

FARMACI

LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON SINTOMI MUSCOLARI ASSOCIATI ALLE STATINE TRA REALE PREVALENZA ED EFFETTO "DRUCEBO"

The management of patients with muscle symptoms associated with statins between real prevalence and the "drucebo" effect

ELENA COSENTINI, MARCO BRACA, FRANCESCO GIGLIONI,
VANESSA BIANCONI, MASSIMO R. MANNARINO

*¹Sezione di Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi.
Dipartimento di Medicina e Chirurgia. Università degli Studi di Perugia, Perugia*

SUMMARY

Muscle symptoms are the main adverse effects associated with statin therapy representing one of the reasons for poor adherence to treatment and failure to achieve optimal cholesterol-lowering treatment goals. The real prevalence of statin myopathy, as demonstrated by the results of randomized trials and meta-analyses, is however much lower than perceived. In fact, statin therapies are often associated with a "drucebo" effect, i.e. an erroneous negative expectation regarding the frequency and severity of side effects. A correct diagnostic classification of patients with statin intolerance, which considers the impact of the "drucebo" effect, may allow for better therapeutic management and for reducing cardiovascular risk. This review summarizes the pathophysiological mechanisms and clinical evidence regarding statin myopathy in order to provide practical guidance on the management of patients with statin intolerance.

Key Words: *Statin, myopathy, SAMS, drucebo effect, cholesterol-lowering therapy.*

Introduzione

L'ipercolesterolemia è un fattore causale della progressione delle malattie cardiovascolari aterosclerotiche e l'utilizzo di

farmaci ipocolesterolemizzanti è un elemento imprescindibile delle terapie volte alla riduzione del rischio cardiovascolare. Gli effetti avversi delle statine rappresentano uno dei principali motivi della mancata aderenza e del mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici. Gli effetti collaterali più frequenti, e motivo principale

Indirizzo per la corrispondenza

Massimo R. Mannarino, MD, PhD
E-mail: massimo.mannarino@unipg.it

di sospensione della terapia con statina, sono rappresentati dai sintomi muscolari (Statin Associated Muscle Symptoms - SAMS) (1).

Gran parte dei sintomi muscolari riferiti dai pazienti in corso di terapia con statina può essere attribuita ad una sproporzionata aspettativa negativa da parte dei pazienti, in relazione alla frequenza e alla gravità di tali sintomi. Questa dispercezione è determinata dall'effetto "nocebo" delle statine o come è stato definito in termini semanticamente più corretti effetto "drucebo negativo", ovvero l'effetto avverso causato dall'aspettativa negativa correlata all'assunzione di un farmaco (2). L'intolleranza alle statine e la conseguente sospensione della terapia rappresentano un problema clinico globale di complessa gestione. I sintomi muscolari che si presentano in corso di terapia con statine possono infatti avere molte cause differenti. L'errata attribuzione di tali sintomi alla terapia con statine è molto frequente e si associa ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità (3). Una metanalisi recentemente pubblicata ha valutato per la prima volta la prevalenza globale dell'intolleranza alle statine sulla base dei dati di oltre 4 milioni di pazienti, dimostrando che essa è relativamente bassa (9.1%), quando determinata utilizzando le definizioni internazionali riconosciute, e risulta spesso sovrastimata (4).

L'obiettivo del presente lavoro è quello di riassumere i meccanismi fisiopatologici della miopatia da statina, passare in rassegna le evidenze cliniche riguardanti tale evento avverso e fornire indicazioni pratiche sulla gestione dei pazienti con intolleranza alle statine. Limitare l'inappropriata sospensione della terapia, cercando di identificare i soggetti con vera intolleranza alle statine può consentire la massima riduzione del rischio cardiovascolare e

Elenco degli argomenti trattati

- Meccanismi fisiopatologici e fattori di rischio della miopatia da statine
- Il concetto di effetto "drucebo" e il suo impatto clinico nella terapia con statine
- Strategie diagnostico-terapeutiche per i pazienti con sintomi muscolari associati alle statine

contribuire ad ottenere la migliore gestione del trattamento in termini di costo/efficacia.

Miopatia da statina: definizione, fattori di rischio e meccanismi fisiopatologici

Definizione

I SAMS (Statin Associated Muscle Symptoms) comprendono una vasta gamma di effetti avversi che vanno dalla mialgia senza incremento della creatinasi (CK) fino alla rara rabdomiolisi. La mialgia è generalmente caratterizzata da una sensazione di debolezza o indolenzimento simmetrica a carico dei muscoli prossimali (5).

La rabdomiolisi da statine è un evento avverso raro, ma particolarmente grave, e si associa ad un marcato rialzo dei livelli di CK (i.e. spesso oltre 40 volte la norma) e al riscontro di insufficienza renale con mioglobinuria.

Fattori di rischio

Sono stati messi in evidenza numerosi fattori che possono predisporre all'insorgenza di SAMS. Alcuni di essi sono strettamente legati a caratteristiche proprie del paziente, quali sesso, età, etnia, fattori genetici e patologie concomitanti, quali l'ipotiroidismo non adeguatamente trattato, il diabete, l'insufficienza renale (6).

Tra i fattori di rischio esogeni, legati alla esposizione ad elementi esterni al pazien-

Tabella I - Fattori di rischio che predispongono all'insorgenza di SAMS (statin-associated muscle symptoms).

Fattori di Rischio Endogeni	Fattori di Rischio Esogeni
<i>Età avanzata</i>	<i>Esercizio fisico intenso e/o non abituale</i>
<i>Sesso femminile</i>	<i>Elevata posologia della terapia ipolipemizzante con statine</i>
<i>Etnia asiatica</i>	<i>Abuso di alcool</i>
<i>Massa corporea ridotta</i>	<i>Abuso di sostanze stupefacenti (es. cocaina, anfetamina, eroina)</i>
<i>Anamnesi positiva per dolore muscolare e/o articolare</i>	<i>Interazione farmacologica</i>
<i>Anamnesi positiva per incremento di CK (soprattutto se CK > 10 ULN)</i>	Acido nicotinico
<i>Anamnesi familiare positiva per miopatia</i>	Amiodarone
<i>Miopatia indotta da statine o altri farmaci ipolipemizzanti</i>	Azoli
<i>Patologie neuromuscolari di natura infiammatoria o metabolica</i>	Farmaci antipsicotici
Atrofia muscolare spinobulbare	Farmaci immunosoppressori come la ciclosporina
Deficit di alfa-1,4- glucosidasi acida o maltasi acida	Fibrati tra cui soprattutto il gemfibrozil
Deficit di carnitina palmitoil transferasi II	Inibitori delle proteasi
Dermatomiosite	Macrolidi
Distrofia miotonica di tipo I e II	Nefazodone
Ipotermia maligna	Verapamil
Malattia di McCardle	Warfarin
Miastenia grave	<i>Consumo di succo di pompelmo o mirtillo (>1 litro/die circa)</i>
Mioglobinuria ricorrente	<i>Integratori non regolamentati (es. lievito di riso rosso, funghi pleurotus, ecc.)</i>
Miopatia mitocondriale	<i>Interventi chirurgici</i>
Miopatia necrotizzante	
Miosite da corpi di inclusione	
Neuropatia periferica	
Polimiosite	
Sclerosi laterale amiotrofica	
<i>Insufficienza renale grave (III-V stadio KDOQI)</i>	
<i>Epatopatia acuta o scompensata</i>	
<i>Ipertensione/scompenso cardiaco (secondari a patologie renali)</i>	
<i>Ipotiroidismo non trattato o sottotrattato</i>	
<i>Diabete mellito</i>	
<i>Infezione acuta</i>	
<i>Ostruzione vie biliari</i>	
<i>Traumi gravi con elevata richiesta metabolica</i>	
<i>Deficit vitamina D</i>	
<i>Polimorfismi genetici</i>	
Isoenzimi del citocromo P	
Mutazione Lipin-1	
Polimorfismo del trasportatore ABC	
Variante del gene RYR	
Variante del gene SLCO1B1	

