

Sharing experience in Diabetologia ed Endocrinologia

Incontro con gli esperti sul paziente polipatologico

Torino 18 settembre 2023 – Corso di aggiornamento ECM

Clara Cena
Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco
Università di Torino



A quali interazioni stare attenti prima di prescrivere farmaci
per il diabete o la dislipidemia?

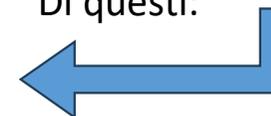


Quali sono gli antidiabetici più prescritti in Piemonte? Vediamo il caso di un'ASL piemontese...

ATC	ATC Descrizione	Classe di antidiabetici	n° pazienti	%
A10BA02	METFORMINA	Metformin	31545	74,8
A10AE04	INSULINA GLARGINE	Long-acting insulins	8245	19,6
A10BB09	GLICLAZIDE	Sulfonylureas	6745	16,0
A10AB05	INSULINA ASPART	Fast-acting insulins	3941	9,4
A10AB04	INSULINA LISPRO	Fast-acting insulins	3475	8,2
A10AE06	INSULINA DEGLUDEC	Long-acting insulins	2660	6,3
A10BB12	GLIMEPIRIDE	Sulfonylureas	2548	6,0
A10BH05	LINAGLIPTIN	DPP-4 inhibitors	2232	5,3
A10AB06	INSULINA GLULISINA	Fast-acting insulins	2185	5,2
A10BX02	REPAGLINIDE	Repaglinide	2026	4,8
A10BK01	DAPAGLIFLOZIN	SGLT2 inhibitors	1900	4,5
A10BK03	EMPAGLIFLOZIN	SGLT2 inhibitors	1848	4,4
A10BJ05	DULAGLUTIDE	GLP-1 analogues	1699	4,0

In 4 anni (dal 01.01.2018 al 31.12.2021) **42.147** pazienti dell'ASL TO4 ≥ 18 anni hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaci A10

Di questi:



- >30.000 metformina
- >10.000 long acting insuline
- >9.000 fast acting insuline
- >9.000 sulfoniluree
- >2.000 repaglinide

- ~ 4.500 inibitori SGLT2
- ~ 4.000 analoghi GLP-1

Focus sulla scelta del primo trattamento farmacologico: quale antidiabetico si prescrive alla popolazione di new users? Analisi dei dati raccolti per la popolazione di pazienti new users

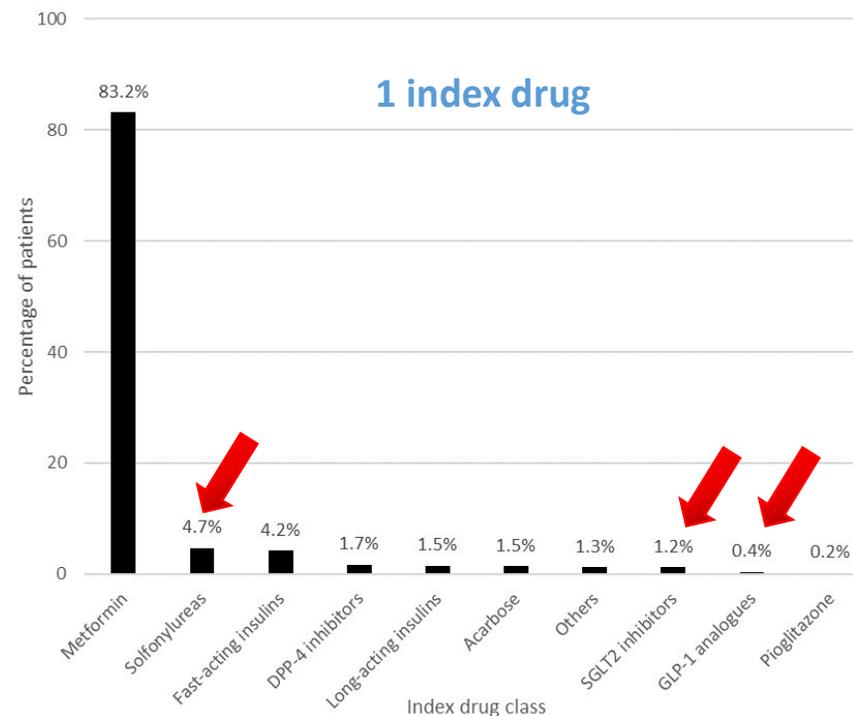
Article
Assessing Therapeutic Choices and Adherence to Antidiabetic Therapy in Naïve Patients: A Retrospective Observational Study in a Local Health Authority of the Piedmont Region (Italy)

Lucrezia Greta Armando ^{1,*}, Gianluca Miglio ^{1,2}, Raffaella Baroetto Parisi ³, Mariangela Esiliato ³, Cristina Rolando ³, Valeria Vinciguerra ³, Abdoulaye Diarassouba ³ and Clara Cena ¹

Table 1. General characteristics of the study population.

Study population, <i>N</i>	1927
Males, <i>N</i> (%)	1090 (56.6)
Age, median [IQR]	67.0 [58.0–75.0]
Males	66.0 [57.0–73.0]
Females	70.0 [60.0–78.0]
Number of index drugs, <i>N</i> (%)	
1 index drug	1759 (91.3)
2 index drugs	152 (7.9)
3 index drugs	13 (0.7)
≥4 index drugs	3 (0.2)

Abbreviation: IQR, interquartile range.



le abitudini prescrittive stanno cambiando dopo la pubblicazione delle nuove Linee guida e della Nota 100...
 ↑ prescrizione GLP-1 analoghi e SGLT-2 inibitori

Quando con il primo trattamento farmacologico il paziente non raggiunge il target...

Article
Assessing Therapeutic Choices and Adherence to Antidiabetic Therapy in Naïve Patients: A Retrospective Observational Study in a Local Health Authority of the Piedmont Region (Italy)

Lucrezia Greta Armando ^{1,*}, Gianluca Miglio ^{1,2}, Raffaella Baroetto Parisi ³, Mariangela Esiliato ³, Cristina Rolando ³, Valeria Vinciguerra ³, Abdoulaye Diarassouba ³ and Clara Cena ¹

Table 2. General characteristics of the study cohort.

