

La rosuvastatina: aspetti farmacologici

Franco Bernini, Alberico L. Catapano*

*Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Biologiche e Chimiche Applicate, Università degli Studi, Parma,
Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi, Milano

Key words:
Atherosclerosis;
Cholesterol; Statins.

The development of more active and safe new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) will increase the armamentarium of therapeutic tools available to the physicians for antiatherosclerotic therapies. Rosuvastatin presents a promising pharmacological profile: high affinity for the enzyme, a relative high hydrophilicity, selective hepatic uptake and activity, minimal cytochrome P450-mediated metabolism. Clinically the drug displays the highest lipid-lowering efficacy in the class with a safety profile similar to the other statins. Drug interaction potential is reduced. Rosuvastatin effectively decreases triglycerides, triglyceride-rich lipoproteins, non-HDL cholesterol, and increases HDL cholesterol. All together these properties will favor the achievement of therapeutic goals in the treated patients.

(Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 7): 22S-32S)

© 2003 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Franco Bernini

*Dipartimento di
Scienze Farmacologiche,
Biologiche e
Chimiche Applicate
Università degli Studi
Campus Universitario
43100 Parma
E-mail: fbernini@unipr.it*

La correlazione tra livelli plasmatici di colesterolo LDL e rischio cardiovascolare è stata dimostrata in modo inequivocabile sia da studi osservazionali sia da studi di intervento. Questi ultimi, documentando l'esistenza di un rapporto dose-risposta tra riduzione della colesterolemia e riduzione del rischio cardiovascolare, hanno permesso di identificare la colesterolemia LDL come fattore causale dell'aterosclerosi e quindi dei sintomi acuti cardiovascolari che ne conseguono. Gli inibitori dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi (le statine) rappresentano al giorno d'oggi i mezzi farmacologici più efficaci per ridurre selettivamente la colesterolemia LDL permettendo di ottenere una significativa riduzione degli eventi. Tali farmaci inducono inoltre un miglioramento generale del profilo lipidico riducendo i trigliceridi ed aumentando, con vari livelli di efficacia, il colesterolo legato alle HDL. Fatte queste premesse appare evidente che, nonostante l'indubbia efficacia delle statine attualmente in uso, lo sviluppo di nuove molecole, più attive nel ridurre la colesterolemia e con un profilo di sicurezza confrontabile o migliore, possa ampliare il ventaglio di strumenti terapeutici a disposizione del medico per il controllo farmacologico dell'aterosclerosi. In quest'ottica, una nuova statina, la rosuvastatina, presenta alcune caratteristiche farmacologiche piuttosto interessanti: ha un'alta affinità di legame per l'HMG-CoA reduttasi, suo target farmacologico principale; ha un'idrofi-

lia relativa più elevata; una captazione e quindi attività selettive a livello delle cellule epatiche; è marginalmente soggetta a biotrasformazione da parte del citocromo P450. Dal punto di vista clinico il farmaco è risultato in grado di ridurre il colesterolo LDL con un'efficacia fino al 63%, la più elevata della classe, mantenendo nel contempo un profilo di sicurezza del tutto sovrapponibile alle altre statine. Anche il rischio di interazioni farmacologiche appare ridotto. La rosuvastatina è inoltre in grado di ridurre i trigliceridi, le lipoproteine ricche in trigliceridi, il colesterolo non HDL e di aumentare il colesterolo HDL. Tutte queste caratteristiche favoriscono il raggiungimento del target terapeutico nei soggetti trattati.

Farmacodinamica

Come noto l'attività farmacologica di tutte le statine risiede nella loro attività di inibizione della sintesi endogena di colesterolo. Tale effetto si produce grazie alla capacità di questi farmaci di interagire in modo competitivo con l'HMG-CoA reduttasi. Tale enzima catalizza un passaggio limitante nella sintesi di colesterolo, la formazione di mevalonato. A livello epatico la ridotta disponibilità di colesterolo causata dal ridotto apporto endogeno comporta una risposta omeostatica di aumento dell'espressione dei recettori per le LDL a cui consegue un aumento specifico del catabo-

lismo di queste lipoproteine e quindi la riduzione della loro concentrazione plasmatica. L'aumento di recettori per le LDL può manifestarsi anche a livello dei tessuti periferici, ma appare ininfluente ai fini di determinare l'entità dell'effetto ipolipemizzante¹.

Struttura della rosuvastatina ed interazione con l'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reductasi. La rosuvastatina è un composto interamente sintetico ed è costituito da un singolo enantiomero somministrato come sale calcico dell'acido idrossilico che rappresenta la forma attiva del farmaco (Fig. 1). Grazie alla sua struttura chimica, la rosuvastatina è in grado di interagire con l'HMG-CoA reductasi in modo peculiare, infatti oltre alla capacità di legarsi all'enzima comune a tutte le statine, la rosuvastatina è anche in grado di formare dei legami polari tra la molecola ed alcuni aminoacidi presenti sulla proteina della reductasi. Inoltre, la rosuvastatina è anche in grado di interagire con l'enzima con modalità che sono proprie di un'altra statina particolarmente attiva, l'atorvastatina. Nel suo complesso quindi, la rosuvastatina è la molecola che presenta il più alto numero di legami con l'HMG-CoA reductasi. Grazie a queste caratteristiche di legame, questo farmaco ha un'alta affinità per il sito catalitico dell'enzima a cui consegue un'alta capacità di inibire l'attività reductasica risultando quindi particolarmente efficace come ipolipemizzante. Nel contempo, la rosuvastatina possiede alcune caratteristiche di un'altra statina idrofila meno efficace, la pravastatina².

Effetti antiaterosclerotici/antinfiammatori. La capacità delle statine di ridurre gli eventi cardiovascolari correlati con l'aterosclerosi è sicuramente da attribuirsi in larga parte al loro effetto ipocolesterolemizzante; tuttavia numerosi dati sperimentali, assieme ad alcune evidenze cliniche, indicano come l'effetto terapeutico

di questi farmaci possa implicare anche altri meccanismi correlati ad una loro azione diretta sulla componente cellulare della parete arteriosa³. Come per altre statine, studi condotti nell'animale da esperimento hanno indicato che anche la rosuvastatina può essere dotata di tale attività⁴⁻⁹. La rosuvastatina è in grado di esercitare un effetto antinfiammatorio sull'endotelio dei microvasi⁴, induce la sintesi di ossido nitrico ed esercita un'azione protettiva sui tessuti in modelli di ischemia cardiaca e cerebrale⁵, accelera i processi di riendotelizzazione attraverso un incremento in circolo di cellule progenitrici dell'endotelio⁶. Particolarmente interessante è uno studio condotto in un modello sperimentale di aterosclerosi nell'animale transgenico. Questo modello consiste nell'utilizzo di topi che esprimono una forma mutata di apolipoproteina E, l'apoE*3-Leiden, nutriti con una dieta ipercolesterolemica. In questi animali la somministrazione di rosuvastatina ha determinato una riduzione dell'estensione delle lesioni aterosclerotiche contemporaneamente ad un effetto specifico di soppressione dell'espressione di fattori legati a processi di tipo infiammatorio. Questi effetti antiaterosclerotici, legati almeno in parte ad un effetto antinfiammatorio del farmaco, sono risultati completamente indipendenti dalla riduzione della colesterolemia⁷. A supporto di tale ipotesi, in un recentissimo studio, Bellosto et al.⁸ hanno dimostrato che nel topo con deficit di espressione dell'apoE la rosuvastatina è in grado di ridurre l'espressione delle molecole di adesione cellulare ICAM-1 e VCAM-1 a livello della parete vasale. Effetti pleiotropici favorevoli a livello vascolare sono stati inoltre descritti in modelli sperimentali di ipertensione⁹. Questi risultati, oltre a provare gli effetti antiaterosclerotici diretti della rosuvastatina, suggeriscono che tali effetti, descritti anche per altre statine soprattutto liofile³, *in vivo* non sono necessariamente correlati con la lipofilia della molecola.

