

# Studi clinici con rosuvastatina: efficacia e sicurezza d'uso

Carlo Schweiger

Divisione di Cardiologia Riabilitativa, Azienda Ospedaliera "G. Salvini", Passirana di Rho (MI)

Key words:  
Dyslipidemia;  
Prevention; Statins.

Cardiovascular diseases remain the leading cause of mortality and morbidity in the western countries.

Statins have greatly improved the treatment of dyslipidemias in primary and secondary prevention.

Rosuvastatin is a new statin with a high efficacy in reducing LDL cholesterol levels with a good safety profile. At present data about efficacy on mortality and morbidity of this statin are not available; but a very large program of clinical trials, named GALAXY, with over 20 000 subjects in 30 countries, is ongoing.

The high capacity of rosuvastatin of lowering LDL cholesterol at usual starting dose of 10 mg is a very interesting characteristic of this molecule, as it helps in reducing the need for dose titration in many patients. Rosuvastatin 10 mg reduces LDL cholesterol levels by 46.7-48.1% vs a reduction of 36.4% with atorvastatin 10 mg, 35.7% with simvastatin 20 mg, and 27.1% with pravastatin 20 mg.

Dose-ranging trials have documented that reductions of LDL cholesterol increase with higher doses of rosuvastatin. The STELLAR trial (with rosuvastatin in the range of 10-80 mg vs atorvastatin 10-80 mg, simvastatin 10-80 mg and pravastatin 10-40 mg in 2431 patients) demonstrated that the mean proportional reduction achieved with rosuvastatin at various doses was greater than the one obtained with comparators.

Rosuvastatin is also better than other statins in achieving the target level of LDL cholesterol recommended by the recent guidelines. The proportion of patients reaching the goal is 82% with 10 mg and it raises to 89% with 40 mg of rosuvastatin.

The proportion of subjects reaching LDL cholesterol levels < 100 mg with different doses of rosuvastatin is significantly higher ( $p < 0.002$ ) than the one obtained with atorvastatin at the same doses and simvastatin or pravastatin at the same or higher doses.

The safety data of rosuvastatin in the dose range of 10-40 mg are similar to the ones achieved by the other statins, therefore, considering the superior efficacy of rosuvastatin in reducing the LDL cholesterol levels, the risk-benefit profile of this new molecule seems very promising.

(Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 7): 33S-46S)

© 2003 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Carlo Schweiger

Divisione di Cardiologia

Riabilitativa

Azienda Ospedaliera

"G. Salvini"

Via Settembrini, 1

20017 Passirana

di Rho (MI)

E-mail: cschwe@tin.it

## Introduzione

**Dati epidemiologici.** Malgrado la riduzione dell'incidenza e prevalenza delle coronaropatie negli ultimi 30 anni in tutti i paesi industrializzati dell'occidente, la patologia cardiovascolare rimane la causa principale di mortalità e di invalidità.

Solo negli Stati Uniti si calcola che vivano 12 milioni di persone affette da coronaropatia, i costi conseguenti all'assistenza per malattia aterosclerotica si presumono tra 50 e 100 miliardi di dollari. Il progressivo invecchiamento della popolazione, il costante aumento del diabete e di alcuni fattori di rischio quali l'obesità e l'ipertensione aumenteranno ulteriormente l'incidenza, la prevalenza e il carico assistenziale ed economico legato alla patologia cardiovascolare, non solo nei paesi industrializzati ma anche nei paesi in via di sviluppo.

In Italia le malattie dell'apparato cardiovascolare sono la prima causa di morte nel complesso della popolazione e tra gli anziani, e la seconda tra gli adulti, subito dopo i tumori. Nel 1998, in base ai dati ISTAT, esse hanno causato 250 447 decessi (tasso standardizzato di 36.60/10 000 abitanti), seguite nell'ordine dai tumori, dalle malattie dell'apparato respiratorio, dalle cause violente o accidentali e dalle malattie dell'apparato digerente.

Continuando il trend degli ultimi decenni, nel periodo 1995-1998 si è assistito ad una diminuzione dei tassi di mortalità standardizzati per malattie cardiovascolari, sia negli uomini (da 47.7 a 44.7/10 000 abitanti) che nelle donne (da 32 a 30.5/10 000 abitanti). Questo trend è più evidente nella classe di età 60-79 anni, nella quale i tassi di mortalità standardizzati si sono ridotti del 12% nei maschi (da 116 a 102) e del 14% nelle femmine (da 61 a 52.5).