ABC, ATP-binding cassette; CK, creatine kinase; KDOQI, kidney disease outcomes quality initiative; RYR, recettore della rianodina; SLCO1B1, solute carrier organic anion transporter family member 1B1; ULN, upper limit of normal.

te, si annoverano il consumo di alcol o droghe, l'esercizio fisico e terapie concomitanti che possono esacerbare o scatenare i SAMS (7). Il dosaggio, le caratteristiche farmacocinetiche delle diverse statine e le interazioni farmacologiche sono elementi che condizionano fortemente il rischio di sviluppo di SAMS (8). I fattori di rischio più comunemente associati ai SAMS sono elencati in *Tabella 1*.

Meccanismi fisiopatologici

Sono stati ipotizzati numerosi meccanismi alla base del danno muscolare indotto da statine. L'inibizione dell'idrossimetilglutaril-CoA-reduttasi (HMGCoAR) interferisce con il metabolismo del mevalonato e di altre molecole tra cui il farnesil-pirofosfato. Quest'ultimo è implicato nella prenilazione di alcune proteine come il coenzima Q10 che riveste un ruolo importante del metabolismo energetico mitocondriale e nella stabilizzazione delle membrane cellulari. Molti studi hanno dimostrato che le statine, riducendo i livelli di coenzima Q10, causano un danno muscolare interferendo con la funzionalità mitocondriale e con il rilascio del calcio dal reticolo sarcoplasmatico, provocando così l'attivazione delle caspasi con l'induzione dell'apoptosi (9) (*Figura 1A*).

È stato descritto anche un danno muscolare immunomediato da statine. In individui immunologicamente suscettibili, le statine possono indurre la sintesi autoanticorpi diretti contro HMGCoAR, associandosi ad una miosite necrotizzante che non sempre migliora con la sospensione della statina, ma che necessita di terapia steroidea (10) (*Figura 1B*).

La riduzione della colesterolemia indotta dalle statine è stata associata ad alterazioni ultrastrutturali dei miociti e ad un aumento della quantità di steroli all'interno degli stessi, per l'iperpressione dei

recettori per le LDL-C indotta dal trattamento ipocolesterolemizzante (11) (*Figura 1C*).

È stato osservato che alterazioni genetiche dei trasportatori ATP-binding cassette (ABC), coinvolti nell'efflusso di colesterolo e delle statine, possono alterare le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche delle statine (12). Una mutazione con perdita di funzione del gene SLCO1B1, che codifica per un trasportatore epatico delle statine, implica un aumento della concentrazione plasmatica delle statine con conseguente aumento del rischio di SAMS (13).

Alcuni polimorfismi del citocromo P450 predispongono allo sviluppo di SAMS essendo associati a elevati livelli plasmatici delle statine. Le diverse statine differiscono tra loro riguardo alla via metabolica che subiscono: lovastatina, simvastatina e atorvastatina vengono metabolizzate soprattutto dal CYP3A4; fluvastatina è metabolizzata principalmente da CYP2C9 e, in minor misura, da CYP3A4; rosuvastatina viene eliminata per lo più per via biliare ed in minor misura da CYP2C9 e CYP2C19; pravastatina viene eliminata principalmente mediante solfatazione. Il CYP3A4 metabolizza anche molti farmaci tra cui antifungini azolici, macrolidi, inibitori delle proteasi, antidepressivi triciclici, amiodarone, warfarin e ciclosporina. L'inibizione del CYP3A4 indotta da questi farmaci favorisce un incremento del rischio di effetti avversi da statina (14) (*Figura 1D*).

È stato ipotizzato un ruolo nel danno muscolare indotto da statine da parte dell'atrogina 1, una proteina coinvolta nel catabolismo muscolare. Un suo incremento indotto dall'assunzione del farmaco si riflette in un maggior catabolismo muscolare (15) (*Figura 1E*).

Inoltre, un'alterata omeostasi del calcio potrebbe contribuire al danno indotto da statine. Varianti genetiche del RyR (recet-