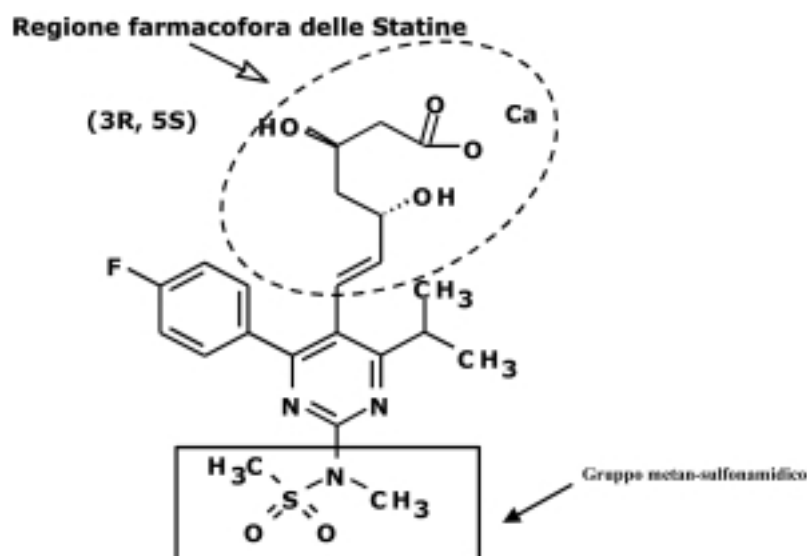


Figura 1. Struttura chimica della rosuvastatina.

Farmacocinetica

La rosuvastatina viene somministrata per via orale 1 volta al giorno. La sua farmacocinetica appare essere piuttosto costante: indipendente dall'età, dal sesso e non influenzata dal momento di assunzione della dose, sia esso di mattina che di sera. La forma somministrata è quella attiva, con un picco di concentrazione che si manifesta tra le 3 e le 5 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità assoluta della sostanza è di circa il 20% ed il tempo di emivita è di circa 19 ore, uno dei più lunghi in questa classe di farmaci². La prolungata durata in circolo della rosuvastatina può favorirne l'efficacia ed inoltre potrebbe favorirne eventuali effetti diretti di parete (Tab. I).

Selettività epatica. Grazie alla sua struttura, la rosuvastatina possiede un grado di idrofilia piuttosto elevato se confrontato con le altre statine ed inferiore solo a quello della pravastatina². Questa caratteristica permette alla rosuvastatina ed alla pravastatina di penetrare

nelle cellule solo in presenza di sistemi di trasporto specifici; al contrario, le altre statine in funzione della loro lipofilia sono in grado di attraversare le membrane cellulari con un processo di diffusione passiva che non richiede la presenza di strutture specializzate. Dal momento che i sistemi di trasporto per molecole come le statine idrofiliche sono essenzialmente presenti a livello dell'epatocita, questi composti sono captati selettivamente a livello epatico e si distribuiscono in maniera limitata ad altri tessuti e cellule periferiche¹⁰.

Queste caratteristiche di rosuvastatina e pravastatina sono ben documentate da studi sperimentali condotti *in vivo*, nell'animale da esperimento, e in sistemi *in vitro* di colture cellulari. La valutazione della cinetica della rosuvastatina nel ratto (Fig. 2) dimostra come la clearance d'organo è circa 40 volte superiore nel fegato rispetto ad altri tessuti periferici e di circa 4 volte superiore rispetto al rene¹⁰. Altri studi condotti in epatociti di ratto in coltura confrontati con fibroblasti (Fig. 3) indicano che la capacità della rosuvastatina di inibire la sintesi di colesterolo si manifesta con una potenza di

Tabella I. Principali caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche delle statine.

Statina	Potenza sull'enzima IC ₅₀ (nM)	Selettività cellulare log ratio	Metabolismo epatico 3A4	Tempo di eliminazione (ore)	Effetto massimo sulle LDL (%)
Rosuvastatina	5.4	3.3	No	20	63
Atorvastatina	8.2	2.2	Sì	14	55
Cerivastatina	10	-0.14	Sì	2-3	41
Simvastatina	11.2	0.54	Sì	1-2	47
Fluvastatina	27.6	-0.04	No	1-2	34
Pravastatina	44.1	3.3	No	1-2	32

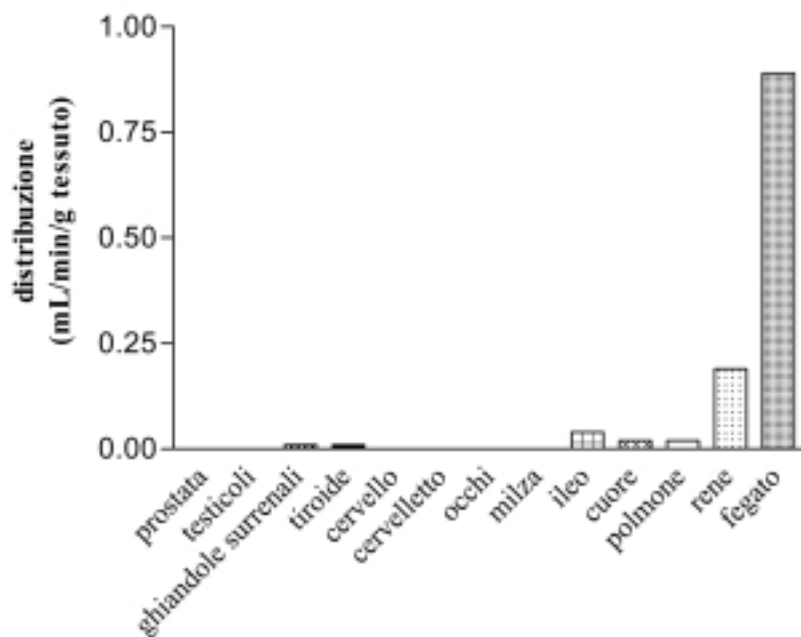


Figura 2. Velocità di distribuzione ai vari tessuti dopo somministrazione endovenosa di ¹⁴C-rosuvastatina 5 mg/kg nei ratti. Da Olsson et al.², modificata.