Characteristics N = 1361	1 AD	2 ADs	3 ADs	4 ADs	≥5 ADs	p-Value
Patients, N (%)	931 (68.4)	289 (21.1)	92 (6.8)	31 (2.3)	18 (1.3)	
Gender, N (%)						0.14
Males	488 (52.4)	176 (60.9)	54 (58.7)	18 (58.1)	10 (55.6)	
Females	443 (47.6)	113 (39.1)	38 (41.3)	13 (41.9)	8 (44.4)	
Age, median [IQR]	71.0 [62.0–78.0]	65.0 [57.0–74.0]	64.5 [54.2–73.0]	64.5 [54.2–73.0]	62.0 [53.0–72.0]	<0.01
Males	69.0 [62.0–75.0]	65.0 [56.0–73.0]	62.0 [53.0–70.0]	62.0 [53.0–70.0]	58.0 [53.0–73.0]	
Females	72.0 [62.0–80.0]	67.0 [60.0–75.2]	66.0 [60.0–74.0]	66.0 [60.0–74.0]	64.0 [59.0–69.0]	

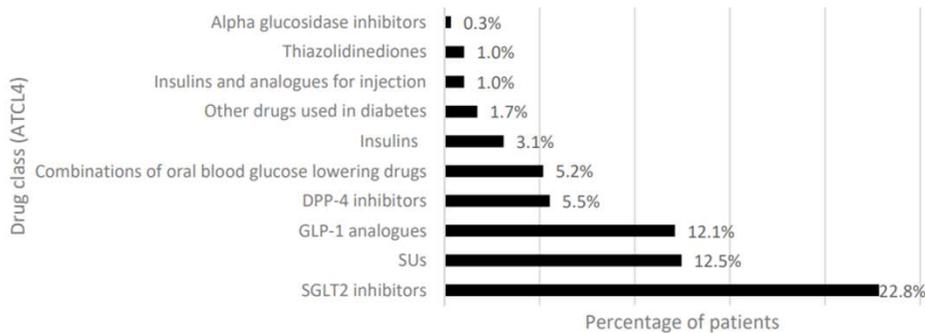
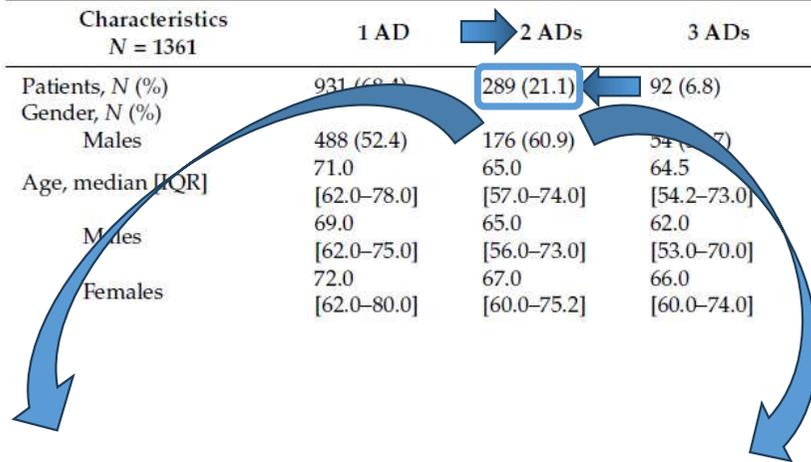


Figure 4. Frequency of drug classes added to metformin. Abbreviations: SGLT2, sodium/glucose cotransporter 2; SUs, sulfonylureas; GLP-1, glucagon-like peptide 1; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4.

aggiunta di un 2° farmaco antidiabetico (AD)

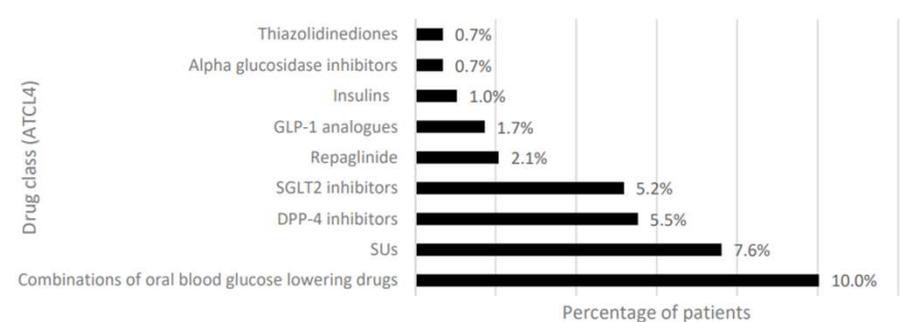


Figure 5. Frequency of drug classes switched from metformin. Abbreviations: SUs, sulfonylureas; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; SGLT2, sodium/glucose cotransporter 2; GLP-1, glucagon-like peptide 1.

switch ad un 2° AD

Le scelte sono in linea con quanto indicato dalle Linee Guida SID AMD

Fonte: Linee Guida SID AMD - La Terapia del Diabete Mellito di tipo II. Aggiornamento 2023

TERAPIA FARMACOLOGICA DIABETE TIPO II

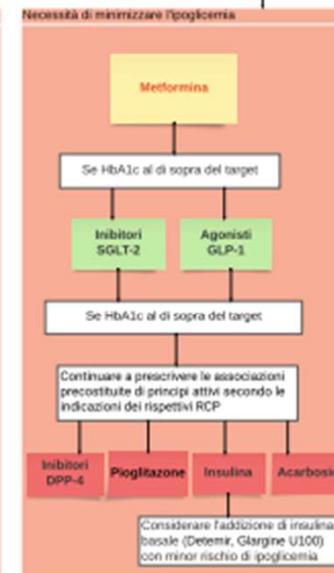
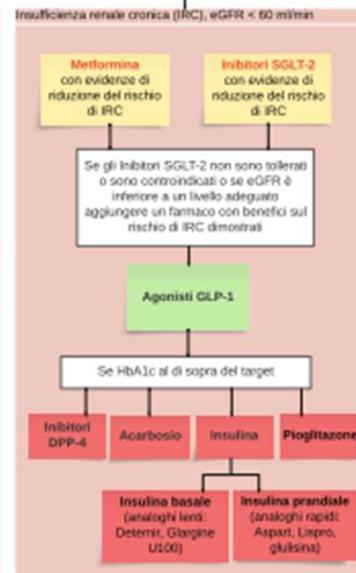
Obiettivi glicemici:
 Pazienti con DMT2 **trattati** con ipoglicemizzanti: HbA1c tra 49 mmol/mol (6,6%) e 58 mmol/mol (57%).
 Pazienti con DMT2 **non trattati** con ipoglicemizzanti: 48 mmol/mol (6,5%) ≤ HbA1c < 53 mmol/mol (7%).

