multiple statins. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 234-235.
26. Bellini V, Assalve D, Lisi P. Urticarial vasculitis from simvastatin: what is the alternative drug? *Dermatitis*. 2010; 21: 223-224.
27. Khan S. Chronic urticaria and use of statins. *Asia Pac Allergy*. 2012; 2: 227-229.

28. Singh N, Tamariz J, Chamorro G, Medina-Franco JL. Inhibitors of HMGCoA reductase: current and future prospects. *Mini Rev Med Chem*. 2009; 9: 1272-1283.
29. Vermes A, Vermes I. Genetic polymorphisms in cytochrome P450 enzymes: effect on efficacy and tolerability of HMG-CoA reductase inhibitors. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004; 4: 247-255.
30. Marcum ZA, Vande Griend JP, Linnebur SA. FDA drug safety communications: a narrative review and clinical considerations for older adults. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012; 10: 264-271.
31. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2003; 23: 871-880.
32. Strom BL, Schinnar R, Karlawish J et al. Statin Therapy and Risk of Acute Memory Impairment. *JAMA Intern Med*. 2015; 175: 1399-405.
33. Benarroch EE. Brain cholesterol metabolism and neurologic disease. *Neurology*. 2008; 71: 1368-1373.
34. Trompet S, van Vliet P, de Craen AJ et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *J Neurol*. 2010; 257: 85-90.
35. Collins R, Armitage J, Parish S et al. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004; 363: 757-767.
36. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195-2207.
37. McGuinness B, Craig D, Bullock R et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7: CD007514.
38. Pandey RD, Gupta PP, Jha D, Kumar S. Role of statins in Alzheimer's disease: a retrospective meta-analysis for commonly investigated clinical parameters in RCTs. *Int J Neurosci*. 2013; 123: 521-525.
39. Rojas-Fernandez CH, Cameron JC. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. *Ann Pharmacother*. 2012; 46: 549-557.
40. Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI et al. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014; 8: 5-16.
41. Shuster J. Lipid-lowering drugs and headache. *Nursing*. 1998; 28: 32.
42. Buettner C, Nir RR, Bertisch SM et al. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: A randomized, controlled trial. *Ann Neurol*. 2015; 78: 970-981.
43. Tuccori M, Lapi F, Testi A et al. Statin-associated psychiatric adverse events: a case/non-case evaluation of an Italian database of spontaneous adverse drug reaction reporting. *Drug Saf*. 2008; 31: 1115-1123.
44. Hoogwegt MT, Theuns DA, Kupper N et al. Relation of statin therapy to psychological functioning in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Am J Cardiol*. 2013; 111: 1169-1174.
45. Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, Mortensen EM. Psychologic disorders and statin use: a propensity score-matched analysis. *Pharmacotherapy*. 2013;33: 615-626.
46. Broncel M, Gorzelak-Pabi P, Sahebkar A, et al. Sleep changes following statin therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled polysomnographic trials. *Arch Med Sci*. 2015; 11: 915-926.
47. Stein EA, Vidt DG, Shepherd J et al. Renal safety of intensive cholesterol lowering treatment with rosuvastatin: a retrospective analysis of renal adverse among 40,600 participants in the rosuvastatin clinical development program. *Atherosclerosis*. 2012; 221: 471-477.
48. Sanguankeo A, Upala S, Cheungpasitporn W et al. Effects of Statins on Renal Outcome in Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 7: 10.
49. Qin X, Dong H, Fang K, Lu F. The effect of statins on renal outcomes in patients with diabetic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017; 33: 6.
50. Zhou X, Dai J, Xu X et al. Comparative Efficacy of Statins for Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury in Patients With Chronic Kidney Disease: A Network Meta-Analysis. *Angiology*. 2019; 70: 305-316.
51. Kasiske BL, Wanner C, O'Neill WC. An Assessment of Statin Safety by Nephrologists. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 82-85.