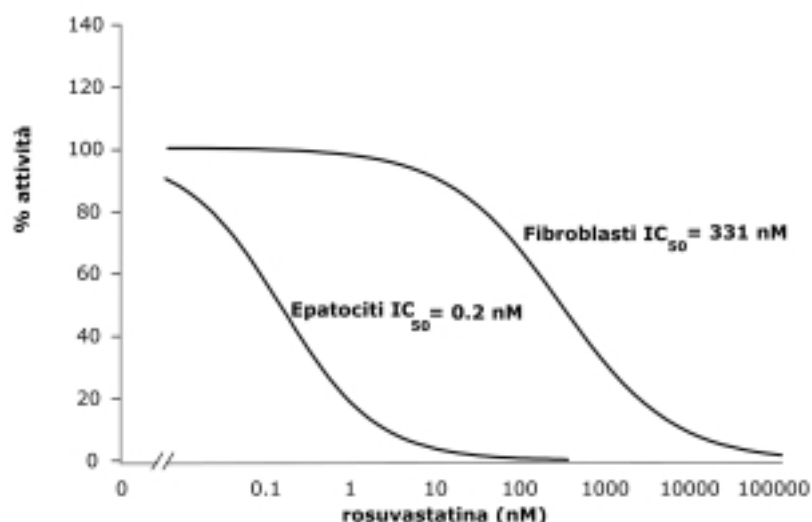


Figura 3. Effetto inibitorio concentrazione-dipendente della rosuvastatina sulla sintesi di colesterolo in epatociti di ratto e fibroblasti. Da McTaggart¹⁰, modificata.

molte volte superiore a quella riscontrabile nei fibroblasti. Questi ultimi infatti non possiedono i sistemi di trasporto attivo per gli anioni capaci di favorire l'entrata del farmaco nella cellula. Un altro interessante dato ottenuto *in vitro* riguarda l'effetto della rosuvastatina sulla sintesi di colesterolo estere in colture primarie di miociti umani. Questi studi indicano come le statine idrofiliche rosuvastatina e pravastatina sono da 50 a 1000 volte meno potenti nell'inibire la sintesi di colesterolo in queste cellule in confronto a quanto osservato con altre statine lipofile¹⁰.

Ridotta biotrasformazione. La caratteristica di idrofilia della rosuvastatina non incide solo sulla sua distribuzione e selettività d'organo, ma anche sull'entità di biotrasformazione, che risulta particolarmente ridotta¹¹.

La rosuvastatina è infatti metabolizzata solo per il 10%. Studi condotti con la molecola marcata suggeriscono che il 90% del farmaco viene rinvenuto nelle feci ed il 10% nelle urine. La quantità escreta a livello fecale è rappresentata per più del 92% dal composto immodificato; nelle urine la quota escreta è rappresentata per il 30% dai metaboliti. È bene ricordare che più del 90% dell'attività plasmatica di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi è dovuta alla presenza del farmaco immodificato². Inoltre, è interessante osservare che il già basso grado di metabolizzazione non è dovuto ad un'interazione della rosuvastatina con l'isoforma 3A4 del citocromo P450; tale isoforma è quella maggiormente implicata nella biotrasformazione dei farmaci e quindi rappresenta un potenziale sito di interazione farmacologica. Studi condotti in microsomi epatici suggeriscono che la principale forma del citocromo P450 coinvolta nella biotrasformazione della rosuvastatina è la 2C9¹¹. È bene comunque ricordare che, benché la biotrasformazione rappresenti uno dei processi farmacocin-

netici più implicati nelle interazioni tra farmaci, altri possibili siti di interferenza non possono essere esclusi *a priori*.

Effetti lipidici

Colesterolo LDL. La rosuvastatina si presenta come una nuova statina con caratteristiche farmacologiche tali da poter rappresentare un'utile alternativa alle attuali terapie. Infatti, una delle caratteristiche più qualificanti di questo nuovo farmaco risiede sicuramente nella sua efficacia. In uno studio randomizzato di fase 2, condotto su 102 pazienti con colesterolemia LDL compresa tra 160 e 220 mg/dl, la somministrazione di rosuvastatina alle dosi di 10 e 40 mg/die per 6 settimane ha comportato una riduzione della colesterolemia verso placebo del 52 e 63% rispettivamente¹².

Tra gli studi clinici che hanno valutato l'effetto di rosuvastatina, molti hanno previsto il confronto con le altre statine e in particolar modo con atorvastatina, la più efficace attualmente in uso nella pratica clinica. In un trial su 374 soggetti ipercolesterolemici con colesterolo LDL tra 160 e 250 mg/dl la rosuvastatina 5-80 mg ha ridotto in modo dose-dipendente la colesterolemia del 47-62% in confronto al 38-54% dell'atorvastatina 10-80 mg con una risposta ipolipemizzante valutata sull'intera curva dose-risposta dell'8.4% maggiore rispetto ad atorvastatina². In uno studio controllato verso placebo su 516 pazienti la rosuvastatina 5 e 10 mg somministrata per 12 settimane ha ridotto la colesterolemia LDL ad ambedue le dosi (40 e 43%) con un effetto superiore a quanto osservato con atorvastatina 10 mg (35%)². Come prevedibile anche il confronto con le altre statine sottolinea la maggior efficacia di rosuvastatina nel ridurre la colesterolemia. Alle dosi di 5 e 10 mg la rosuvastatina ha ridotto la colesterolemia LDL del 42

e 49%, mentre alla dose di 20 mg di simvastatina e pravastatina tali valori erano del 37 e 28% rispettivamente². Gli studi che hanno confermato la maggior efficacia di rosuvastatina rispetto a tutte le altre statine oggi disponibili sul mercato sono numerosi e includono quelli disegnati per valutare la capacità dei vari farmaci di permettere il raggiungimento dei target terapeutici indicati dalle linee guida americane ed europee. Lo studio STELLAR¹³, che ha visto coinvolto un numero molto elevato di soggetti, si è posto come obiettivo primario il confronto diretto tra rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina e simvastatina: in 2431 soggetti con colesterolemia LDL tra 160 e 250 mg/dl e trigliceridi < 400 mg/dl sono stati assegnati a trattamenti con 10, 20, 40 e 80 mg di rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina o 10, 20 e 40 mg di pravastatina. Considerando l'intera curva dose-risposta (Fig. 4), i risultati indicano che la rosuvastatina è in grado di ridurre il colesterolo LDL dell'8.2% in più dell'atorvastatina, dal 12 al 18% in più della simvastatina e del 26% in più della pravastatina, la molecola più simile alla rosuvastatina dal punto di vista farmacocinetico. In questo studio la rosuvastatina si è dimostrata nella maggior parte dei casi anche la più attiva nell'incrementare la colesterolemia HDL, nel ridurre i trigliceridi e, conseguentemente, nel determinare il raggiungimento del target terapeutico.

Colesterolo HDL. Gli effetti protettivi, antiaterosclerotici delle HDL sono sempre più confermati dall'evidenza sperimentale e clinica. Il meccanismo protettivo più importante delle HDL risiede con ogni probabilità nel ruolo giocato da queste lipoproteine nel cosiddetto trasporto inverso del colesterolo, processo attraverso il quale il colesterolo presente in eccesso nei tessuti periferici, e quindi anche nella parete arteriosa, viene veicolato al fegato per la sua eliminazione dall'organismo.

In tale processo le HDL svolgono la funzione di accettori capaci di promuovere il rilascio di colesterolo dalle cellule, funzione opposta a quella delle LDL, e convogliarlo nel processo di trasporto inverso. Inoltre le HDL sono probabilmente anche dotate di proprietà pleiotropiche antinfiammatorie e protettive di parete¹⁴.