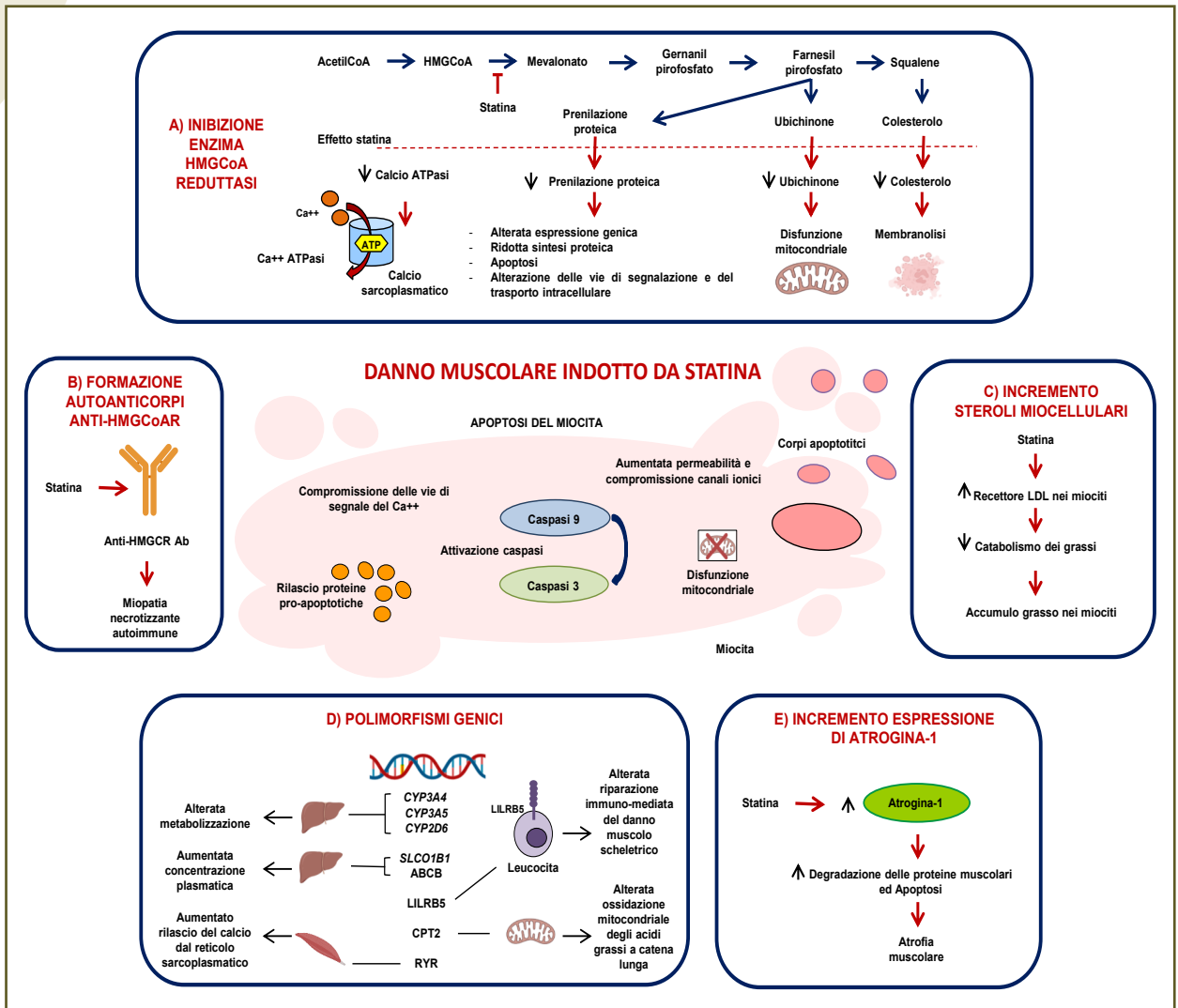


Figura I - Apoptosi del miocita e meccanismi fisiopatologici alla base del danno muscolare indotto dalle statine.

A) Inibizione enzima HMGCoA-R (idrossi-metil-glutaril-coenzimaA-reduttasi). L'inibizione statino-indotta dell'enzima HMGCoA-R determina un blocco del metabolismo del mevalonato con conseguente alterazione della funzione mitocondriale e della stabilizzazione delle membrane cellulari. **B) Formazione autoanticorpi anti-HMGCoA-R.** Il trattamento con statine può portare alla produzione di anticorpi anti-HMGCR, con possibile effetto patogeno diretto sul tessuto muscolare, soprattutto in soggetti geneticamente predisposti. **C) Incremento degli steroli miocellulari.** L'iperespressione dei recettori per le LDL (low density lipoprotein) indotta da statina determina un aumento della quantità di steroli all'interno dei miociti. **D) Polimorfismi genici.** Varianti dei geni che codificano per gli enzimi metabolici del citocromo P (CYP) 450; variante con perdita di funzione del gene SLCO1B1 (solute carrier organic anion transporter family member 1B1); varianti dei geni dei trasportatori ABC (ATP-binding cassette); mutazioni di LILRB5 (leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 5); mutazione di CPT (carnitina-palmitoil transferasi); mutazione di RYR (recettore della rianodina). **E) Incrementata espressione di atrogin-1.** L'atrogin-1, proteina coinvolta nel catabolismo muscolare, viene stimolata positivamente dalle statine.

I meccanismi sopra riportati di danno muscolare mediati dalle statine, determinano apoptosi del miocita attraverso compromissione delle vie di segnale del Ca⁺⁺, attivazione di pathway proapoptotici, aumentata permeabilità e compromissione di canali ionici, con disfunzione mitocondriale ed attivazione della caspasi 9 e caspasi 3.

tore della rianodina), coinvolto nel rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico, che ne inducono un'iperpressione, si associano ad un maggior rischio di danno muscolare (16) (*Figura 1 D*).

Ci sono altre evidenze che correlano il danno mitocondriale con la miopatia da statina. Ad esempio, varianti genetiche che provocano una ridotta espressione di CPT2 (carnitina-palmitoil transferasi 2), enzima coinvolto nell'ossidazione degli acidi grassi a lunga catena nei mitocondri, si associano ad un maggior rischio di sviluppo di SAMS (17).

L'effetto drucebo nella miopatia da statine

Il concetto di effetto "drucebo"

I sintomi muscolari che si presentano in corso di terapia con statine possono avere molteplici cause non necessariamente riconducibili all'effetto del farmaco. Oltre all'errata attribuzione alle statine di eventi avversi derivanti da altre cause, una considerevole percentuale di effetti collaterali può derivare dall'azione stessa di assumere il farmaco e dall'aspettativa che possa causare effetti collaterali. Nei *trial* con statine è stato infatti osservato spesso che viene riportato un maggior numero di eventi avversi negli studi in aperto rispetto a quelli in cieco.

L'effetto placebo descrive un'azione positiva che deriva dall'aspettativa che una sostanza inerte faccia bene, mentre l'effetto nocebo si riferisce al danno che deriva dall'aspettativa che una sostanza inerte arrechi danno. Benché tali termini (e.g placebo, nocebo) siano ancora comunemente applicati ai benefici e agli effetti collaterali dei farmaci (il dolore muscolare in caso di terapia con statine è spesso attribuito ad un effetto "nocebo"), poiché i farmaci per definizione non sono sostanze inerti,

la terminologia effetto "placebo/nocebo" non è semanticamente corretta quando attribuita a farmaci. Di recente, l'International Lipid Expert Panel ha introdotto il concetto di effetto "drucebo" (DRUG + PLACEBO), che confronta l'intensità dei sintomi quando si utilizza un farmaco in condizioni di cieco e in condizioni *open-label*, fornendo una visione quantitativa della misura in cui i sintomi possono derivare dalla sola aspettativa. Gli effetti benefici causati dall'aspettativa piuttosto che dall'azione farmacologica del principio attivo (analoga a quella del placebo), sono definiti "effetto drucebo positivo", mentre gli effetti collaterali attesi (analoghi al nocebo) sono definiti "effetto drucebo negativo".

Per valutare il contributo dell'effetto "drucebo" all'interruzione delle statine e ai sintomi muscolari indotti da statine è stata effettuata una revisione sistematica di studi randomizzati e controllati sulla terapia con statine. Sono stati inclusi gli RCT che permettevano di quantificare l'effetto "drucebo" confrontando l'incidenza di sintomi muscolari rilevati tra le fasi in cieco e quelle "open-label" dei trial stessi. In questo modo sono stati selezionati cinque studi: da tutti è emerso un eccesso di effetti collaterali in condizioni di "open-label", con contributo dell'effetto "drucebo" al dolore muscolare associato alle statine tra il 38% e il 78% (18).

L'effetto "drucebo" delle statine nei trial clinici

Una recente metanalisi ha incluso gli RCT che hanno reclutato oltre 1.000 partecipanti, per una durata di trattamento prevista di almeno 2 anni e che hanno confrontato in doppio cieco terapia con statina *vs* placebo (19 studi, n=123.940) o regime statinico più intensivo *vs* meno intensivo (4 studi, n=30.724).