Terapia farmacologica insieme alle modifiche dello stile di vita (gestione del peso corporeo, dieta bilanciata, esercizio fisico regolare)

Pazienti con eventi cardiovascolari pregressi con o senza scompenso cardiaco

Pazienti con Insufficienza renale cronica

Pazienti senza eventi cardiovascolari pregressi



■ Farmaci di prima linea; ■ Farmaci di seconda linea; ■ Farmaci di terza linea; CV = Malattia cardiovascolare; SC = Scompenso cardiaco; IRC = Insufficienza renale cronica; Agonisti GLP-1 = Agonisti del recettore glucagon-like peptide 1; Inibitori SGLT-2 = Inibitore del trasportatore sodio-glucosio tipo 2; Inibitori DPP-4 = Inibitori della dipeptidil-peptidasi IV; DMT2 = Diabete mellito di tipo 2; HbA1c = Emoglobina glicata; RCP = Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Focus sul rischio di interazioni con altri farmaci se il paziente è polipatologico: quali classi di farmaci assumono i new users?

Analisi delle co-prescrizioni dei pazienti new users per antidiabetici

Drug classes (ATCL2)	Related diseases	Percentage of patients with prescriptions in the drug class (ATCL2) during the study period (%)				
		1 AD	2 ADs	3 ADs	4 ADs	≥5 ADs
DM-concordant conditions						
C03, C08, C09	Hydro-electrolytic disorders	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
C01, C04, C05, C07, B01	Cardiovascular/cerebrovascular diseases	100.0	100.0	93.5	100.0	72.2
C10	Hyperlipidaemia	62.5	69.6	80.4	64.5	61.1
M04	Hyperuricemia/Gout	18.0	20.4	13.0	16.1	11.1
C02	Hypertension	7.8	8.3	4.3	16.1	11.1
DM-discordant conditions						
J01-J07	Infectious diseases	83.8	87.5	88.0	100.0	100.0
A02	Acid related disorders	57.1	60.2	54.3	67.7	77.8
M01-M03, M09	Inflammatory/Rheumatic disorders	56.6	52.6	43.5	48.4	55.6
H02	Corticosteroid-responsive diseases	40.7	45.7	33.7	32.3	44.4
A08-A09, A11-A16	Nutrition-related diseases	36.5	32.9	29.3	29.0	33.3
N02	Pain	29.9	29.4	23.9	41.9	33.3
N06, N07	Depression and other mental disorders	21.4	21.1	20.7	19.4	27.8
A03, A04, A06, A07	Gastrointestinal disorders and nausea	19.9	19.4	18.5	22.6	50.0

...

Analisi delle co-prescrizioni più frequenti nei pazienti new users per antidiabetici

C03	DIURETICI	Hydro-electrolytic disorders	~ 100% pazienti	
C08	CALCIO-BLOCCANTI			
C09	FARMACI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA			
C01	TERAPIA CARDIACA	Cardiovascular/cerebrovascular diseases		
C04	VASODILATATORI PERIFERICI			
C05	VASOPROTETTORI			
C07	BETA-BLOCCANTI			
B01	AGENTI ANTITROMBOTICI			
C10	AGENTI MODIFICANTI I LIPIDI	Hyperlipidaemia		61-80% pazienti

C09 - FARMACI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA ACE-inibitori e Sartani

A10 - FARMACI antidiabetici

METFORMINA e SOLFONILUREE

Molecular Genetics and Genomics (2023) 298:803–812
<https://doi.org/10.1007/s00438-023-02011-7>

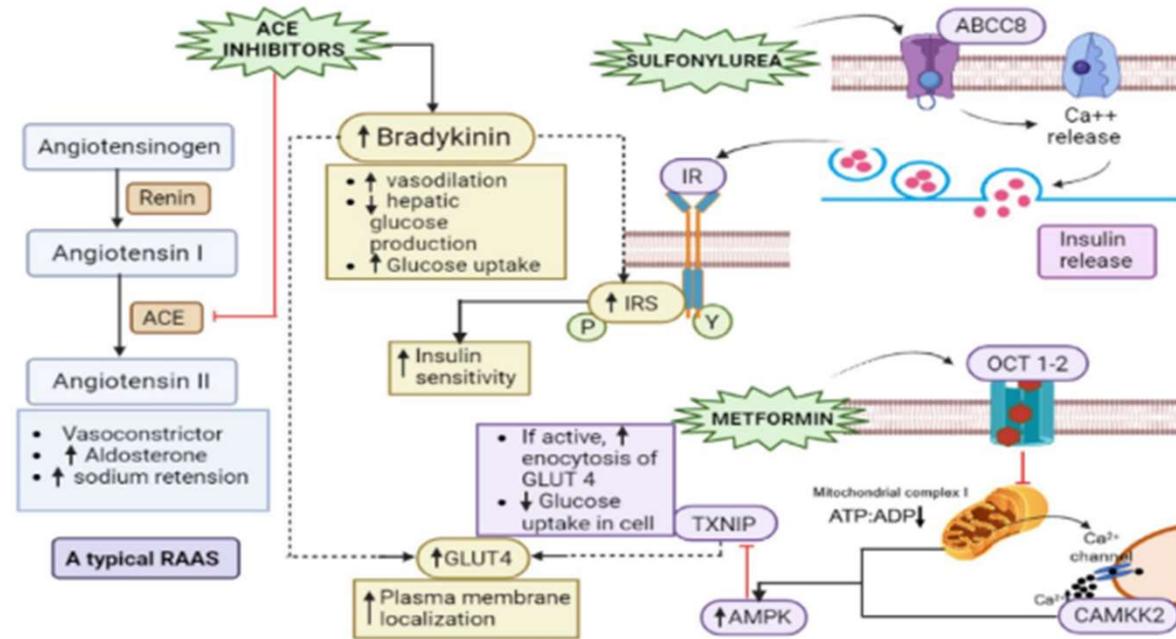
REVIEW



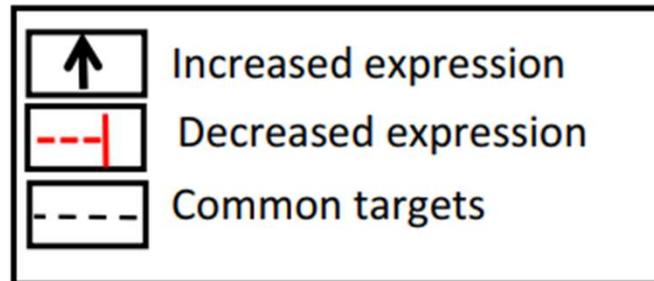
Interactions between diabetic and hypertensive drugs: a pharmacogenetics approach

Asma Imran Ansari¹ · Aliya Abbas Rizvi¹ · Shrikant Verma¹ · Mohammad Abbas^{1,2} · Zeba Siddiqi⁴ · Divakar Mishra⁴ · Sushma Verma¹ · Syed Tasleem Raza³ · Farzana Mahdi¹

Received: 5 November 2022 / Accepted: 24 March 2023 / Published online: 7 May 2023
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023



Created in BioRender.com bio



C09 - FARMACI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA ACE-inibitori e Sartani