Sia le linee guida europee¹⁵ che americane¹⁶ indicano che valori di colesterolo HDL < 40 mg/dl sono da considerarsi come un fattore di rischio indipendente. I risultati di tre studi di confronto tra rosuvastatina e atorvastatina in soggetti con ipercolesterolemia ridotta o moderata trattati per 12 settimane hanno dimostrato che 10 mg di rosuvastatina sono in grado di aumentare il colesterolo HDL dell'8.9% contro il 5.5% dell'atorvastatina 10 mg. Un risultato simile è stato osservato in due studi di confronto con simvastatina (20 mg) e pravastatina (20 mg) nei quali entrambe queste statine hanno incrementato i valori di colesterolo HDL del 6.2 vs 9.1% della rosuvastatina¹². Un'analisi dei risultati ottenuti nei cinque studi sopra ricordati indica inoltre che l'efficacia di rosuvastatina nell'aumentare il colesterolo HDL è superiore nei soggetti con valori < 40 mg/dl rispetto a quelli con valori più elevati (11.7 vs 8.5%)¹⁷. Nello studio STELLAR la differenza tra rosuvastatina e le altre statine risulta ancor meglio documentata dall'analisi delle curve dose-risposta (Fig. 5). Per rosuvastatina l'aumento di colesterolo HDL andava dal 7.7 al 9.6% tra le dosi 10 e 40 mg. Per pravastatina 10-40 mg i valori andavano dal 3.2 al 5.6%. Nel caso di atorvastatina l'effetto andava da un massimo del 5.7% a 10 mg per ridursi al 2.1% degli 80 mg. Infine simvastatina ha registrato valori tra il 5.3 e il 6.8% nell'intera scala di dosi¹³. Infine in uno studio condotto in soggetti ipertrigliceridemicici l'aumento di colesterolo HDL in seguito a trattamento con rosuvastatina ha raggiunto il 18%⁸.

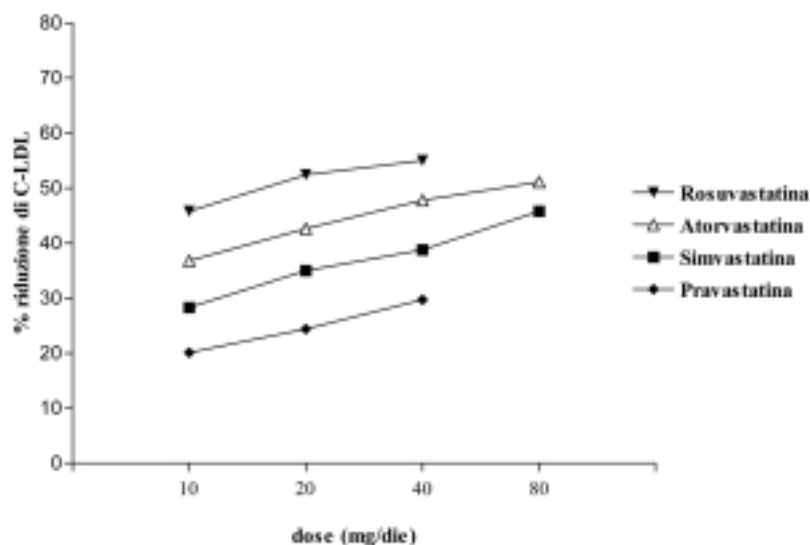


Figura 4. Dati ottenuti dal trial STELLAR¹³, indicanti la riduzione media percentuale dai livelli basali di colesterolo LDL (C-LDL) dopo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina e pravastatina, alle dosi indicate.

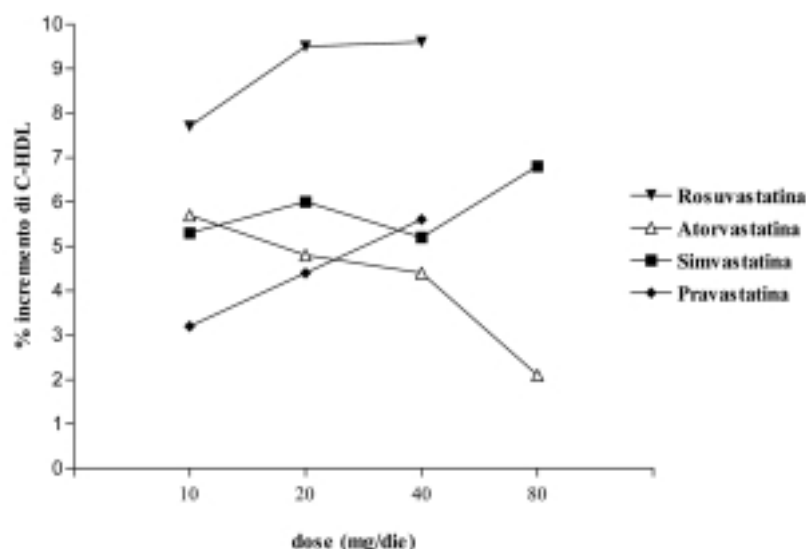


Figura 5. Dati ottenuti dal trial STELLAR¹³, indicanti l'incremento medio percentuale dai livelli basali di colesterolo HDL (C-HDL) dopo 6 settimane di trattamento con rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina e pravastatina, alle dosi indicate.

Trigliceridi. L'effetto ipotrigliceridemizzante della rosuvastatina è stato valutato sia in soggetti ipercolesterolemici che ipertrigliceridemici. L'analisi dei risultati ottenuti in cinque studi su soggetti con colesterolo LDL tra 160 e 250 mg/dl e trigliceridi < 400 mg/dl la rosuvastatina 10 mg ha ridotto la concentrazione plasmatica di trigliceridi del 19%, un valore del tutto analogo a quello osservato con atorvastatina, ma superiore sia a simvastatina 20 mg che pravastatina 20 mg (12% di riduzione per entrambe)¹². Lo studio STELLAR ha confermato pienamente questi risultati riportando effetti sui trigliceridi tra il 20 e il 26% per rosuvastatina 10-40 mg, tra il 20 e il 28% per atorvastatina 10-80 mg, tra il 12 e il 18% per simvastatina 10-80 mg e tra l'8 e il 13% per pravastatina 10-40 mg¹³. Ancora a dosi tra 10 e 40 mg la rosuvastatina in soggetti ipertrigliceridemici (trigliceridi plasmatici tra 300-800 mg/dl) ha indotto una percentuale di riduzione dal 37 al 43%^{12,18}.

Ipercolesterolemia familiare eterozigote. Uno studio randomizzato ha coinvolto 622 pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote diagnosticata su base clinica o genetica. La colesterolemia LDL andava da 220 a 500 mg/dl ed i trigliceridi erano < 400 mg/dl. Il trattamento ha previsto la somministrazione di dosi di entrata di 20 mg di rosuvastatina o atorvastatina con adeguamenti fino a 80 mg. Dopo il periodo di trattamento di 18 settimane le percentuali di riduzione erano del 58% con rosuvastatina e del 50% con atorvastatina. Per quanto riguarda il colesterolo HDL i valori di incremento erano del 12 e del 3% rispettivamente. La differenza tra i due regimi di trattamento è risultata significativa alle 6 e 12 settimane durante la somministrazione delle dosi di 20 e 40 mg. L'incremento percentuale di colesterolo HDL era anche in questo caso dipendente dai livelli basali di trigliceridi, tra il 9-15 e

22% per trigliceridemia inferiore o superiore a 250 mg/dl rispettivamente¹⁹.

Ipercolesterolemia familiare omozigote. In uno studio con protocollo simile a quello sopra descritto per i soggetti eterozigoti, la rosuvastatina è stata somministrata a 44 pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote e colesterolo LDL medio di 525 mg/dl. La riduzione più rilevante della colesterolemia si è osservata dopo 6 settimane alla dose di 20 mg con un solo modesto incremento dopo le 6 e 12 settimane con le dosi di 40 e 80 mg. La riduzione della colesterolemia variava tra un minimo del 15% ed un massimo del 32.5% a seconda del soggetto trattato²⁰.