Nei 19 studi controllati con placebo, durante un *follow-up* medio ponderato di

4.3 anni, 16.835 (27.1%) dei pazienti assegnati alla statina rispetto a 16.446 (26.6%) di quelli assegnati al placebo hanno riferito dolore o debolezza muscolare (rate ratio [RR] 1.03; 95% CI 1.01-1.06). Durante il primo anno, la terapia con statine ha prodotto un aumento relativo del 7% di dolore o debolezza muscolare (1.07; 1.04-1.10), corrispondente a un eccesso assoluto di 11 eventi per 1000 anni-persona. Ne consegue che solo 1 su 15 di queste segnalazioni di sintomi muscolari da parte dei partecipanti assegnati alla terapia con statine era effettivamente dovuta al farmaco. Inoltre, dopo il primo anno non si è registrato un incremento significativo di prime segnalazioni di dolore o debolezza muscolare. Regimi di statine più intensivi (atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg) hanno prodotto un RR di sintomi muscolari più elevato rispetto a regimi meno intensivi confrontati con placebo, con un modesto eccesso (1.05) nei regimi più intensivi dopo il primo anno. La terapia con statine ha prodotto un modesto aumento dei valori mediani di CK (0.02 x ULN), clinicamente non significativo. Il trattamento ha quindi causato un modesto eccesso di dolore muscolare, per lo più lieve, ma oltre il 90% di tutte le segnalazioni di sintomi muscolari da parte dei partecipanti in terapia con statine non era attribuibile ad un reale effetto avverso del farmaco (19).

Lo studio SAMSON (Self-Assessment Method for Statin Side-effects Or Nocebo) ha reclutato 60 pazienti che avevano da poco smesso di assumere statine a causa di effetti collaterali (prevalentemente, ma non esclusivamente SAMS). Nel corso di 12 mesi i partecipanti hanno alternato, in ordine casuale, periodi di 1 mese di statina, placebo o assenza di trattamento, riferendo ogni giorno l'intensità dei loro sintomi. L'innovativa inclusione di un periodo

di assenza di trattamento ha permesso di stimare realmente l'effetto nocebo, ovvero la differenza nell'intensità dei sintomi tra l'assenza di trattamento e l'assunzione di una compressa di placebo inerte: la gravità dei sintomi era simile nei periodi di utilizzo di statine e placebo, ma significativamente minore nei periodi di assenza di trattamento. In altre parole, i sintomi derivavano dall'azione stessa di assumere delle compresse, non da effetti farmacologici della statina.

La maggior parte dei sintomi causati dalle compresse di statine erano dunque ascrivibili ad un effetto "drucebo" negativo. I risultati di tale studio suggeriscono inoltre che né l'intensità, né il *timing di onset/offset* dei sintomi rispetto all'assunzione delle compresse dovrebbe essere interpretato come indice di causalità farmacologica, poiché i sintomi tendono a presentarsi con lo stesso andamento temporale sia con il farmaco che con il placebo. È interessante sottolineare che sei mesi dopo la conclusione dello studio, oltre la metà dei partecipanti aveva ripreso la terapia con statine o era intenzionata a farlo (20).

Lo studio statinWISE ha arruolato 200 pazienti che avevano interrotto o stavano considerando di interrompere la terapia con statine, randomizzati ad assumere atorvastatina o placebo, per periodi alternati di due mesi, per un totale di un anno. Non è stata osservata alcuna differenza tra la gravità degli effetti collaterali durante i periodi di terapia con statine o con placebo. Due terzi dei partecipanti sono stati in grado di riprendere la terapia con statine (21).

La gestione terapeutica del paziente con intolleranza alle statine

Di fronte alla sfida terapeutica rappresentata dai pazienti con intolleranza alle statine bisogna avere la consapevolezza

che la maggior parte di loro potrebbe essere in grado di tollerare almeno alcuni regimi terapeutici che includono statine. Trovare un regime accettabile per il paziente può richiedere la sostituzione con una statina differente, la riduzione del dosaggio o, in casi particolari, l'uso di regimi posologici alternativi come l'assunzione a giorni alterni (Figura 2).

Tuttavia, per alcuni pazienti persiste l'impossibilità di tollerare o la mancata volontà di assumere una qualsiasi statina. Altre terapie farmacologiche risultano pertanto spesso necessarie in aggiunta o in alternativa alla statina al fine di raggiungere gli obiettivi terapeutici. Resta fondamentale l'aderenza a modifiche dello stile di vita, quali l'adozione di un modello alimentare

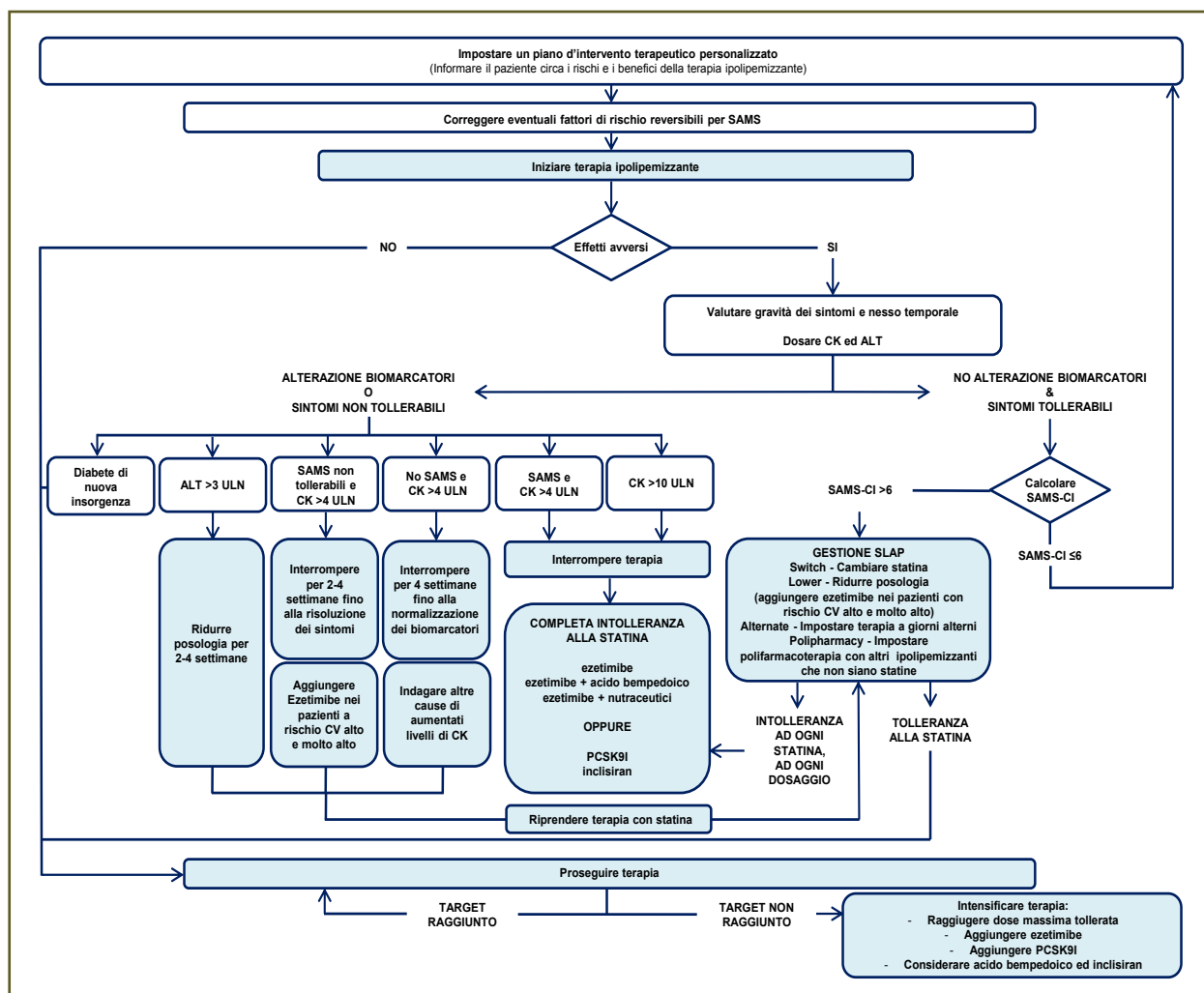


Figura 2 - Algoritmo per la gestione del paziente con intolleranza alla terapia ipolipemizzante con statina (modificato da Penson et al. (2))

ALT, alanine aminotransferase; CK, creatine kinase; CV, cardiovascolare; PCSK9I, proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors; SAMS-CI, statin-associated muscle symptoms-clinical index; SAMS, statin-associated muscle symptoms; SLAP, Switch statin, Lower dose, Alternate days, Polypharmacy with non-statin therapy; ULN, upper limit of normal.

sano, l'attività fisica regolare, perdita di peso in caso di sovrappeso o obesità e cessazione del fumo (2).