In rapporto all'invecchiamento della popolazione aumenta invece il numero assoluto di decessi per malattie cardiovascolari (+8989 casi, pari a +3.7%). Dunque, a fronte di una positiva tendenza alla riduzione della mortalità cardiovascolare relativa (-13.98% di morti/10 000 abitanti), nell'arco di tempo considerato il numero assoluto di decessi non si è ridotto, ma anzi è aumentato mediamente di 1100 casi/anno.

Per valutare meglio il *total cardiovascular burden* sono fondamentali i dati di prevalenza: per quanto riguarda l'infarto del miocardio, nei maschi la prevalenza è dell'1.6% nella fascia di età 34-74 anni e del 4.0% nella fascia di età 65-74 anni, mentre nelle donne la prevalenza è dello 0.4 e 1.2%, rispettivamente. Per quanto riguarda l'angina pectoris, nei maschi la prevalenza è del 3.4% tra 34 e 74 anni e del 6.6% tra 65 e 74 anni, mentre nelle donne è del 4.0 e 6.8%, rispettivamente. La prevalenza dell'ictus nei maschi è dell'1.1% tra 34 e 74 anni e del 2.7% tra 65 e 74 anni, mentre nelle donne è dello 0.8 e 2.1%, rispettivamente. Se si aggiungono i dati di prevalenza dello scompenso cardiaco conseguente a cardiopatia ischemica, si comprende come la popolazione italiana affetta da patologia conseguente ad aterosclerosi assommi ad alcuni milioni.

Per quanto concerne il carico assistenziale, in termini di categorie diagnostiche maggiori, la maggior quota di diagnosi di dimissione dai reparti di assistenza per acuti nell'anno 2000 è riferita alle malattie dell'apparato cardiocircolatorio (13.6%).

Per quanto riguarda la malattia coronarica, nel 1998 si sono verificati 88 773 ricoveri per infarto acuto del miocardio (ICD9 410) e 79 236 per angina pectoris.

**Ruolo delle statine.** Un'efficace terapia farmacologica ipolipemizzante, quando la correzione degli stili di vita non risulti sufficiente, può prevenire lo sviluppo di coronaropatia e ridurre significativamente l'incidenza di eventi coronarici e cerebrovascolari.

L'avvento delle statine ha rivoluzionato la terapia farmacologica delle dislipidemie: numerosi trial clinici in prevenzione primaria e secondaria<sup>1-5</sup>, nel soggetto ad alto rischio<sup>6</sup>, nel paziente anziano<sup>7</sup>, nel diabetico<sup>8</sup>, nell'iperteso<sup>9</sup> e nelle sindromi coronariche acute<sup>10</sup> hanno documentato efficacia e sicurezza di questa classe farmacologica.

Malgrado ciò numerosi pazienti in trattamento con questi farmaci non raggiungono di fatto il target terapeutico individuato dalle varie linee guida<sup>11-15</sup> e variabile in rapporto alle varie tipologie di pazienti<sup>16-18</sup>. Le cause di questo gap tra target previsto dalle linee guida e target concretamente raggiunto nel "mondo reale" deriva probabilmente da numerosi fattori, quali ad esempio una terapia incongrua per dosaggio e continuità di somministrazione, una spesso ingiustificata paura di effetti collaterali, una inadeguata compliance da parte dei pazienti, ma anche dall'obiettivo difficoltà nel riuscire ad abbassare il colesterolo totale e LDL ai livelli consigliati dalle linee guida.

In questo contesto la disponibilità di una nuova statina caratterizzata da elevata efficacia e minima tossicità, che consenta di ottenere i risultati previsti senza una faticosa ricerca della dose ottimale e con scarsi rischi connessi alla contemporanea somministrazione di altri farmaci, può risultare di rilevante utilità clinica.