52. Klinefelter GR, Laskey JW, Amann RP. Statin drugs markedly inhibit testosterone production by rat Leydig cells in vitro: implications for men. *Reprod Toxicol*. 2014; 45: 52-58.
53. Munkboel CH, Baake MLK, Styrrishave B. Atorvastatin decreases steroid production in H295R cells and in major endocrine tissues of male rats. *Arch Toxicol*. 2018; 92: 1703-1715.
54. de Graaf L, Brouwers AH, Diemont WL. Is decreased libido associated with the use of HMG-CoA-reductase inhibitors?. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58: 326-328.



55. Xiang Cai, Ye Tian, Tao Wu et al. The role of statins in erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2014; 16: 461-466.
56. Kostis JB, Dobrzynski JM. The effect of statins on erectile dysfunction: a meta-analysis of randomized trials. *J Sex Med.* 2014; 11: 1626-1635.
57. Krysiak R, Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V, Okopie B. The effect of atorvastatin on sexual function and depressive symptoms in young women with elevated cholesterol levels - a pilot study. *Endokrynol Pol.* 2018; 69: 688-694.
58. Tuccori M, Montagnani S, Mantarro S, et al. Neuropsychiatric adverse events associated with statins: Epidemiology, pathophysiology, prevention and management. *CNS Drugs.* 2014; 28: 249-272.
59. R J Gerson, J S MacDonald, A W Alberts et al. On the etiology of subcapsular lenticular opacities produced in dogs receiving HMG-CoA reductase inhibitors. *Exp. Eye Res.* 1990; 50: 65-78.
60. Yu S, Chu Y, Li G et al. Statin use and the risk of cataracts: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2017; 20: DOI: 10.1161/JAHA.116.004180.
61. Hill C, Zeitz C, Kirkham B. Dermatomyositis with lung involvement in a patient treated with simvastatin. *Aust N Z J Med.* 1995; 25: 745-6.
62. Xu JF, Washko GR, Nakahira K, et al. COPD Gene Investigators. Statins and pulmonary fibrosis: the potential role of NLRP3 inflammasome activation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185: 547-556.
63. Momo K, Takagi A, Miyaji A, Koinuma M. Assessment of statin-induced interstitial pneumonia in patients treated for hyperlipidemia using a health insurance claims database in Japan, *Pulm Pharmacol Ther.* 2018; 50: 88-92.
64. Lantuejoul S, Brambilla E, Brambilla C, et al. Statin-induced fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J.* 2002; 19: 577-580.
65. Coward WR, Marei A, Yang A, et al. Statin induced proinflammatory response in mitogen-activated peripheral blood mononuclear cells through the activation of caspase-1 and IL-18 secretion in monocytes. *J Immunol.* 2006; 176: 5284-5292.
66. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1001-1019.
67. Vallianou NG, Kostantinou A, Kougias M et al. Statins and Cancer. *Anti Cancer Agent Med Chem.* 2014; 14: 706-712.
68. Minsker DH, MacDonald JS, Robertson RT, Bokelman DL. Mevalonate supplementation in pregnant rats suppresses the teratogenicity of mevinolinic acid, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Teratology.* 1983; 28: 449-556.
69. Dostal LA, Schardein JL, Anderson JA. Developmental toxicity of the HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in rats and rabbits. *Teratology.* 1994; 50: 387-394.
70. U.S Food and Drug Administration. Available at: <http://www.fda.gov>.
71. Karalis DG, Hill AN, Clifton S, Wild RA. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J Clin Lipidol.* 2016; 10: 1081-1090.
72. Botha TC, Pilcher GJ, Wolmarans K et al. Statins and other lipid-lowering therapy and pregnancy outcomes in homozygous familial hypercholesterolaemia: A retrospective review of 39 pregnancies. *Atherosclerosis.* 2018; 277: 502-507.
73. Lee MS, Hekimian A, Doctorian T, Duan L. Statin exposure during first trimester of pregnancy is associated with fetal ventricular septal defect. *Int J Cardiol.* 2018; 269: 111-113.