Le strategie per la gestione terapeutica dell'intolleranza parziale alle statine possono essere sintetizzate nell'acronimo SLAP (Switch, Lower dose, Alternate dosing, Polypharmacy; vedi paragrafo 4.4) (2).

La prevenzione dell'intolleranza alle statine

Sebbene la gestione degli eventi avversi associati a statine sia solitamente reattiva, i dati a disposizione sul loro effetto "drucebo" negativo suggeriscono di adottare un approccio proattivo mirato a prevenirne la comparsa e ridurre la probabilità di attribuire erroneamente alla terapia sintomi muscolari di altra origine.

I pazienti devono anzitutto essere informati sul razionale e sui benefici della terapia, così da poter prendere decisioni consapevoli sul rapporto rischio/beneficio delle eventuali alternative terapeutiche in caso di comparsa di eventi avversi. È necessario fornire al paziente una chiara spiegazione sulla reale probabilità di eventi avversi, nonché dettagli sul proprio obiettivo di LDL-C in relazione al rischio cardiovascolare stimato. Ciò risulta anche potenzialmente utile per migliorare la *compliance* terapeutica a lungo termine (2). Se esistono fattori reversibili noti che predispongono a SAMS, questi devono essere discussi con il paziente e possibilmente corretti prima di intraprendere una terapia con statine (22). L'esercizio fisico, comunemente prescritto tra le modifiche dello stile di vita, può essere associato a dolore muscolare e CK elevata. I pazienti devono essere informati del rischio di sviluppare disturbi muscolari associati all'esercizio e possibilmente svolgere programmi di esercizio personalizzati per minimizzare il rischio di lesioni dovute a sforzi inappro-

priati, specie per i pazienti in precedenza sedentari. L'ipotiroidismo predispone a SAMS e deve essere escluso o corretto prima di iniziare una statina (23, 24).

La polifarmacoterapia è molto comune nei pazienti trattati con statine e il rischio di interazioni è elevato (25). Nel caso si tratti di terapie a lungo termine potrebbe essere necessario preferire farmaci alternativi. Nel caso di brevi cicli terapeutici è consigliabile attenderne il termine prima di iniziare una statina (23).

Nei pazienti con un'anamnesi familiare di intolleranza alle statine e in quelli ad alto rischio di intolleranza alle statine (pazienti anziani, donne di aspetto minuto con superficie corporea ridotta, compromissione epatica/renale o polifarmacoterapia), si può prendere in considerazione l'inizio di una terapia combinata con una bassa dose di statina associata ad ezetimibe (2).

L'approccio iniziale al paziente con intolleranza alle statine

Quando i pazienti presentano sintomi che suggeriscono un'intolleranza alle statine, è necessario innanzitutto raccogliere un'anamnesi dettagliata dei sintomi e misurare i *biomarker* di danno muscolare (compresi ALT e CK). L'epoca di insorgenza e la remissione dei SAMS in relazione all'inizio ed alla sospensione della terapia, nonché le caratteristiche qualitative degli stessi, sono elementi spesso utilizzati per l'eventuale attribuzione dei sintomi all'effetto del farmaco. Si stima che oltre il 75% dei SAMS compaia entro le prime 12 settimane di trattamento e che il 90% si manifesti entro 6 mesi (23). È dunque improbabile che i sintomi che emergono dopo una durata maggiore della terapia siano causati dalle statine, a meno che non siano precipitati da un'interazione farmacologica o da qualche altro evento concomitante come un peggiora-

mento della funzionalità tiroidea, renale e/o epatica.

A causa della latenza dell'insorgenza e della cessazione degli effetti del farmaco, è inoltre improbabile che eventi avversi che si verificano immediatamente dopo l'inizio della terapia, o che si risolvono immediatamente dopo la sospensione, siano causati dalle statine (26).

Stimare la gravità dei sintomi che causano l'intolleranza alle statine permette al medico di adottare un approccio centrato sul paziente, bilanciando i potenziali benefici del trattamento con gli eventuali disagi associati. In caso di sintomi lievi e tollerabili, è utile tentare di motivare i pazienti a continuare la terapia ribadendone i comprovati benefici, poiché frequentemente la mialgia scompare dopo poche settimane (27).

Se non è possibile ottenere una riduzione ottimale dei lipidi a causa dell'intolleranza alle statine, le modifiche allo stile di vita e i nutraceutici possono essere utili per abbassare ulteriormente l'LDL-C. Una dieta ben bilanciata può ridurre l'LDL-C di >10%, l'esercizio fisico regolare del 5-7% e la perdita di peso dell'8-10% (28).

Un'ampia gamma di nutraceutici ha dimostrato effetti ipolipemizzanti ed è stata proposta per l'uso nell'intolleranza alle statine. Tra questi spicca per efficacia ipocolesterolemizzante il lievito di riso rosso, che può consentire una riduzione di LDL-C del 15-25%. Tuttavia, sono occasionalmente osservati effetti avversi muscolari associati all'assunzione di monacolina K. Va sottolineato che molti nutraceutici hanno effetti pleiotropici aggiuntivi antinfiammatori e antiossidanti, benefici sulla rigidità arteriosa e sulla funzione endoteliale, che potrebbero essere utili nella prevenzione delle malattie cardiovascolari (29).

Al fine di limitare nel tempo un'interruzione non necessaria della terapia con statine, una sospensione per 4-6 settimane

(*dechallenge*), seguita dalla ripresa (*rechallenge*), può essere molto utile per determinare la causalità degli eventi avversi e limitare i danni al paziente. Tale strategia consente a 2/3 dei pazienti di riprendere la terapia con statine dopo SAMS (30). Tuttavia, quando possibile, la terapia con statine deve essere continuata (anche a dosi più basse o ricorrendo alla somministrazione a giorni alterni), per evitare interruzioni ingiustificate potenzialmente associate ad *outcome* sfavorevoli (31,32). Laddove la statina venga sospesa, una terapia farmacologica alternativa dovrebbe essere intrapresa immediatamente, soprattutto nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare (33).

