

Atorvastatina – C10AA05

Ipolipemizzante: statina, agisce bloccando l'enzima HMG Co reductasi. Ha un peso molecolare elevato (circa 1161) che fa ipotizzare l'assenza di passaggio placentare. Disponibile in Italia dal 1997.

Revisione di segnalazioni di casi

- Edison e Muenke (2004): revisione di 70 segnalazioni spontanee di nati esposti in gravidanza a statine riferiti alla FDA, alla ditta produttrice o reperiti in letteratura (Ghidini et al 1992, Rosa 1994, Hayes et al 1995, Lemoine 2001). In totale 47 nati senza difetti congeniti, 23 nati con difetti congeniti (vedi tabella) di varia natura

Statina	Esposti	Difetto congenito
Atorvastatina	4	Assenza avambraccio sinistro; PS; atresia esofagea + fistola tracheoesofagea (fratello con lo stesso difetto); SB + anomalia arto sup dx non specificata.
Simvastatina	10	VACTERL; ipoplasia della fibula e tibia destra, agenesia di un osso del tarso del piede destro; 2 nati con labioschisi; atresia duodenale; polidattilia; ipospadia; stenosi pieloureterale; piede torto; malf. multiple non specificate (IVG)
Cerivastatina	1	oloprosencefalia (IVG)
Lovastatina	8	VATER; idrocefalo; oloprosencefalia + dif cardiovascolare; DTN + idrocefalo; grave difetto non specificato; microtia; dif cardiovascolare;

Segnalazioni di casi

- Vagt e Kastendieck (2000): 1 nato con ipo-agenesia degli arti superiori esposto dal concepimento alla 7° settimana.
- Yaris et al (2004): 1 nato sano seguito fino a 4 mesi di età esposto nelle prime 7 settimane di gestazione a vari farmaci (gliclazide, acarbose, atorvastatina, spironolattone, idroclorotiazide, carbamazepina, tioridazina, amitriptilina, clordiazepossido, rosiglitazone, pipenzolato).

Studi su animali di laboratorio

- Dostal et al (1994): non teratogeno nel ratto fino a 300 mg/kg e nel coniglio fino a 30 mg/kg.

Scheda tecnica: " la atorvastatina è controindicato in gravidanza. Le donne in età fertile devono impiegare idonee misure contraccettive. La sicurezza di atorvastatina in gravidanza e durante l'allattamento non è stata provata. Studi nell'animale evidenziano che gli inibitori delle HMG-CoA reductasi possono influenzare lo sviluppo degli embrioni o dei feti. I ratti nati da madri esposte ad atorvastatina in dosi superiori a 20 mg/kg/die (esposizione clinica sistemica) hanno presentato ritardo di sviluppo e riduzione della sopravvivenza post-natale. In studi nell'animale atorvastatina non ha mostrato effetti sulla fertilità dei maschi e delle femmine a dosi fino a 175 e 225 mg/kg/die, rispettivamente, e non è risultata teratogena".

Conclusioni: In letteratura studi specifici sull'uso delle varie sostanze appartenenti alla classe terapeutica degli ipocolesterolemizzanti nella gravidanza umana non sono disponibili o sono limitati. Gli inibitori della HMG CoA reductasi sono controindicati in gravidanza, perché il colesterolo e i prodotti della sua biosintesi sono fondamentali per la formazione delle membrane cellulari e di conseguenza per lo sviluppo fetale, ed un loro decremento può non essere esente da rischi. L'Australian Drug Evaluation Committee, dopo la revisione di Edison e Muenke (2004), ha modificato la classificazione di rischio riproduttivo delle statine passandola dalla classe C alla classe D (ADEC 2005). In caso di esposizione accidentale ad atorvastatina nel 1° trimestre sarà utile effettuare ecografia presso un centro di secondo livello.

Bibliografia

- Dostal LA, Schardein JL, Anderson JA. Developmental toxicity of the HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in rats and rabbits. *Teratology* 1994;50:387-394.
- Edison RJ, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Genet A* 2004;131:287-298.

- Vagt A, Kastendieck C. Probable congenital anomaly after exposure to atorvastatin in early pregnancy. From the Bremen register of drug-related diseases. *Tagliche Praxis* 2000;41:409-412.
- Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, et al. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. *Reprod Toxicol* 2004;18:619-621.

Aggiornamenti

04-02-05

Edison e Muenke (2004)