A10 - FARMACI antidiabetici

PIOGLITAZONE

Molecular Genetics and Genomics (2023) 298:803–812
<https://doi.org/10.1007/s00438-023-02011-7>

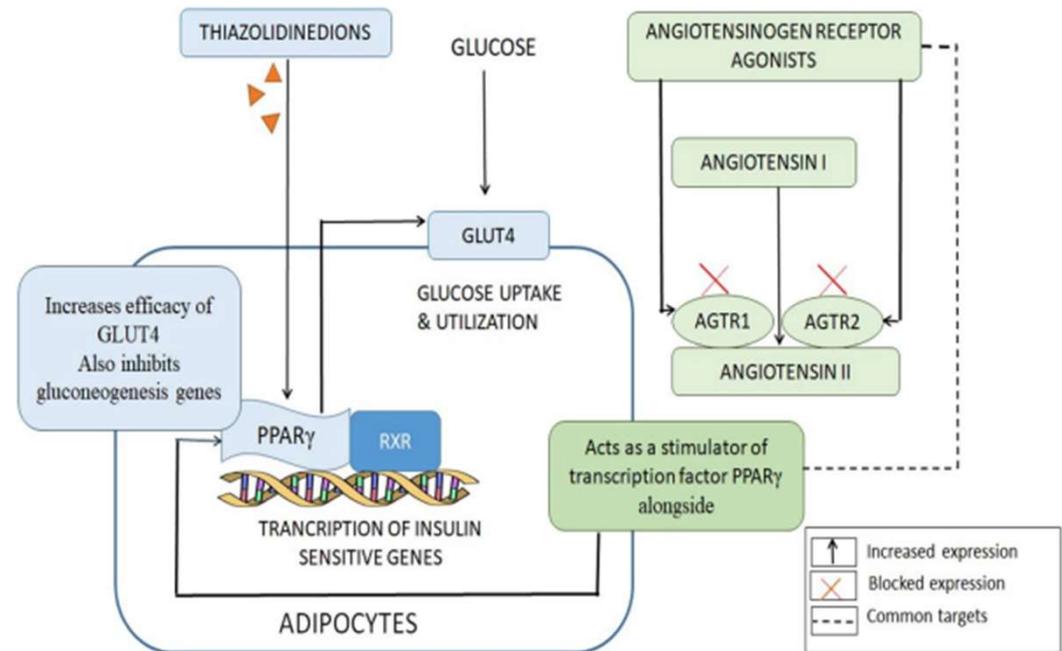
REVIEW



Interactions between diabetic and hypertensive drugs: a pharmacogenetics approach

Asma Imran Ansari¹ · Aliya Abbas Rizvi¹ · Shrikant Verma¹ · Mohammad Abbas^{1,2} · Zeba Siddiqi⁴ · Divakar Mishra⁴ · Sushma Verma¹ · Syed Tasleem Raza³ · Farzana Mahdi¹

Received: 5 November 2022 / Accepted: 24 March 2023 / Published online: 7 May 2023
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023



C09 - FARMACI DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA ACE-inibitori e Sartani

A10 - FARMACI antidiabetici

SGLT2 INIBITORI

Molecular Genetics and Genomics (2023) 298:803–812
<https://doi.org/10.1007/s00438-023-02011-7>

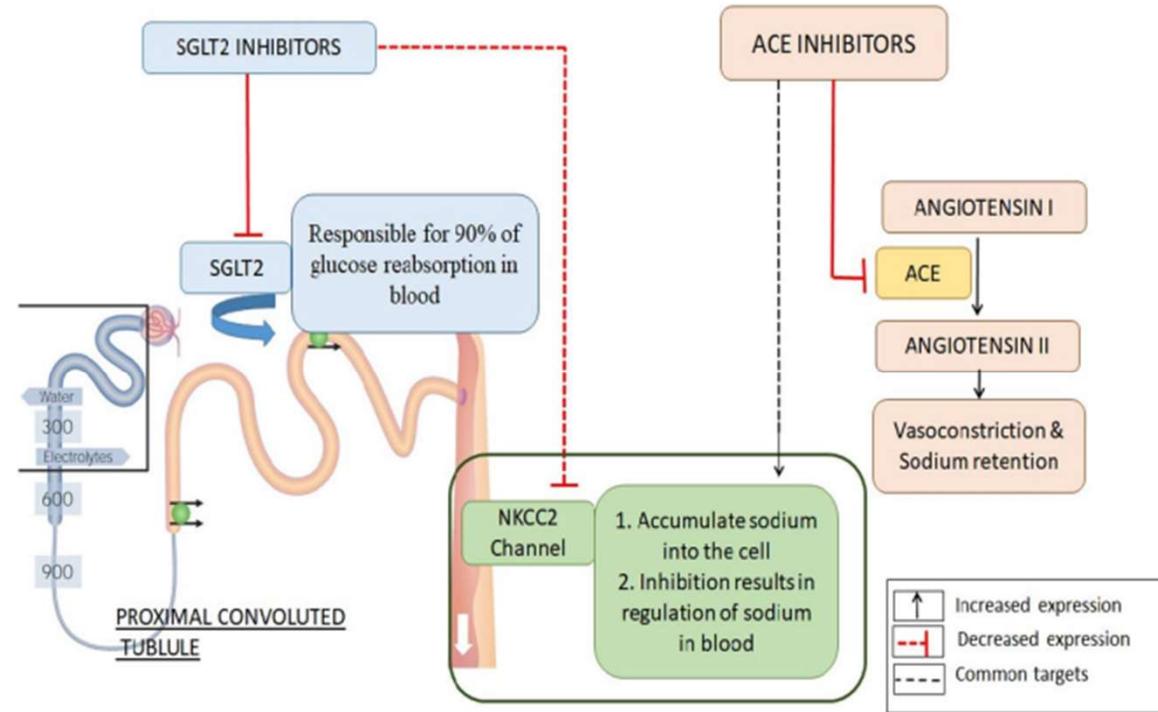
REVIEW



Interactions between diabetic and hypertensive drugs: a pharmacogenetics approach

Asma Imran Ansari¹ · Aliya Abbas Rizvi¹ · Shrikant Verma¹ · Mohammad Abbas^{1,2} · Zeba Siddiqi⁴ · Divakar Mishra⁴ · Sushma Verma¹ · Syed Tasleem Raza³ · Farzana Mahdi¹

Received: 5 November 2022 / Accepted: 24 March 2023 / Published online: 7 May 2023
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2023



INTERAZIONI COMUNI ALLE CLASSI DI FARMACI A10

DI SEVERITA' MAGGIORE SECONDO MICROMEDEX ®

DIURETICI

(FUROSEMIDE, IDROCLOROTIAZIDE, CLOROTIAZIDE, METOLAZONE, TRIAMTERENE, CLORTALIDONE, INDAPAMIDE, IDROFLUMETIAZIDE, POLITIAZIDE)

Discreta documentazione

Probabile meccanismo:
metabolismo del glucosio alterato

Riassunto

Certi agenti diuretici possono alterare la tolleranza al glucosio e la glicemia, predisponendo il paziente a **iperglicemia o alla perdita del controllo glicemico**. Se l'uso concomitante è richiesto, monitorare più frequentemente i livelli di glucosio anche dopo la sospensione del diuretico. Eventualmente aggiustare il dosaggio dell'insulina o dell'antidiabetico orale

FLUOROCHINOLONI

Discreta documentazione

Probabile meccanismo: sconosciuto

Riassunto

L'uso concomitante di antidiabetici e di FLUOROCHINOLONI può alterare la glicemia e aumentare il rischio di ipoglicemia e di iperglicemia.