Tollerabilità dei sintomi muscolari e alterazione dei biomarker

In assenza di anomalie dei *biomarker* di danno muscolare, nella maggior parte dei casi è sicuro continuare la terapia con statine (23). Il *SAMS Clinical Index* (SAMS-CI) è uno *score* clinico utilizzato per la valutazione della plausibilità della relazione tra i sintomi muscolari e la terapia con statine (34). Esso considera la localizzazione, le caratteristiche qualitative ed il *timing* dei sintomi muscolari rispetto ad inizio e sospensione della terapia. In caso di SAMS-CI ≤ 6 un effetto causale delle statine è molto improbabile. Dopo aver escluso altre cause di dolore muscolare, è possibile attribuire i sintomi all'effetto "drucebo" negativo. In caso di SAMS-CI > 6 la probabilità di causalità aumenta. In caso di SAMS intollerabili o alterazione dei *biomarker* di danno muscolare, può essere necessario ridurre o sospendere la terapia con statina e intraprendere ulteriori indagini per garantire la sicurezza del paziente (2).

Un dolore muscolare intollerabile, anche in presenza di CK < 4 xULN, richiede l'interruzione della terapia indipendentemente dalla conferma della causalità della

terapia con statine. È necessario tentare di ripristinare la terapia ipocolesterolemizzante il prima possibile e nei pazienti ad alto rischio andrebbe immediatamente iniziato il trattamento con ezetimibe (33).

Un'alterazione di CK >4 xULN, anche senza SAMS, richiede l'interruzione della terapia con statine per almeno quattro settimane ed un successivo controllo ematochimico. In caso di normalizzazione del CK, si dovrebbe ricominciare la terapia con statine a dosi più basse e si possono prendere in considerazione tutti gli elementi dell'algoritmo SLAP (vedi paragrafo 4.4 e *Figura 2*). È importante differenziare gli innalzamenti di CK come effetto della statina rispetto ad altre possibili cause, quali esercizio fisico intenso, farmaci, infezioni virali, alcolismo, danni muscolari, ipotiroidismo, malattie reumatologiche o sindromi coronariche acute.

In caso di SAMS associati a CK >4 xULN o in caso di CK > 10 xULN anche in assenza di sintomi, ci troviamo probabilmente di fronte ad un'intolleranza completa alle statine, ovvero l'impossibilità di tollerare qualsiasi statina a qualsiasi dose. Questa situazione riguarda solo il 3-5% di tutti i pazienti con intolleranza alle statine. In tale scenario, l'algoritmo SLAP non è applicabile e si devono prendere immediatamente in considerazione farmaci ipocolesterolemizzanti alternativi (2).

La gestione del paziente che presenta effetti avversi di tipo non muscolare è meno controversa in quanto basata su elementi più oggettivi. In caso di diabete di nuova insorgenza non è indicato interrompere la terapia con statine (35). L'incidenza dell'innalzamento delle ALT (> 3 xULN) in corso di terapia con statine è bassa e l'alterazione, in genere transitoria, viene solitamente gestita riducendo la dose di statina. Dopo 2-4 settimane è spesso possibile tornare alla dose originaria (23).

La strategia SLAP

S - Switch: l'intolleranza alle statine può essere un effetto di classe, ma può anche manifestarsi come risposta ad un particolare farmaco. In tal caso il passaggio ad una differente statina può essere sufficiente a risolvere i sintomi dell'intolleranza. Il passaggio da un farmaco idrofilo (pravastatina e rosuvastatina) a uno lipofilo (atorvastatina, simvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina) o viceversa, può essere utile nei pazienti affetti da SAMS, tuttavia, non può essere considerato una regola (36).

La sospensione delle statine e il *re-challenge* (anche con una statina diversa) nello studio PROSISA (Prevalence Of Statin-Associated Muscle Symptoms In Italy) ha permesso a 2/3 dei partecipanti di riprendere la terapia con statine dopo aver inizialmente riportato eventi avversi (30).

L - Lower dose: la riduzione della dose può fornire indicazioni preziose per capire se un disturbo è dose-dipendente dunque farmacologico oppure idiosincratco. È fondamentale ricordare che anche la dose più bassa di statina può essere importante nella prevenzione di eventi cardiovascolari. Se sono tollerate basse dosi di statine, la dose può poi essere aumentata lentamente (27).

A - Alternate dosing: la strategia di somministrazione a giorni alterni è stata esaminata da diversi RCT e i risultati sono stati riuniti in una metanalisi condotta dal Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC). Non sono emerse differenze statisticamente significative nell'abbassamento di LDL-C o trigliceridi tra somministrazione quotidiana e a giorni alterni di rosuvastatina e atorvastatina (37, 38).

P - Polipharmacy: Quando i pazienti sono in grado di tollerare una dose ridot-

ta (o a giorni alterni) di statine, ma gli obiettivi terapeutici non sono raggiunti, può essere appropriata una terapia aggiuntiva con ipocolesterolemizzanti non statinici (23).

La terapia ipocolesterolemizzante non statinica *Ezetimibe*

Ezetimibe riduce l'assorbimento intestinale del colesterolo bloccando la proteina Niemann-Pick C1-like 1 sugli enterociti.

Nei pazienti completamente intolleranti alle statine l'ezetimibe può essere utilizzato in monoterapia, potendo favorire una riduzione di LDL-C del 15-20% (39). Il trattamento può essere intrapreso immediatamente dopo la sospensione della statina, soprattutto nei pazienti ad alto rischio. Nei pazienti con intolleranza parziale, l'ezetimibe può essere associato efficacemente a basse dosi di statina, favorendo una riduzione di LDL-C fino al 27% (40).

Lo studio IMPROVE-IT ha dimostrato che ezetimibe, in associazione alle statine, determina un'ulteriore riduzione degli eventi cardiovascolari (41). Una recente analisi secondaria dei dati dello stesso studio (42) incentrata sui pazienti di età superiore a 75 anni, ha dimostrato che questo gruppo ha avuto il maggior beneficio assoluto dall'aggiunta di ezetimibe. Una combinazione di statine ed ezetimibe può essere particolarmente utile in questa popolazione, poiché gli anziani sono tra i pazienti più a rischio per eventi avversi da statine ad alte dosi (36).

Inibitori di PCSK9

La proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) è una proteina regolatrice che si lega ai recettori per le LDL sugli epatociti e ne promuove l'inattivazione mediante internalizzazione nel ci-

toplasma. L'inibizione di PCSK9 aumenta i recettori per le LDL esposti sugli epatociti, con conseguente maggior rimozione delle particelle di LDL circolanti (43). *Alirocumab ed evolocumab* sono anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9 iniettati per via sottocutanea ogni 2-4 settimane, riducono LDL-C di circa il 60% in monoterapia ed hanno mostrato risultati particolarmente incoraggianti in soggetti con intolleranza alle statine (44).

Lo studio GAUSS-3 ha reclutato partecipanti con intolleranza confermata alle statine, mostrando dopo 24 settimane di trattamento con evolocumab una riduzione del 53% del LDL-C con segnalazione di sintomi muscolari solo nel 21% dei pazienti trattati (45). Risultati analoghi sono emersi dallo studio ODYSSEY-ALTERNATIVE per alirocumab (LDL-C -45%) (46).

L'inibizione di PCSK9 ha dimostrato di ridurre significativamente gli eventi cardiovascolari in associazione alla terapia con statine negli studi FOURIER (evolocumab) (47) e ODYSSEY-Outcomes (alirocumab) (48).