#### **Caratteristiche di una statina ideale<sup>19</sup>.**

- Elevata efficacia in prevenzione primaria e secondaria
- Buon profilo di sicurezza
  - Epatotossicità
  - Rabdomiolisi
- Proprietà farmacologiche desiderabili
  - Potente inibizione della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi
  - Selettività di uptake nel fegato
  - Farmacocinetica prevedibile
  - Minimo potenziale di interazione farmacologica
- Capacità di correggere un ampio spettro di anomalie lipidiche
  - Elevato colesterolo totale e LDL
  - Basso colesterolo HDL
  - Elevati trigliceridi
  - Elevata apolipoproteina B (Apo B)
  - Bassa apolipoproteina A-I (Apo A-I)
  - Elevata lipoproteina(a)
- Facilità di impiego
  - Ridotta necessità di terapia combinata
  - Minor impegno di *dose titration*
  - Efficacia in un'ampia gamma di pazienti e di alterati profili lipidici
- Effetti pleiotropici
  - Antitrombotici
  - Antinfiammatori
  - Immunologici.

**La rosuvastatina.** La rosuvastatina sembrerebbe rispondere positivamente alla maggior parte di questi requisiti, per la sua efficacia nel correggere simultaneamente le diverse alterazioni del profilo lipidico, per la sua efficacia di riduzione del colesterolo LDL anche alle dosi più basse e quindi senza necessità di ulteriori adeguamenti, per i minimi rischi di interferenza con altri farmaci abitualmente utilizzati in associazione alle statine (ciò dipende da un insignificante metabolismo attraverso il citocromo P450).

Naturalmente, come per ogni nuovo farmaco di recente introduzione, mancano ancora dati riguardanti l'outcome clinico, che richiedono trial della durata di svariati anni.

Per quanto riguarda gli endpoint clinici (mortalità, morbilità, riospedalizzazioni) è in corso un ampio programma di ricerca (GALAXY) coinvolgente oltre 20 000 soggetti in tutto il mondo. A questo programma partecipa anche la comunità scientifica italiana con il GISSI-HF (Heart Failure), che testa, in uno studio coinvolgente l'intera rete nazionale delle cardiologie, l'efficacia

della rosuvastatina in un contesto nuovo e originale come quello dello scompenso cardiaco.

Pur in carenza di risultati su endpoint clinici *hard*, i risultati sino ad oggi disponibili su efficacia e sicurezza d'uso sono talmente solidi che la rosuvastatina è stata già ammessa alla commercializzazione in numerosi paesi, a cominciare dagli Stati Uniti, dove la Food and Drug Administration ne ha autorizzato l'impiego dal 12 agosto 2003. La prima autorizzazione in Europa è avvenuta il 6 novembre 2002 in Olanda e in data 7 marzo 2003 si è conclusa favorevolmente la procedura comunitaria di mutuo riconoscimento.

**Proprietà farmacologiche.** Questo argomento viene sviluppato più in dettaglio in un altro articolo di questo numero monografico, a cui si rimanda per gli approfondimenti; in questa rassegna sugli studi clinici è tuttavia importante sottolineare le caratteristiche farmacologiche di più rilevante interesse per il clinico.

In sintesi esse possono essere così riassunte:

- maggiore capacità di inibizione dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi rispetto alle altre statine;
- idrofilia e selettività di uptake da parte del fegato e di azione a livello delle cellule epatiche;
- minimo metabolismo attraverso il citocromo P450 e in particolare nessun metabolismo attraverso l'isoenzima 3A4, con conseguente minimizzazione dei rischi di interazione con i più comuni farmaci co-somministrati. L'elenco comprende eritromicina, antifungini, fenofibrato, digossina, antipertensivi, antidiabetici e terapia ormonale sostitutiva;
- nessuna differenza di efficacia in rapporto al sesso, all'età, all'assunzione di cibo e all'orario di somministrazione (mattino, sera).

### Gli studi clinici di efficacia sui parametri lipidici

La presentazione dei risultati seguirà una logica non cronologica né di analisi dei singoli studi sino ad ora eseguiti, ma una logica di identificazione di specifici problemi, assumendo i dati dall'ampio database oggi disponibile e quindi analizzando i dati in funzione dello specifico problema che si analizza.

**L'effetto della rosuvastatina alla dose iniziale.** La valutazione dell'efficacia della rosuvastatina alla dose iniziale e il confronto con le altre statine alla dose abitualmente utilizzata per iniziare il trattamento, appare di interesse clinico, perché queste sono le dosi abitualmente utilizzate nella pratica e perché spesso il clinico non procede ad un aggiustamento della dose dopo l'inizio della terapia per consentire al paziente il raggiungimento dei livelli target di colesterolo previsti dalle linee guida<sup>12</sup>.