Occorre monitorare la glicemia frequentemente

ABIRATERONE

Buona documentazione

Probabile meccanismo:
ipoglicemia additiva

Riassunto

La cosomministrazione può aumentare il rischio di severa ipoglicemia, bisogna monitorare la glicemia ed eventualmente aggiustare il dosaggio dell'antidiabetico

Non si può prevedere il tempo di comparsa!

INTERAZIONI DI METFORMINA

DI SEVERITA' MAGGIORE SECONDO MICROMEDEX ®

ASPIRINA

Discreta documentazione
Meccanismo: ipoglicemia additiva
Riassunto
La cosomministrazione può aumentare il rischio di severa ipoglicemia

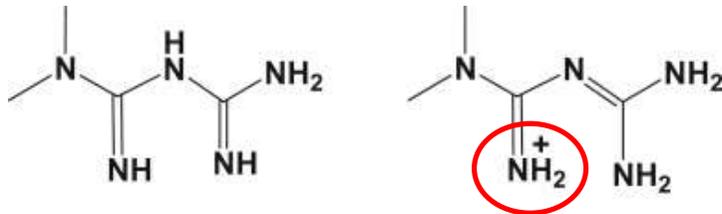
INIBITORI DELL'ANIDRASI CARBONICA
(ACETAZOLAMIDE, DICLORFENAMIDE, METAZOLAMIDE, DORZOLAMIDE, BRINZOLAMIDE, TOPIRAQMATO, ZOSINAMIDE)

Buona documentazione
Meccanismo:
Riduzione del bicarbonato serico
Riassunto: Aumentato rischio di acidosi lattica. Se l'uso concomitante è richiesto, monitorare più frequentemente i pazienti

Non si può prevedere il tempo di comparsa

INIBITORI DEI TRASPORTATORI RENALI OCT2 E MATE1
(VANDETANIB, DOLUTEGRAVIR, CIMETIDINA, BUPROPION, RANOLAZINA, LEVOKETOCONAZOLO, FEDRATINIB, FEXINIDAZOLO, ecc. per altri il meccanismo è probabile, ma non accertato)

Eccellente documentazione
Meccanismo: inibizione del **trasportatore 2 dei cationi organici (OCT2)** e del "multidrug and toxin extrusion transporter" (MATE) 1.
Riassunto: L'uso concomitante di farmaci che interferiscono con i sistemi di trasporto nel tubulo renale deputati all'eliminazione della metformina possono portare ad aumento della concentrazione plasmatica di metformina e a aumentato rischio di acidosi lattica. Usare con cautela queste associazioni e seguire le specifiche indicazioni di aggiustamento del dosaggio



INTERAZIONI DI SGLT2 INIBITORI

ABIRATERONE, DIURETICI,
FLUOROCHINOLONI, ECC. +....?

**Non si può prevedere il
tempo di comparsa!**

DI SEVERITA' MAGGIORE SECONDO MICROMEDEX ®

SALI DI LITIO

Discreta documentazione

Meccanismo: sconosciuto

Riassunto

L'uso concomitante di SGLT2 inibitori può ridurre l'esposizione al Litio.

Occorre monitorare la concentrazione ematica di litio più frequentemente nelle fasi di inizio e cambio del dosaggio

INTERAZIONI DI DPP-4 INIBITORI

DI SEVERITA' MAGGIORE SECONDO MICROMEDEX ®

**ABIRATERONE, DIURETICI,
FLUOROCHINOLONI, ECC. +....?**

TRIPRANAVIR e altri INDUTTORI P-gp

Discreta documentazione

Meccanismo:

induzione del trasporto per efflusso di linagliptin da parte di tripranavir

Riassunto

Gli induttori della glicoproteina-P possono ridurre l'esposizione a linagliptin e portare alla riduzione della sua efficacia (riduzione di AUC e Cmax del 40 e 44%, rispettivamente)

ATTENZIONE: LINAGLIPTIN E SITAGLIPTIN sono substrati della GLICOPROTEINA P e LINAGLIPTIN è metabolizzato da CYP3A4

INDUTTORI DEL CYP3A4 (MITOTANE, RIFABUTINA, OXCARBAZEPINA, RIFAPENTINA, EFAVIRENZ, ENZALUTAMIDE

Discreta documentazione

Meccanismo:

induzione del metabolismo mediato da CYP3A4 di linagliptin

Riassunto

I forti induttori del CYP3A4 possono ridurre l'esposizione a linagliptin e portare alla riduzione della sua efficacia (riduzione di AUC e Cmax del 40 e 44%, rispettivamente)

La selezione di un'alternativa ai farmaci induttori del CYP3A4 è fortemente raccomandata

INDUTTORI DEL CYP3A4 E DELLA GLICOPROTEINA-P (FENITOINA, CARBAMAZEPINA, PRIMIDONE, RIFAMPINA, FOSFENITOINA, ERBA DI SAN GIOVANNI, LUMACAFTOR, APALUTAMIDE

Discreta documentazione

Meccanismo: induzione del metabolismo mediato da CYP3A4 e dell'estruzione mediate da Pg-P di linagliptin