La notevole efficacia nella riduzione dell'LDL-C, l'impressionante sicurezza e l'emergente profilo di riduzione degli eventi, rendono gli inibitori di PCSK9 uno strumento fondamentale nella gestione dell'intolleranza alle statine, sebbene l'elevato costo di tali farmaci rappresenti ancora un limite alla possibilità di un loro utilizzo su vasta scala.

Inclisiran

Inclisiran è uno *small interfering RNA* sintetico (siRNA) che si lega all'mRNA di PCSK9 e ne riduce la sintesi inibendone la traduzione.

Lo studio RCT ORION, condotto su pazienti con LDL-C elevato e alto rischio cardiovascolare, ha mostrato la riduzione di LDL-C dal 27,9% al 41,9% dopo la som-

ministrazione di una dose singola, e dal 35,5% al 52,6% dopo due dosi (49). Gli studi di follow-up hanno inoltre dimostrato che l'effetto ipocolesterolemizzante di due dosi di inclisiran persiste fino a 18 mesi, riducendo l'LDL-C fino al 55% (50).

Sebbene occorra attendere i risultati dello studio ORION-4 sugli *endpoint* cardiovascolari e non vi siano ancora studi specifici dedicati a pazienti con intolleranza alle statine, la modalità di somministrazione di inclisiran (2 dosi/anno) lo rende estremamente interessante nei pazienti con intolleranza o non aderenza alle statine (51).

Acido bempedoico

L'acido bempedoico è un inibitore dell'adenosina trifosfato-citrato liasi (ACLY), enzima coinvolto nella biosintesi del colesterolo, due tappe a monte rispetto a HMGCoAR. È un profarmaco convertito nel com-

posto attivo (acido bempedoico-coenzima A) dall'acil-CoA sintetasi-1 a catena lunga (ASCV1L) nel fegato. A causa dell'elevato effetto di primo passaggio l'esposizione sistemica all'acido bempedoico è bassa, il che potrebbe spiegare la minor frequenza di osservazione di sintomi muscolari rispetto alle statine (52). Ha mostrato buona tollerabilità come monoterapia in pazienti con intolleranza alle statine e ha ridotto LDL-C del 28,7% con dosi fino a 240 mg/die (53).

In aggiunta alla terapia con statine a bassa o moderata intensità in corso, dosi di 120 e 180 mg/die di acido bempedoico hanno prodotto una riduzione di LDL-C rispettivamente del 17,3% e del 24,3% rispetto al placebo. È importante sottolineare che gli effetti collaterali, compresi i SAMS, non differivano tra i tre gruppi. Da notare inoltre che il 10% dei pazienti arruolati aveva una pregressa storia di interruzione della terapia con statina a causa di sintomi muscolari (54).

Nello studio di fase 3, CLEAR Tranquility, pazienti con storia di SAMS sono stati randomizzati ad acido bempedoico 180 mg o placebo per 12 settimane, dopo un *run-in* di 4 settimane con ezetimibe. L'acido bempedoico in aggiunta all'ezetimibe ha ridotto LDL-C del 28,5% rispetto al placebo. Le analisi per sottogruppi hanno suggerito una maggiore riduzione dell'LDL-C nei non utilizzatori di statine rispetto agli utilizzatori di statine a bassa dose (34,7% vs. 20,5%, rispettivamente), con bassa incidenza di sintomi muscolari in entrambi i gruppi (55).

L'efficacia dell'acido bempedoico nella riduzione degli eventi cardiovascolari è oggetto di indagine dello studio CLEAR Outcomes, attualmente in corso. Si tratta del primo studio su *endpoint* cardiovascolari, che ha incluso esclusivamente pazienti intolleranti alle statine (56).

Glossario

- ALT:** alanine aminotransferase
- ABC:** ATP-binding cassette
- CYP:** citocromo P
- CK:** creatine kinase
- HMGCoA-R:** idrossi-metil-glutaril-coenzimaA-reduttasi
- IILEP:** International Lipid Expert Panel
- LBPMC:** Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration
- LDL-C:** low density lipoprotein-cholesterol
- PCSK9I:** proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors
- RCT:** randomized controlled trial
- RR:** relative risk
- SAMS:** statin-associated muscle symptoms
- SAMS-CI:** statin-associated muscle symptoms-clinical index
- SLAP:** Switch statin, Lower dose, Alternate days, Polypharmacy with non-statin therapy
- ULN:** upper limit of normal

Conclusioni

L'intolleranza muscolare alle statine è un problema di grande rilevanza clinica, in quanto rappresenta uno dei principali determinanti della mancata aderenza alla terapia. Prima di interrompere definitivamente un trattamento ipocolesterolemizzante efficace, i medici dovrebbero essere consapevoli che molto spesso i sintomi muscolari possono essere attribuiti all'effetto "drucebo" negativo delle statine, legato ad una sproporzionata aspettativa negativa da parte del paziente

riguardo gli effetti avversi del farmaco. È possibile che la grande attenzione dei media focalizzata sugli effetti negativi delle statine abbia portato a una prevalenza particolarmente elevata degli effetti "drucebo" negativi. Esistono criteri clinico-laboratoristici che possono essere utili nella definizione della "vera" intolleranza alle statine e sono stati formulati algoritmi per la gestione dei pazienti con SAMS, con l'obiettivo di evitare ingiustificate interruzioni del trattamento e garantire il raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

Questionario di auto-apprendimento

- 1) **Quale strategia bisogna mettere in atto in un paziente con incremento di CK>10 ULN in corso di terapia con statine?**
 - a) Sostituire la terapia
 - b) Ridurre il dosaggio della terapia
 - c) Interrompere la terapia
- 2) **Quali tra questi non è un fattore di rischio endogeno per l'insorgenza di SAMS:**
 - a) Infezione acuta
 - b) Trauma grave con elevata richiesta metabolica
 - c) Esercizio fisico intenso e/o non abituale
- 3) **Che cosa è il SAMS-CI:**
 - a) Un indice clinico che considera localizzazione e timing dei sintomi muscolari rispetto ad inizio e sospensione della terapia statinica
 - b) Un indice clinico che considera localizzazione, caratteristiche qualitative e timing dei sintomi muscolari rispetto ad inizio e sospensione della terapia statinica
- c) Un indice clinico che considera localizzazione, caratteristiche qualitative e timing dei sintomi muscolari rispetto all'inizio della terapia statinica
- 4) **Quale tra le seguenti statine viene eliminata per lo più per via biliare?**
 - a) Simvastatina
 - b) Rosuvastatina
 - c) Atorvastatina
- 5) **Quale polimorfismo del citocromo P450 è coinvolto nelle interazioni farmacologiche delle statine:**
 - a) CYP3A4
 - b) CYP3B12
 - c) CYP218

Risposte corrette: 1c, 2c, 3b, 4b, 5a.

RIASSUNTO

I sintomi muscolari sono uno dei principali effetti avversi associati alla terapia con statine e rappresentano uno dei motivi della mancata aderenza alla terapia e del mancato raggiungimento degli obiettivi ottimali del trattamento ipocolesterolemizzante. La reale prevalenza della miopatia da statine, come dimostrato dai risultati di trial randomizzati e metanalisi, è tuttavia nettamente inferiore rispetto a quanto percepito. È stato descritto infatti un effetto “drucebo” delle statine, ovvero un’errata aspettativa relativa alla frequenza ed alla gravità degli effetti collaterali ad esse associati. Un corretto inquadramento diagnostico dei pazienti con intolleranza alle statine, che tenga conto dell’impatto dell’effetto “drucebo”, può consentire una migliore gestione terapeutica massimizzando la riduzione del rischio cardiovascolare. In questa rassegna sono riassunti i meccanismi fisiopatologici e le evidenze cliniche riguardanti la miopatia da statina al fine di fornire indicazioni pratiche sulla gestione dei pazienti con intolleranza alle statine.