Associazione con altri farmaci ipolipemizzanti. Nello studio clinico condotto su soggetti con dislipidemia di tipo IIb o IV, e con diabete di tipo 2²¹, 216 soggetti con trigliceridi compresi tra 200 e 800 mg/dl e colesterolo totale > 200 mg/dl, sono stati trattati con rosuvastatina, rosuvastatina più fenofibrato o fenofibrato da solo. Dopo 6 settimane di trattamento con solo rosuvastatina, si è osservato, come aspettato, una riduzione dei trigliceridi e del colesterolo LDL ed un aumento del colesterolo HDL. Dopo ulteriori 24 settimane di trattamento con rosuvastatina 10 mg, fenofibrato 67 mg, 2 volte al giorno, si è evidenziata un'ulteriore maggiore riduzione dei trigliceridi (47% dell'associazione vs 30% della rosuvastatina da sola).

In uno studio²² di 24 settimane 270 soggetti con colesterolo totale > 200 mg/dl e trigliceridi tra 200 e 800 mg/dl e colesterolo HDL < 45 mg/dl, sono stati randomizzati al trattamento con rosuvastatina in monoterapia o in associazione con acido nicotinico in formulazione a rilascio prolungato. In monoterapia, la rosuvastatina 10-40 mg è risultata più efficace dell'acido nicotinico e,

adeguando opportunamente la dose, è risultata più efficace della dose fissa di 10 mg associata all'acido nicotinic (48 vs 36%). Più marcato è stato invece l'effetto dell'associazione sul colesterolo HDL (incremento del 24 vs 11%). Come atteso la tollerabilità dell'associazione era inferiore a quella della rosuvastatina da sola. Infine in uno studio condotto su soggetti con ipercolesterolemia familiare di tipo eterozigote o con ipercolesterolemia non familiare (colesterolo LDL compreso tra 190 e 400 mg/dl) il trattamento con rosuvastatina 40 mg per 6 settimane seguito da trattamento con rosuvastatina da sola 80 mg o rosuvastatina 80 mg più colestiramina 8 g 2 volte al giorno, ha evidenziato come l'efficacia della rosuvastatina da sola era sovrapponibile a quella dell'associazione, sia per quanto riguarda il colesterolo LDL, che è risultato ridotto del 56 vs 61% dell'associazione, che dei trigliceridi ridotti del 23 vs 26% dell'associazione²³.

Riassumendo, in pazienti diabetici e in pazienti con dislipidemia combinata, la monoterapia con rosuvastatina ha migliorato la maggior parte dei parametri lipidici, allo stesso livello o addirittura di più di quanto osservato con dosi più basse di rosuvastatina associata al fenofibrato o all'acido nicotinic. I vantaggi osservati dall'associazione hanno riguardato soprattutto un maggior effetto ipotrigliceridemizzante ottenuto con l'associazione rosuvastatina-fenofibrato ed un maggior aumento di colesterolo HDL ottenuto con l'associazione rosuvastatina-acido nicotinic. L'associazione con colestiramina nel paziente ipercolesterolemico non comporta invece alcun vantaggio. In generale la monoterapia con rosuvastatina è stata meglio tollerata che i trattamenti combinati, in ogni caso anche con le associazioni non si sono osservati eventi collaterali di particolare gravità.

Colesterolo non HDL e rapporto con colesterolo HDL. Oltre alla colesterolemia LDL anche quella non HDL viene raccomandata come possibile target della terapia con statine soprattutto in pazienti con alti valori di trigliceridi^{17,24}.

Infatti questo parametro avrebbe il vantaggio di essere indicativo dell'effetto della terapia su tutte le particelle lipoproteiche potenzialmente aterogene e non limitatamente sulle LDL.

Anche su questo parametro la rosuvastatina si è dimostrata particolarmente efficace, infatti la somministrazione di 10 mg del farmaco a soggetti con ipercolesterolemia medio-moderata¹² ha comportato una riduzione del colesterolo non HDL del 43%. Nel caso di atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg e pravastatina 20 mg i valori erano rispettivamente del 34, 32 e 25%. Altri parametri ritenuti interessanti come predittori del rischio cardiovascolare sono i rapporti tra i valori di colesterolemia o apoproteine associati alle varie frazioni lipoproteiche presenti nel sangue²⁵ le quali, come è noto, includono sia componenti proaterogene che antiaterogene: ad esempio il rapporto tra colesterolo totale e

colesterolo HDL, tra colesterolo LDL e colesterolo HDL, tra colesterolo non HDL e colesterolo HDL oppure il rapporto tra apolipoproteina B presente nelle LDL e apolipoproteina A-1 presente nelle HDL. Negli studi già ricordati condotti per 12 settimane, i risultati ottenuti indicano che la rosuvastatina 10 mg, somministrata a 389 individui, produce una forte diminuzione di tutti e quattro i rapporti lipidici sopra ricordati; questo effetto era maggiore di atorvastatina somministrata a 393 soggetti alla dose di 10 mg. Come aspettato, anche il confronto con simvastatina e pravastatina conferma la maggior efficacia di rosuvastatina. Appare particolarmente significativo considerare la riduzione del rapporto tra colesterolo LDL su colesterolo HDL, dove i risultati indicano una percentuale di riduzione del 52% con rosuvastatina 10 mg contro il 39 e il 30% di simvastatina 20 mg e pravastatina 20 mg rispettivamente¹².

Target terapeutico. Come prevedibile, data la maggior efficacia di rosuvastatina nel ridurre la colesterolemia LDL rispetto alle altre statine correntemente in uso, questo farmaco è in grado di far raggiungere ai soggetti trattati una concentrazione plasmatica di colesterolo LDL ottimale secondo le indicazioni delle linee guida ATP III e delle Joint European Societies con una frequenza più elevata che con le altre statine.

Studi di confronto a concentrazione fissa di farmaci indicano che 10 mg di rosuvastatina somministrata per 12 settimane sono in grado di far raggiungere il target terapeutico ATP III nel 76% dei soggetti; alla stessa dose l'atorvastatina era in grado di indurre questo calo di colesterolemia nel 53% dei soggetti trattati. Particolarmente indicativo è il risultato ottenuto in soggetti ad alto rischio con un'indicazione particolarmente aggressiva, meno di 100 mg/dl di colesterolo LDL. Questo target terapeutico è stato raggiunto dal 60% dei soggetti trattati con rosuvastatina, mentre solo il 20% l'avevano raggiunto con atorvastatina (Fig. 6)^{26,27}.

Anche il confronto con pravastatina e simvastatina mette in evidenza la maggior efficacia di rosuvastatina. Infatti dopo 12 settimane l'86% dei soggetti con rosuvastatina 10 mg aveva raggiunto il target terapeutico, vs il 64 e il 49% di simvastatina 20 mg e pravastatina 20 mg rispettivamente. Anche in questo caso il raggiungimento del valore < 100 mg/dl riservato ai soggetti a più alto rischio (Fig. 7) è stato ottenuto nel 63% dei pazienti in trattamento con rosuvastatina vs il 22% dei soggetti che ricevevano simvastatina e solo il 5% nei soggetti che ricevevano pravastatina^{26,27}.