INTERAZIONI DI DPP-4 INIBITORI

**ABIRATERONE, DIURETICI,
FLUOROCHINOLONI, ECC.**

+

DI SEVERITA' MAGGIORE SECONDO MICROMEDEX ®

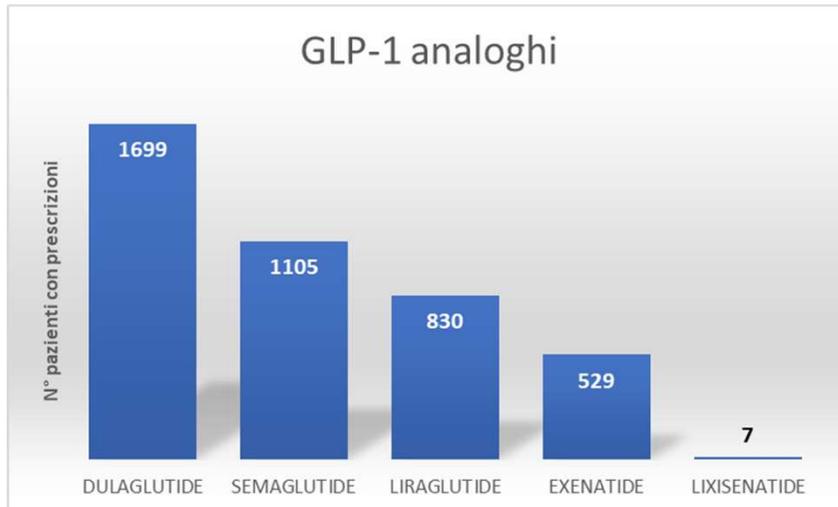
ATTENZIONE:

Anche SAXAGLIPTIN E SITAGLIPTIN sono substrati della GLICOPROTEINA-P e sono metabolizzati da CYP3A4

L'ESPOSIZIONE AD ESSI PUO' ESSERE AUMENTATA PER COSOMMINISTRAZIONE CON INIBITORI DELLA GLICOPROTEINA-P E CON INDUTTORI DEL CYP3A4

INTERAZIONI DI GLP-1 ANALOGHI

DI SEVERITA' MAGGIORE SECONDO MICROMEDEX ®



**EVITARE ASSOCIAZIONI DI ANTIDIABETICI CON
ABIRATERONE, DIURETICI, FLUOROCHINOLONI, ECC.**

**EVITARE ASSOCIAZIONI CON ALTRI ANTIDIABETICI,
COME SULFONILUREE**

**NON CI SONO AL MOMENTO INDICAZIONI DI
INAPPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA**

Focus sulla popolazione polipatologica e politerapica per eccellenza: I criteri espliciti di appropriatezza prescrittiva per i pazienti anziani

- **Criteri di Beers (aggiornati 2023)**
- **Criteri STOPP/START (aggiornati 2023)**
- **Criteri EU(7)-PIM 2015**

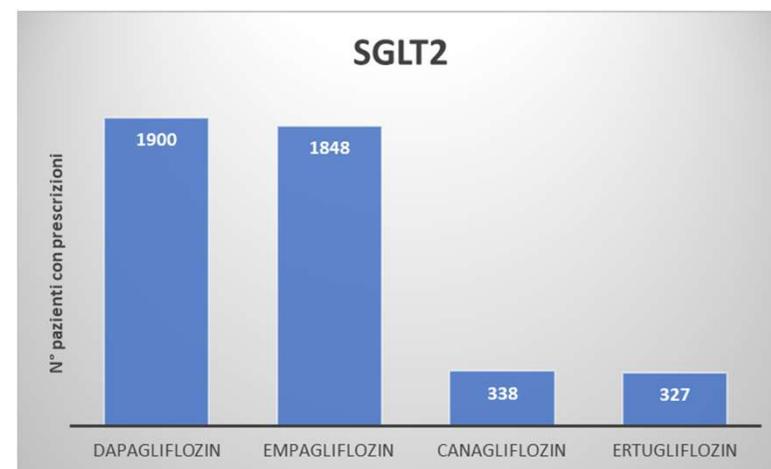
METFORMINA

	Descrizione	management	doc	sev	*Tabella
STOPP	La metformina è potenzialmente inappropriata se eGFR < 30ml/min/1,73 m ² (rischio di acidosi lattica)	Potenzialmente inappropriato in anziani con malattia renale acuta o cronica con funzione renale compromessa	Non riportata	Non riportata	Sezione J 04 STOPP v3

SGLT2 INIBITORI

Criteri di Beers 2023 + STOPP v3:

Criteri di inappropriatezza prescrittiva nei pazienti anziani (polipatologici e politerapici)

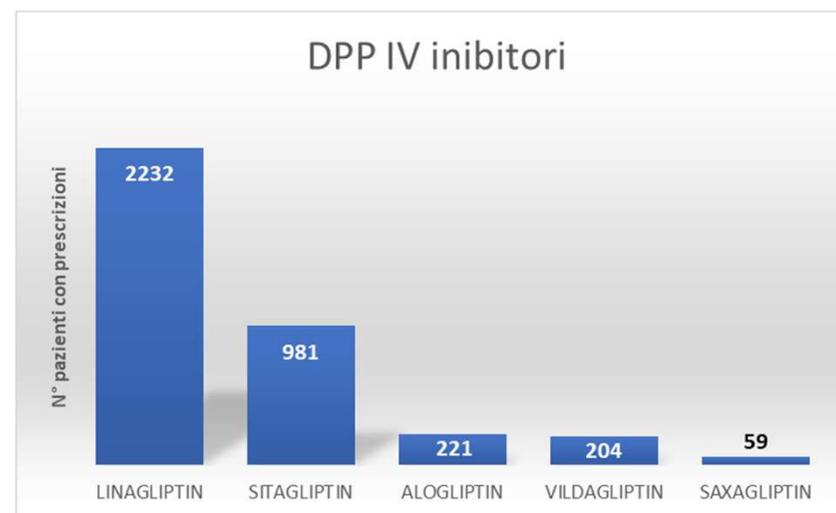


	Descrizione	management	doc	sev	*Tabella
BEERS	Negli anziani potrebbe aumentare il rischio di infezioni urogenitali, soprattutto nelle donne durante il primo mese di trattamento. E' stato anche osservato un aumento del rischio di chetoacidosi diabetica euglicemica nei pazienti anziani.	Usare con cautela. Monitorare i pazienti per infezioni urogenitali e chetoacidosi	Moderata	Minore	Tabella 4
STOPP	Gli inibitori del co-trasportatore sodio glucosio (SGLT-2) (e.g., canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin) sono potenzialmente inappropriati nei pazienti con ipotensione sintomatica in quanto aumentano il rischio di esacerbazione dell'ipotensione	Potenzialmente inappropriato in pazienti di 65 anni o più	Non riportata	Non riportata	Sezione J 04 STOPP v3

DPP-4 INIBITORI

Criteri EU(7)-PIM 2015:

Criteri di inappropriata prescrizione nei pazienti anziani (polipatologici e politerapici)
Per sitagliptin e vildagliptin