Parole chiave: *Statina, miopatia, SAMS, effetto drucebo, terapia ipocolesterolemizzante.*

Bibliografia

1. 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. 36 (2015) 1012–1022
2. Penson PE, Bruckert E, Marais D, et al. (2022). Step-by-Step Diagnosis and Management of the Nocebo / Drucebo Effect in Statin Associated Muscle Symptoms Patients: A Position Paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 31. 10.1002/jcsm.12960.
3. Serban MC, Colantonio LD, Manthripragada AD, et al. Statin Intolerance and Risk of Coronary Heart Events and All-Cause Mortality Following Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2017; 69 (11): 1386-1395. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.036. PMID: 28302290.
4. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a metaanalysis. Eur Heart J 2022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac015>
5. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. BMJ. 2008; 337: a2286. doi: 10.1136/bmj.a2286. PMID: 18988647
6. Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and Management of Statin Intolerance. J. Atheroscler. Thromb. 2019; 26: 207-215.
7. Parker BA, Thompson, P.D. Effect of statins on skeletal muscle: Exercise, myopathy, and muscle outcomes. Exerc. Sport Sci. Rev. 2012; 40: 188-194.
8. Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. Expert Opin. Drug Saf. 2012; 11: 933-946.
9. Marcoff L, Thompson PD. The Role of Coenzyme Q10 in Statin-Associated Myopathy: A Systematic Review. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 49: 2231-2237.
10. 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.
11. Draeger A, Monastyrskaya K, Mohaupt M et al. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia. J Pathol 2006;
12. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2014; 24: 1057-1066.
13. Canestaro WJ, Austin MA, Thummel KE. Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: A HuGENet systematic review. Genet. Med. 2014; 16: 810-819
14. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: Focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. Circulation. 2004; 109: III-50.
15. Hanai J-I, Cao P, Tanksale et al. The muscle-specific ubiquitin ligase atrogin-1/MAFbx mediates statin-induced muscle toxicity. J. Clin. Investig. 2007; 117: 3940-3951.
16. Isackson PJ, Wang J, Zia et al. RYR1 and CACNA1S genetic variants identified with statin-associated muscle symptoms. Pharmacogenomics. 2018; 19: 1235-1249.
17. Sigauke E, Rakheja D, Kitson K, Bennett MJ. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: A clinical, biochemical, and molecular review. Lab. Investig. 2003; 83: 1543-1554.
18. Penson PE, Mancini GBJ, Toth PP, et al. Introducing the ‘Drucebo’ effect in statin therapy: a systematic review of studies comparing report-

- ed rates of statin-associated muscle Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2018; 9: 1023-1033.
19. Reith C, Baigent C, Blackwell L et al. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*. 2022; 400: 832-845.
 20. Wood FA, Howard JP, Finegold JA, et al. N-of-1 trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects. *N Engl J Med*. 2020; 383: 2182-2184.
 21. Herrett E, Williamson E, Brack K, et al. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo-controlled n-of-1 trials. *BMJ*. 2021; 372: 372: n 135.
 22. Pulipati VP, Davidson MH. How I treat statin-associated side effects in an outpatient setting. *Future Cardiol* 2021; 17: 1249-1260.
 23. Banach M, Mikhailidis DP. Statin intolerance: some practical hints. *Cardiol Clin*. 2018; 36: 225-231.
 24. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. National Lipid Association Statin Safety Task Force Muscle Safety Expert Panel. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 69C-76C.
 25. Bakhai A, Rigney U, Hollis S, Emmas C. Co-administration of statins with cytochrome P450 3A4 inhibitors in a UK primary care population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012; 21: 485-493.
 26. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Can J Cardiol*. 2016; 32: S35-S65.]
 27. Rosenson RS, Baker S, Banach M, et al. Optimizing cholesterol treatment in patients with muscle complaints. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 1290-1301.
 28. Penson PE, Pirro M, Banach M. LDL-C: lower is better for longer-even at low risk. *BMC Med*. 2020; 18: 320.
 29. Banach M, Patti AM, Giglio RV et al. The role of nutraceuticals in statin intolerant patients. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 96-118
 30. Casula M, Gazzotti M, Bonaiti F, et al. Reported muscle symptoms during statin treatment amongst Italian dyslipidaemic patients in the real-life setting: the PROSISA Study. *J Intern Med*. 2021; 290: 116-128.
 31. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2013; 158: 526-534.
 32. Banach M, Penson PE, Vrablik M, et al. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: a position paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res*. 2021; 166: 105499.
 33. Banach M, Penson PE, Frasz Z, et al. Brief recommendations on the management of adult patients with familial hypercholesterolemia during the COVID-19 pandemic. *Pharmacol Res*. 2020; 158: 104891.
 34. Rosenson RS, Miller K, Bayliss M, et al. The Statin-Associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS-CI): Revision for Clinical Use, Content Validation, and Inter-rater Reliability. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017; 31: 179.
 35. Banach M, Mikhailidis DP. Statin therapy and new-onset diabetes: an attempt at recommendations. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2013; 8: 213-216.
 36. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14: 935-955.
 37. Awad K, Mikhailidis DP, Toth PP, et al. Efficacy and safety of alternate-day versus daily dosing of statins: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017 ;31: 419-443.
 38. Gadarla M, Kearns AK, Thompson PD. Efficacy of rosuvastatin (5 mg and 10 mg) twice a week in patients intolerant to daily statins. *Am J Cardiol*. 2008; 101: 1747-1748.
 39. Pandor A, Ara RM, Tumor I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*. 2009; 265: 568-580.
 40. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 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) *Eur Heart J*. 2019; 41: 111-188.
 41. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2387-2397.
 42. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2019; 4: 846-854
 43. Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol*. 2014; 11: 563-575.

44. Banach M, Penson PE. What have we learned about lipids and cardiovascular risk from PCSK9 inhibitor outcome trials: ODYSSEY and FOURIER? *Cardiovasc Res.* 2019; 115: e26-e31.
45. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315: 1580-1590.
46. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYS-SEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol.* 2015; 9: 758-769.
47. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1713-1722.
48. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379: 2097-2107.
49. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1430-1440.]
50. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77: 1182-1193.
51. Giglio RV, Pantea Stoian A, Al-Rasadi K, et al. Novel therapeutical approaches to managing atherosclerotic risk. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 22.
52. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun.* 2016; 7: 13457.
53. Thompson PD, Rubino J, Janik MJ, et al. Use of ETC-1002 to treat hypercholesterolemia in patients with statin intolerance. *J Clin Lipidol.* 2015; 9: 295-304.
54. Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE, et al. Effect of ETC-1002 on serum low-density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic patients receiving statin therapy. *Am J Cardiol.* 2016; 117: 1928-1933.
55. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018; 277: 195-203.
56. Nicholls SJ, Lincoff AM, Bays HE, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: Evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J.* 2021; 235: 104-112.