È stato rilevato che l'entità di riduzione del colesterolo LDL ottenuta con la dose iniziale può essere un

importante indice di performance nella pratica clinica, perché possono essere necessari minori incrementi di dosaggio per raggiungere il target raccomandato e perché i livelli raggiunti con la dose iniziale sono predittivi della capacità di mantenere nel tempo il risultato<sup>20</sup>. Queste osservazioni assumono ancor più rilievo alla luce del fatto che uno studio condotto su 367 pazienti seguiti in un ambulatorio di cardiologia preventiva documenta come le statine nella pratica clinica ottengano delle riduzioni del colesterolo LDL significativamente inferiori a quelle attese in base ai risultati dei trial<sup>21</sup>. Gli autori dello studio ritengono che questo fenomeno sia legato ad una ridotta compliance dei pazienti.

Sono stati effettuati cinque diversi trial randomizzati in doppio cieco, e progettati a priori per l'analisi in pool dei risultati dopo 12 settimane di trattamento<sup>22</sup>.

Dopo 6 settimane di pre-trattamento con la dieta step-1 del National Cholesterol Education Program (NCEP), uomini e donne ipercolesterolemici, di età  $\geq 18$  anni, sono stati randomizzati in tre trial al trattamento con 5 o 10 mg di rosuvastatina o 10 mg di atorvastatina e in due trial sempre a 5 o 10 mg di rosuvastatina vs simvastatina 20 mg o pravastatina 20 mg. Tre dei cinque studi sono stati condotti negli Stati Uniti e Canada e due in Europa.

Per essere eleggibili alla randomizzazione i pazienti dovevano avere un colesterolo LDL  $\geq 160$  e  $< 250$  mg/dl a due misurazioni consecutive, dopo il periodo di dieta di 6 settimane.

Per evitare il rischio di bias di selezione i confronti in pool sono stati fatti solo tra pazienti arruolati nei trial che prevedevano il medesimo trattamento di confronto: rosuvastatina vs atorvastatina in tre studi e rosuvastatina vs simvastatina e pravastatina in due studi. Viceversa l'analisi non comparativa e l'analisi per sottogruppi specificati (età, sesso femminile, terapia ormonale sostitutiva, diabete e ipertensione) include i dati riguardanti la rosuvastatina di tutti i cinque studi.

### Risultati. Confronto tra rosuvastatina e atorvastatina.

Sono stati arruolati 1182 soggetti: 394 in terapia con rosuvastatina 5 mg, 392 con rosuvastatina 10 mg e 396 con atorvastatina 10 mg; l'analisi è stata condotta su 1172 soggetti per cui erano disponibili i dati completi. La tabella I mostra come i tre gruppi fossero ben equilibrati per caratteristiche demografiche e antropometriche. Complessivamente circa un terzo era di età  $\geq 65$  anni e un quarto aveva un indice di massa corporea  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>.

Naturalmente anche tutti i componenti del profilo lipidico erano paragonabili tra i tre gruppi.

La tabella II mostra appunto i valori medi basali di colesterolo totale, LDL, HDL, non HDL, trigliceridi, Apo B e Apo A-I e la loro variazione percentuale dopo 12 settimane.

La riduzione percentuale del colesterolo LDL, considerato il parametro di laboratorio più importante di efficacia della terapia con statine, è risultata pari a 41.9% con rosuvastatina 5 mg, pari a 46.7% con rosuvastatina 10 mg e pari a 36.4% con atorvastatina 10 mg.

**Tabella I.** Caratteristiche demografiche dei pazienti alla randomizzazione in studi aggregati su rosuvastatina vs atorvastatina.

	Rosuvastatina 5 mg (n=394)	Rosuvastatina 10 mg (n=392)	Atorvastatina 10 mg (n=396)
Età (anni)	59 ± 11	59 ± 10	59 ± 12
Range	28-84	24-88	23-86
≥ 65	139 (35%)	133 (34%)	
Sesso			
Maschi	205 (52%)	221 (56%)	211 (53%)
Femmine	189 (48%)	171 (44%)	185 (47%)
Peso (kg)	80 ± 15	81 ± 15	81 ± 15
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 4	28 ± 4	28 ± 5
> 30	102 (26%)	91 (23%)	107 (27%)
Etnia (%)			
Caucasica	93	93	91
Afro-americana	5	3	5
Altre	2	4	4

IMC = indice di massa corporea. Da Blasetto et al.<sup>22</sup>, modificata.