Per quanto riguarda il target terapeutico stabilito dalle Società Europee fissato al di sotto di 116 mg/dl, questo veniva raggiunto dopo 12 settimane nell'82% dei soggetti che ricevevano rosuvastatina 10 mg e 51% di quelli che ricevevano atorvastatina alla stessa dose. Le percentuali trovate negli studi di confronto con simvastatina 20 mg e pravastatina 20 mg indicavano una frequenza di successo (Fig. 8) del 48% per la prima e

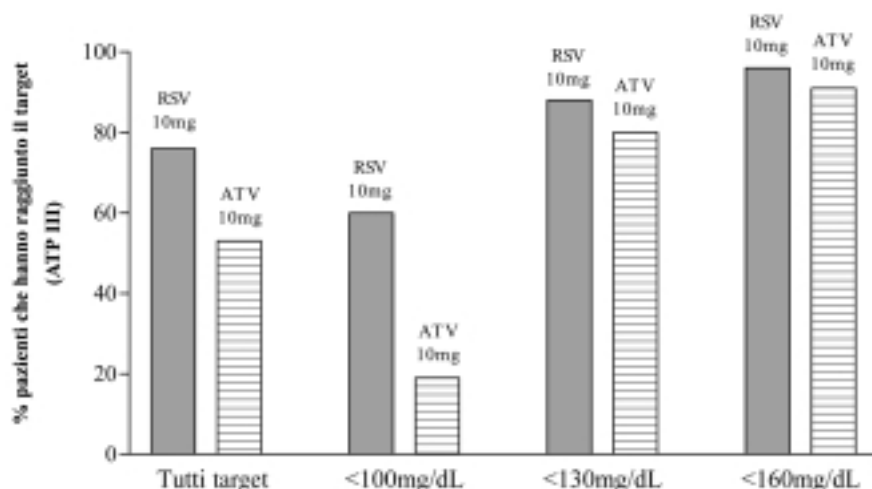


Figura 6. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto il target terapeutico relativamente ai livelli di colesterolo LDL secondo ATP III in seguito a trattamento con rosuvastatina (RSV) 10 mg e atorvastatina (ATV) 10 mg. Da Shepherd et al.²⁷, modificata.

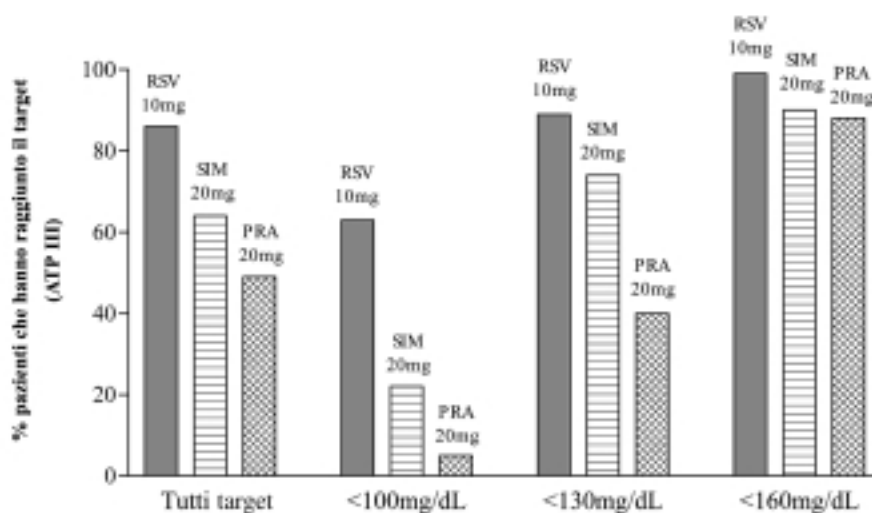


Figura 7. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto il target terapeutico relativamente ai livelli di colesterolo LDL secondo ATP III in seguito a trattamento con rosuvastatina (RSV) 10 mg, simvastatina (SIM) 20 mg o pravastatina (PRA) 20 mg. Da Shepherd et al.²⁷, modificata.

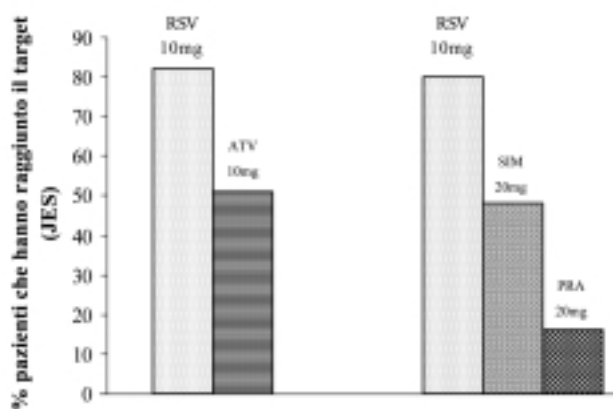


Figura 8. Percentuale di pazienti che hanno raggiunto il target terapeutico relativamente ai livelli di colesterolo LDL secondo le Joint European Societies (JES) in gruppi di trial comparativi fra rosuvastatina 10 mg (RSV) vs atorvastatina 10 mg (ATV) e vs simvastatina 20 mg (SIM) e pravastatina (PRA) 20 mg (dati relativi a 12 settimane). Da Schuster¹², modificata.

del 16% per la seconda^{26,27}. Anche gli studi di dose-risposta hanno messo in luce questa maggiore capacità della rosuvastatina di far raggiungere i target terapeutici indicati dalle linee guida. Il target indicato da ATP III è stato raggiunto dall'82% dei soggetti trattati con rosuvastatina da 10 a 40 mg e solo dal 59% dei pazienti che ricevevano atorvastatina da 10 fino a 80 mg. Detti trattamenti e dosaggi erano raggiunti dopo 40 settimane con adeguamento della dose. Alla fine del trattamento di 52 settimane il target era raggiunto dal 96% dei soggetti con rosuvastatina con incrementi della dose tra 10 e 40 mg e vs l'87% dei pazienti che avevano ricevuto atorvastatina con dosi tra 10 e 80 mg^{26,27}. Studi condotti con protocolli simili hanno indicato che la rosuvastatina era stata in grado di raggiungere il target terapeutico di ATP III nel 79% dei soggetti trattati con

rosuvastatina da 10 a 40 mg vs il 50% nei soggetti con simvastatina tra 20 e 80 mg e il 31% nei soggetti che avevano ricevuto pravastatina da 20 fino a 40 mg. Nel complesso si può riassumere che l'88% dei soggetti raggiunge il target terapeutico con rosuvastatina tra 10 e 40 mg, il 73% con simvastatina tra 20 e 80 mg e il 60% con pravastatina tra 20 e 40 mg^{26,27}.

Tollerabilità

Come per qualsiasi farmaco che preveda una somministrazione di tipo cronico particolarmente prolungata nel tempo, le caratteristiche di sicurezza e di tollerabilità della rosuvastatina rappresentano un aspetto di particolare rilevanza. La sicurezza d'uso delle statine è particolarmente elevata ed effetti avversi importanti sono piuttosto rari con tutte le molecole in uso clinico.