Descrizione	management	doc	sev	*Tabella
Dati di sicurezza negli anziani di età ≥ 75 anni limitati. I soggetti di età compresa tra 65 e 80 anni presentano concentrazioni plasmatiche più elevate rispetto ai soggetti più giovani. Rischio di ipoglicemia, vertigini, mal di testa ed edema periferico.	Ridurre la dose a 50 mg/die in caso di insufficienza renale (CrCl 30-50 ml/min); ridurre la dose a 25 mg/die in caso di insufficienza renale grave (CrCl < 30 ml/min). Terapie alternative: Dieta, metformina (< 2 x 850 mg/die), insulina, gliclazide (può essere più sicura delle altre sulfaniluree a breve durata d'azione).	Moderata	Minore	Appendice 1 EU(7) PIM 2015
Dati di sicurezza nei soggetti più anziani limitati. Negli anziani sani (≥ 70 anni) l'esposizione complessiva a vildagliptin (100 mg/die) è aumentata del 32%, con un aumento del 18% della concentrazione plasmatica di picco rispetto a soggetti giovani sani (18-40 anni). Gli eventi avversi (popolazione generale) includono il rischio di ipoglicemia, vertigini, mal di testa ed edema periferico	Ridurre la dose a 50 mg/die in caso di insufficienza renale moderata o severa. Terapie alternative: Dieta, metformina (< 2 x 850 mg/die), insulina, gliclazide (può essere più sicura delle altre sulfaniluree a breve durata d'azione).	Non riportata	Minore	Appendice 1 EU(7) PIM 2015

Quali sono gli ipolipemizzanti più prescritti in Piemonte? Sempre il caso di un'ASL piemontese...

In 4 anni (dal 01.01.2018 al 31.12.2021) **87.105** pazienti dell'ASL TO4 ≥ 18 anni hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaci C10

Di questi:



ATC	ATC Descrizione	Classe di ipolipemizzanti	n° pazienti	%
C10AA05	ATORVASTATINA	Statine	42455	48,7
C10AA01	SIMVASTATINA	Statine	18040	20,7
C10AA07	ROSUVASTATINA	Statine	14640	16,8
C10AX06	OMEGA-3-TRIGLICERIDI	Altri ipolipemizzanti	7048	8,1
C10AX09	EZETIMIBE	Altri ipolipemizzanti	6735	7,7
C10BA06	ROSUVASTATINA E EZETIMIBE	Statine in associazione con altri ipolipemizzanti	5478	6,3
C10AB05	FENOFIBRATO	Fibrati	5193	6,0
C10BA02	SIMVASTATINA ED EZETIMIBE	Statine in associazione con altri ipolipemizzanti	4679	5,4
C10AA03	PRAVASTATINA	Statine	3875	4,4
C10AA02	LOVASTATINA	Statine	3348	3,8
C10BA06	ROSUVASTATINA ED EZETIMIBE	Statine in associazione con altri ipolipemizzanti	897	1,0
C10AC01	COLESTIRAMINA	Sequestranti degli acidi biliari	507	0,6
C10AA04	FLUVASTATINA	Statine	475	0,5
C10AB04	GEMFIBROZIL	Fibrati	334	0,4
C10AB02	BEZAFIBRATO	Fibrati	247	0,3
C10BA05	ATORVASTATINA E EZETIMIBE	Statine in associazione con altri ipolipemizzanti	144	0,2

I pazienti con più di un ipolipemizzante sono contati una volta per ciascun farmaco diverso

Quali sono le interazioni più significative clinicamente degli ipolipemizzanti?

- prevalentemente interazioni di tipo farmacocinetico mediate da :

- CYP450
- Glicoproteina-P



- possono essere classificate genericamente come interazioni di inibizione o di induzione
- gli effetti clinici possono essere molto diversi a seconda di dove è localizzata la P-gp
- prevalentemente possono portare ad un aumento della biodisponibilità delle statine (aumento AUC) e ad un aumentato rischio di tossicità muscolare
- l'entità dell'effetto è stato classificato in:
 - variabile
 - insignificante
 - minore
 - moderata
 - severa
 - non conosciuta

AHA SCIENTIFIC STATEMENT

Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease

A Scientific Statement From the American Heart Association

Table 1. Summary of the Evidence for DDIs With Statins and Select Medications in Patients With Cardiovascular Disease

Interacting Agent	Statin	Effect	Magnitude	Recommendation
Amiodarone	Lovastatin	Increased statin exposure/increased risk for muscle-related toxicity	Minor 1.8-fold increase in AUC of lovastatin	Combination may be considered
	Simvastatin	Increased statin exposure/increased risk for muscle-related toxicity	Minor 1.8-fold increase in AUC of simvastatin	Combination may be considered
Amlodipine	Lovastatin	Increased statin exposure/increased risk for muscle-related toxicity	Minor	Combination may be considered
	Simvastatin	Increased statin exposure/increased risk for muscle-related toxicity	Minor 1.8-fold increase in AUC of simvastatin	Combination may be considered
Conivaptan	Lovastatin	Decreased metabolism of lovastatin leading to increased concentrations Increased risk of muscle-related toxicity	Moderate 3-fold increase in AUC of lovastatin	Combination is potentially harmful
	Simvastatin	Decreased metabolism of simvastatin leading to increased concentrations Increased risk of muscle-related toxicity	Moderate 3-fold increase in AUC of simvastatin	Combination is potentially harmful
Cyclosporine/ tacrolimus/ everolimus/ sirolimus*	Atorvastatin	Increased statin exposure through multiple mechanisms Increased risk for muscle-related toxicity	Severe 6- to 15-fold increase in AUC of atorvastatin	Combination may be considered
	Fluvastatin	Increased statin exposure through multiple mechanisms Increased risk for muscle-related toxicity	Moderate 2- to 4-fold increase in AUC of fluvastatin	Combination may be considered
	Lovastatin	Increased statin exposure through multiple mechanisms Increased risk for muscle-related toxicity	Severe 5- to 20-fold increase in AUC of lovastatin	Combination is potentially harmful
	Pitavastatin	Increased statin exposure through multiple mechanisms Increased risk for muscle-related toxicity	Severe 5-fold increase in AUC of pitavastatin	Combination is potentially harmful
	Pravastatin	Increased statin exposure through multiple mechanisms Increased risk for muscle-related toxicity	Severe 5- to 10-fold increase in AUC of pravastatin	Combination may be considered
	Rosuvastatin	Increased statin exposure through multiple mechanisms Increased risk for muscle-related toxicity	Severe 7-fold increase in AUC of rosuvastatin	Combination may be considered
	Simvastatin	Increased statin exposure through multiple mechanisms Increased risk for muscle-related toxicity	Severe 6- to 8-fold increase in AUC of simvastatin	Combination is potentially harmful