La rosuvastatina è risultata ben tollerata nel range di dosi da 1 a 40 mg^{2,26,28} con un profilo di sicurezza simile a quello delle altre statine (Tab. II). Per quanto riguarda i possibili effetti avversi di una statina, l'attenzione va focalizzata soprattutto a livello dei muscoli periferici e del fegato. La comparsa di mialgia è sicuramente uno degli effetti più comuni della terapia con statine; sembrerebbe dose-dipendente ed è stato stimato che si può manifestare nel 5-7% dei soggetti trattati. Per quanto riguarda i casi di miopatia, questi sono particolarmente rari, soprattutto nei regimi di monoterapia; il rischio sembra più elevato nel caso di associazione con altri farmaci. Per quanto riguarda la monoterapia si stima che i casi di miopatia si possono registrare in 1 su 1000 pazienti trattati. Anche nel caso degli effetti epatici la percentuale è abbastanza ridotta: tra 1 e 2% di soggetti che presentano un aumento delle transaminasi²⁹. Gli studi di sicurezza che riguardano la rosuvastatina hanno coinvolto più di 12 000 soggetti con varie dosi fino ad un massimo di 80 mg. Studi controllati hanno rilevato che la rosuvastatina tra 10 e 40 mg mostrava il profilo di comparsa di effetti avversi simile a quanto osservato con atorvastatina e simvastatina nel range di dosi tra 10 e 80 mg e pravastatina nel range di dosi da 10 a 40 mg. Nei vari gruppi di trattamento, le percentuali di interruzione della terapia per effetti av-

versi era del 2.9% nei soggetti trattati con rosuvastatina, 3.2% nei soggetti trattati con atorvastatina e 2.5% nei soggetti trattati con simvastatina o pravastatina²⁶. Gli effetti avversi più frequenti attribuibili al trattamento con rosuvastatina comprendevano mialgia, astenia, nausea e dolori addominali; questi sintomi erano normalmente leggeri e transitori. Nessun caso fatale è stato registrato attribuibile al trattamento con questo farmaco. Per quanto riguarda la comparsa di sintomi muscolari accompagnati da un aumento 10 volte superiore al limite normale di creatinina serica, che sono ritenuti indicatori di miopatia, la percentuale attribuibile alla rosuvastatina è < 0.03%. Nessun caso di rhabdomiolisi è stato osservato in pazienti trattati con rosuvastatina fino alla dose di 40 mg. Anche un aumento dell'alana aminotransferasi compariva in percentuali attorno allo 0.2% anche in soggetti trattati con rosuvastatina 80 mg, valore simile a quello osservato con le altre statine somministrate al loro massimo dosaggio. Un altro valore indicativo di un possibile effetto non desiderato a livello renale era la valutazione della proteinuria, osservata in un piccolo numero di soggetti trattati con statine; da sottolineare il fatto che la proteinuria era generalmente transitoria, di origine tubolare e non associata ad un'insufficienza renale acuta o progressiva. Anche i valori di creatinina serica indicano uno scarso effetto se non nessuno della rosuvastatina da 10 a 40 mg, anche in pazienti con trattamento prolungato fino alle 96 settimane. Tale osservazione era estesa anche ai soggetti con un'insufficienza renale leggera o moderata definita sulla base della clearance della creatinina²⁶.

Studi mirati alla sicurezza a lungo termine hanno previsto trial di 52 settimane. Anche in questo caso la rosuvastatina è stata ben tollerata, con un profilo di comparsa di eventi avversi confrontabile con quello osservato con le altre statine³⁰.

Interazioni farmacologiche

Per le statine metabolizzate tramite il sistema del citocromo P450 e soprattutto l'isoforma 3A4, il potenziale di interazione con altri farmaci è sicuramente da tenersi in considerazione; infatti l'eventuale inibizione di questa isoforma del citocromo P450, che si può osservare con antibiotici antifungini, inibitori delle proteasi e altre sostanze, può comportare un aumento della concentrazione serica delle statine e quindi la possibile comparsa di effetti tossici a livello della muscolatura con comparsa di miopatie e di rhabdomiolisi. Anche per la fluvastatina, biotrasformata dall'isoforma 2C9, la possibilità di interazione con altri farmaci è reale, anche se in misura minore che con le altre statine³. Come già ricordato, la rosuvastatina ha una biotrasformazione molto bassa e per quanto riguarda l'isoforma 3A4 addirittura trascurabile. La limitata biotrasformazione, che avviene tramite le isoforme 2C9 e 2C19, non ha significato clinico, infatti la maggior par-

Tabella II. Eventi avversi negli studi controllati con rosuvastatina.

Tipo di effetto avverso	Rosuvastatina (n=2579)	Altre statine (n=1275)
Nessuno	63.6%	64.9%
Non fatale	3.4%	3.2%
Letale*	0.2%	0.2%
Causa di sospensione	3.9%	4.5%
Correlabile all'assunzione del farmaco	20.2%	22.7%

* nessuno di questi eventi avversi è stato considerato correlabile al trattamento farmacologico. Da Olsson et al.², modificata.

te del farmaco viene secreto come farmaco non modificato. Questa caratteristica della rosuvastatina è stata confermata in studi specifici che hanno valutato l'interazione della rosuvastatina con i farmaci più comunemente coinvolti nell'interazione con le altre statine: fluconazolo, itraconazolo, chetoconazolo ed eritromicina¹². Altri studi hanno valutato l'interazione con digossina³¹ o fenofibrato³² suggerendo la mancanza di interazioni clinicamente rilevanti. L'interazione tra farmaci può manifestarsi in siti diversi dalla biotrasformazione. Interferenze a livello dell'assorbimento sono state descritte per molte statine inclusa la pravastatina. A livello di distribuzione l'alto legame alle proteine plasmatiche può rappresentare un potenziale sito di interazione anche se interferenze significative a questo livello non sono state riportate nemmeno nel caso di fluvastatina, la statina maggiormente legata all'albumina. Interferenze con i sistemi di trasporto sono state inoltre descritte, ad esempio, a livello renale o epatico^{3,12}. Tra le possibili interferenze con rosuvastatina occorre ricordare quelle con anticoagulanti orali, gemfibrozil, ciclosporina o antiacidi.

Interazione con gli antagonisti della vitamina K. Similmente ad altre statine, l'inizio del trattamento con rosuvastatina o un aumento della dose può portare, in soggetti che ricevono antagonisti della vitamina K, come il warfarin, ad un aumento dell'INR. Quindi la sospensione del trattamento con rosuvastatina può ridurre tale parametro, il controllo del quale è quindi raccomandato¹².

Gemfibrozil. Il trattamento concomitante di rosuvastatina e gemfibrozil porta ad un aumento dell'88% della biodisponibilità della rosuvastatina con un aumento del 120% della concentrazione massima; tale interazione è minore di quella osservata con simvastatina e lovastatina e molto meno di quanto riportato con cerivastatina^{12,33}.

Ciclosporina. Durante il trattamento combinato rosuvastatina e ciclosporina si ha un aumento delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina di circa 7 volte rispetto ai controlli; al contrario, la somministrazione di rosuvastatina non ha effetto sulle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina. Questa è un'interazione già ben documentata per altre statine quando associate ad agenti immunosoppressivi³. Il meccanismo che sta alla base di questa interazione può essere dovuto ad un'inibizione del trasporto a livello dell'epatocita¹².

Antiacidi. Per quanto riguarda gli antiacidi, l'associazione di rosuvastatina in soggetti in trattamento con sospensioni contenenti idrossido di alluminio o magnesio, comporta una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina del 50%. Questa interferenza può essere ridotta se l'antiacido viene somministrato 2 ore dopo la somministrazione di rosuvastatina¹².