Considerando le interazioni che riguardano i tre farmaci più prescritti:

atorvastatina interagisce con digossina, diltiazem, fenofibrato, gemfibrozil, ticagrelor
simvastatina interagisce con diltiazem, dronedarone, fenofibrato, gemfibrozil, ranolazina, ticagrelor, verapamil, warfarin
rosuvastatina interagisce con fenofibrato, gemfibrozil e warfarin



le proprietà chimico fisiche delle statine incidono sulla proprietà di dare interazione con altri farmaci:

- le statine più lipofile danno maggiormente interazioni con altri farmaci
- **rosuvastatina**, più idrofila, è coinvolta in un minor numero di interazioni

Table 2. Clinical Recommendations on Management of Select DDIs With Statins*

Interacting Medication	Statin	Clinical Recommendations for Management
Amiodarone	Lovastatin	Limit dose of lovastatin to 40 mg daily
	Simvastatin	Limit dose of simvastatin to 20 mg daily
Amlodipine	Lovastatin	Limit dose of simvastatin and lovastatin to 20 mg daily
	Simvastatin	
Colchicine	Atorvastatin	Closer monitoring for muscle-related toxicity is recommended when used in combination
	Fluvastatin	
	Lovastatin	
	Pitavastatin	
	Pravastatin	
	Rosuvastatin	
	Simvastatin	
Conivaptan	Lovastatin	Avoid combination
	Simvastatin	
Cyclosporine/ tacrolimus/ everolimus/ sirolimus	Atorvastatin	Limit dose of atorvastatin to 10 mg daily
	Fluvastatin	Limit dose of fluvastatin to 40 mg daily
	Lovastatin	Avoid combination
	Pitavastatin	
	Pravastatin	Limit dose of pravastatin to 40 mg daily
	Rosuvastatin	Limit dose of rosuvastatin to 5 mg daily
Simvastatin	Avoid combination	
Diltiazem	Lovastatin	Limit dose of lovastatin to 20 mg daily
	Simvastatin	Limit dose of simvastatin to 10 mg daily
Dronedarone	Lovastatin	Limit dose of lovastatin to 10 mg daily
	Simvastatin	Limit dose of simvastatin to 10 mg daily

Sono state elaborate raccomandazioni dettagliate per la gestione in clinica delle associazioni tra statine e altri farmaci che possono dare interazioni

Interacting Medication	Statin	Clinical Recommendations for Management
Gemfibrozil	Atorvastatin	Combination is acceptable to use if clinically indicated and fenofibrate (or fenofibric acid) is not an option; the Figure provides additional guidance
	Lovastatin	Avoid combination
	Pitavastatin	Combination is acceptable to use if clinically indicated and fenofibrate (or fenofibric acid) is not an option; the Figure provides additional guidance
	Pravastatin	Avoid combination
	Rosuvastatin	Combination is acceptable to use if clinically indicated and fenofibrate (or fenofibric acid) is not an option; the Figure provides additional guidance
	Simvastatin	Avoid combination

Interacting Medication	Statin	Clinical Recommendations for Management
Ranolazine	Lovastatin	Combination is acceptable to use if clinically indicated and an alternative non-CYP3A4 statin cannot be used. However, doses of lovastatin or simvastatin should not exceed 20 mg daily.
	Simvastatin	
Tacrolimus	Atorvastatin	Limit dose of atorvastatin to 10 mg daily
	Fluvastatin	Limit dose of fluvastatin to 40 mg daily
	Lovastatin	Avoid combination
	Pitavastatin	
	Pravastatin	Limit dose of pravastatin to 40 mg daily
	Rosuvastatin	Limit dose of rosuvastatin to 5 mg daily
Simvastatin	Avoid combination	
Ticagrelor	Atorvastatin	Combination is acceptable without dose limitations
	Lovastatin	Limit dose of lovastatin to 40 mg daily
	Simvastatin	Limit dose of simvastatin to 40 mg daily
Verapamil	Lovastatin	Limit dose of lovastatin to 20 mg daily
	Simvastatin	Limit dose of simvastatin to 10 mg daily

Fenofibrate (or fenofibric acid) is the preferred fibrate to use in combination with statins. CYP indicates cytochrome.

*Select statin-drug interactions discussed in the article that do not appear in the table are not considered clinically significant.

Tabella riassuntiva dei farmaci che possono influenzare il metabolismo delle statine grazie alle loro proprietà di substrato, inibitori o induttori della P-gp, del CYP3A4, del CYP2C9 e dei trasportatori renali OATP1B1 e OATP1B3

Table 3. Common P-gp Substrates, Inhibitors, and Inducers Associated With the CYP450 Enzymes Affecting Statin Metabolism^{12,16,20–22}

Enzyme	Statin Substrates	Inhibitors	Inducers
CYP2C9	Fluvastatin, rosuvastatin (also CYP2C19, minor)	Amiodarone, capecitabine, etravirine, fluconazole, fluvoxamine, fluvastatin, ketoconazole, metronidazole, miconazole, oxandrolone, sulfamethoxazole/trimethoprim, voriconazole, zafirlukast	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampin
CYP3A4	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin	Amiodarone, amlodipine, aprepitant, atorvastatin, bicalutamide, cilostazol, cimetidine, ciprofloxacin, clarithromycin, conivaptan, cyclosporine, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fluoxetine, fluvoxamine, grapefruit juice, imatinib, isoniazid, itraconazole, ketoconazole, mibefradil, midazolam, nefazodone, nilotinib, posaconazole, protease inhibitors, ranolazine, sertraline, tacrolimus, telithromycin, ticagrelor, tricyclic antidepressants, verapamil, voriconazole	Aprepitant, bosentan, carbamazepine, cyclophosphamide, corticosteroids, efavirenz, modafinil, nafcillin, nevirapine, phenytoin, pioglitazone, phenobarbital, rifampin, St. John's wort
P-gp	Atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, simvastatin	Amiodarone, atorvastatin, azithromycin, captopril, carvedilol, cimetidine, clarithromycin, colchicine, conivaptan, cyclosporine, diltiazem, dipyridamole, dronedarone, erythromycin, felodipine, grapefruit juice, itraconazole, ketoconazole, lovastatin, mefloquine, nicardipine, omeprazole, protease inhibitors, quinidine, ranolazine, reserpine, sertraline, simvastatin, tacrolimus, verapamil	Carbamazepine, phenytoin, rifampin, St. John's wort
OATP1B1	Atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Carbamazepine, clarithromycin, cyclosporine, erythromycin, gemfibrozil, protease inhibitors, roxithromycin, rifampin, sildenafil, sacubitril, telithromycin	Unknown
OATP1B3	Fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin	Clarithromycin, cyclosporine, erythromycin, rifampin, roxithromycin, rifampin, sacubitril, telithromycin	Unknown

CYP indicates cytochrome P; OATP, organic anion-transporting polypeptide; and P-gp, permeability glycoprotein.

grazie per l'attenzione...

INSULINE