Interferenze degli antiacidi con altre statine sono state riportate, comunque il significato clinico non è chiaro.

Conclusioni

La rosuvastatina si presenta come un nuovo agente ipolipidemizzante con proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche interessanti. La sua caratteristica più qualificante è l'alta efficacia che raggiunge negli studi dose-risposta, il 63% di riduzione della colesterolemia LDL, con un incremento di efficacia rispetto ad atorvastatina, la statina più efficace attualmente in uso, dell'8,4%. Interessante è anche l'osservazione che tale attività sulla colesterolemia LDL si accompagna ad un incremento della concentrazione del colesterolo HDL attorno al 9%. Il farmaco si è poi dimostrato in grado di ridurre in modo efficace i trigliceridi, le lipoproteine contenenti trigliceridi, il colesterolo non HDL e di migliorare il rapporto colesterolo non HDL/colesterolo HDL. La rosuvastatina è ben tollerata ed i risultati clinici attualmente disponibili indicano un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello delle statine attualmente in uso; inoltre si è dimostrata ben tollerata anche in associazione a fenofibrato e colestiramina ed ha un ridotto potenziale di interferenza con altri farmaci. La rosuvastatina può quindi rappresentare un nuovo, efficace strumento terapeutico a disposizione del medico per il raggiungimento, in un maggior numero di soggetti trattati, del target terapeutico suggerito dalle linee guida internazionali.

Riassunto

Lo sviluppo di nuovi inibitori dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi (statine), più attivi nel ridurre la colesterolemia e con un profilo di sicurezza confrontabile con quelli attualmente in uso, può ampliare il ventaglio di strumenti terapeutici a disposizione del medico per il controllo dell'aterosclerosi. La rosuvastatina presenta un promettente profilo farmacologico: alta affinità di legame per l'enzima, aumentata idrofilia, captazione e attività selettive a livello epatico, limitata biotrasformazione da parte del citocromo P450. Dal punto di vista clinico il farmaco è risultato in grado di ridurre il colesterolo LDL con un'efficacia fino al 63%, la più elevata della classe e con un profilo di sicurezza sovrapponibile alle altre statine. Il rischio di interazioni farmacologiche appare ridotto. La rosuvastatina è inoltre in grado di ridurre i trigliceridi, le lipoproteine ricche in trigliceridi, il colesterolo non HDL e di aumentare il colesterolo HDL. Tutte queste caratteristiche favoriscono il raggiungimento del target terapeutico nei soggetti trattati.

Parole chiave: Aterosclerosi; Colesterolo; Statine.

Bibliografia

1. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
2. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20: 303-28.
3. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84: 413-28.
4. Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 406-12.
5. Laufs U, Gertz K, Dirnagl U, Bohm M, Nickenig G, Endres M. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, up-regulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice. *Brain Res* 2002; 942: 23-30.
6. Werner N, Priller J, Laufs U, et al. Bone marrow-derived progenitor cells modulate vascular reendothelialization and neointimal formation. Effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1567-72.
7. Havekes L, Van Duyvenvoorde W, Maas A, et al. Rosuvastatin reduces atherosclerosis independently of its cholesterol-lowering effect in ApoE3*Leiden transgenic mice. (abstr) *Atheroscler Suppl* 2002; 3: 187.
8. Bellosta S, Monetti M, Canavesi M, et al. Rosuvastatin displays anti-atherosclerotic properties in apo E-deficient mice. (abstr) *The XIIIth International Symposium on Atherosclerosis*. Kyoto, 2003.
9. Susic D, Varagic J, Ahn J, Slama M, Frohlich ED. Beneficial pleiotropic vascular effects of rosuvastatin in two hypertensive models. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1091-7.
10. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atheroscler Suppl* 2003; 4: 9-14.
11. McCormick AD, McKillop D, Butters CJ, et al. ZD4522 - an HMG-CoA reductase inhibitor free of metabolically mediated drug interactions: metabolic studies in human in vitro systems. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 1055.
12. Schuster H. Rosuvastatin - a highly effective 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor: review of clinical trial data at 10-40 mg doses in dyslipidemic patients. *Cardiology* 2003; 99: 126-39.
13. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al, for the STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-60.
14. Rader DJ. Regulation of reverse cholesterol transport and clinical implications. *Am J Cardiol* 2003; 92: 42J-49J.
15. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
17. Blasetto J, Stein E, Brown WV, Chitra R, Raza A. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special populations. *Am J Cardiol* 2003; 91 (Suppl 5A): 3C-10C.
18. Hunninghake DB, Chitra RR, Simonson SG, Schneck DW. Rosuvastatin markedly improved the atherogenic profile in hypertriglyceridaemic patients. *Eur Heart J* 2001; 22 (Suppl): 270.
19. Stein E, Strutt KL, Miller E, Southworth H. Rosuvastatin (20, 40 and 80 mg) reduces LDL-C, raises HDL-C and achieves treatment goals more affectively than atorvastatin (20, 40 and 80 mg) in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atheroscler Suppl* 2001; 2: 90-1.
20. Marais D, Raal F, Stein E, et al. Effect of rosuvastatin on LDL-cholesterol, mevalonic acid and other lipid measurements in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. (abstr) *Atheroscler Suppl* 2002; 3: 159.
21. Durrington P, Hamann A, Tuomilehto J, Smith K, Kallend D. Rosuvastatin alone and in combination with fenofibrate in hyperlipidaemic patients with type 2 diabetes. (abstr) *Diabetologia* 2001; 44 (Suppl 1): A165.
22. Capuzzi DM, Morgan JM, Weiss R, Chitra RR, Cressman MD, Hutchinson HG. Effects of rosuvastatin alone and combined with extended-release niacin on apoB- and apoA-containing lipoproteins and triglycerides in atherogenic dyslipidemia. (abstr) *Atheroscler Suppl* 2002; 3: 82.
23. Ballantyne C, Miller E, Chitra R. Rosuvastatin alone produces similar lipids benefits compared with rosuvastatin plus cholestyramine in patients with primary hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract* 2002; 124 (Suppl): 13.
24. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1413-9.
25. Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026-33.
26. Brewer HB. Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003; 92: 23K-29K.
27. Shepherd J, Hunninghake DB, Barter P, McKenney JM, Hutchinson HG. Guidelines for lowering lipids to reduce coronary artery disease risk: a comparison of rosuvastatin with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin for achieving lipid-lowering goals. *Am J Cardiol* 2003; 91: 11C-17C.
28. Shepherd J, Hunninghake DB, Harris S, Hutchinson H, Pears J. A review of the safety profile of rosuvastatin in an international phase II/III clinical trial programme. *Int J Clin Pract* 2002; 124 (Suppl): 15.
29. Brack DM. A general assessment of the safety of HMG-CoA reductase inhibitors (statins). *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 34-41.
30. Olsson AG, Istad H, Lurila O, et al, for the Rosuvastatin Investigators Group. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia. *Am Heart J* 2002; 144: 1044-51.
31. Martin PD, Kemp J, Dane AL, Warwick MJ, Schneck DW. No effect of rosuvastatin on the pharmacokinetics of digoxin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 1352-7.
32. Martin PD, Dane AL, Schneck DW, Warwick MJ. An open-label, randomised, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2003; 25: 459-71.
33. Backman JT, Kyrklund C, Kivisto K, Wang JS, Neuvonen PJ. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 122-9.