**Tabella II.** Valori medi e variazione percentuale con il metodo del quadrato minimo, dal basale a 12 settimane con rosuvastatina 5 o 10 mg e atorvastatina 10 mg.

	Rosuvastatina 5 mg (n=390)		Rosuvastatina 10 mg (n=389)		Atorvastatina 10 mg (n=393)	
	Basale (mg/dl)	Variazione (%)	Basale (mg/dl)	Variazione (%)	Basale (mg/dl)	Variazione (%)
Colesterolo LDL	188	-41.9 ± 0.7*	185	-46.7 ± 0.7*	187	-36.4 ± 0.7
Colesterolo totale	275	-29.6 ± 0.5*	271	-33.0 ± 0.5*	274	-26.7 ± 0.5
Colesterolo HDL	51.1	8.2 ± 0.6**	50.8	8.9 ± 0.6*	50.4	5.5 ± 0.6
Trigliceridi	179	-16.4 ± 1.3	176	-19.2 ± 1.3	181	-17.6 ± 1.3
Colesterolo non HDL	224	-38.2 ± 0.6*	221	-42.6 ± 0.6*	223	-33.9 ± 0.6
Apolipoproteina B	179	-32.7 ± 0.6*	175	-36.5 ± 0.6*	179	-29.0 ± 0.6
Apolipoproteina A-I	151	6.0 ± 0.6 <sup>§</sup>	149	7.3 ± 0.6*	149	4.1 ± 0.6

Il colesterolo non HDL è un parametro relativamente nuovo introdotto dal terzo panel del NCEP ed è considerato un obiettivo secondario di efficacia nei soggetti con trigliceridi > 200 mg/dl. Il colesterolo non HDL si ottiene semplicemente sottraendo il colesterolo HDL al colesterolo totale e rappresenta la componente aterogena delle lipoproteine. I suoi valori target sono di 30 mg/dl superiori a quelli previsti per il colesterolo LDL: ad esempio se il target del colesterolo LDL è 100 mg/dl, quello del colesterolo non HDL è di 130 mg/dl. \* p < 0.001; \*\* p < 0.01; § p < 0.05 vs atorvastatina. Da Blasetto et al.<sup>22</sup>, modificata.

La differenza tra i due gruppi con rosuvastatina e quello con atorvastatina è risultata altamente significativa (p < 0.001).

In sintesi si rileva che, salvo per i trigliceridi che hanno avuto decrementi simili, i due dosaggi di rosuvastatina hanno prodotto in media riduzioni dei parametri negativi (colesterolo totale, LDL, non HDL e Apo B) e incrementi dei parametri positivi (colesterolo HDL e Apo A-I) con differenze statisticamente significative rispetto all'atorvastatina alla dose di 10 mg.

La figura 1 mostra graficamente i medesimi risultati per quanto riguarda il colesterolo LDL e ne illustra l'andamento nel tempo. La maggior parte dell'effetto si ottiene già a 2 settimane, raggiunge il massimo dopo 6 settimane per poi stabilizzarsi.

Confronto tra rosuvastatina, simvastatina e pravastatina. Sono stati arruolati 979 soggetti: 243 con rosuvastatina 5 mg, 231 con rosuvastatina 10 mg, 250 con

simvastatina 20 mg e 255 con pravastatina 20 mg; l'analisi è stata condotta su 967 soggetti per cui erano disponibili i dati completi.

Le caratteristiche demografiche e antropometriche dei quattro gruppi sono riportate nella tabella III; anche in questo caso esse sono ben equilibrate nei diversi gruppi di randomizzazione, con la sola eccezione dei soggetti di età ≥ 65 anni, che sono più numerosi nei gruppi simvastatina e pravastatina, malgrado l'età media sia simile.

La tabella IV documenta come i valori basali dei diversi parametri lipidici fossero comparabili tra i diversi gruppi di trattamento, ed anche in questo caso mostra come la riduzione percentuale del colesterolo LDL ottenuta dalla rosuvastatina 5 e 10 mg sia significativamente superiore rispetto a quella dei competitori (colesterolo LDL -40.6 e -48.1% rispettivamente con 5 e 10 mg di rosuvastatina vs -35.7% con simvastatina 20 mg e -27.1% con pravastatina 20 mg; p < 0.001).

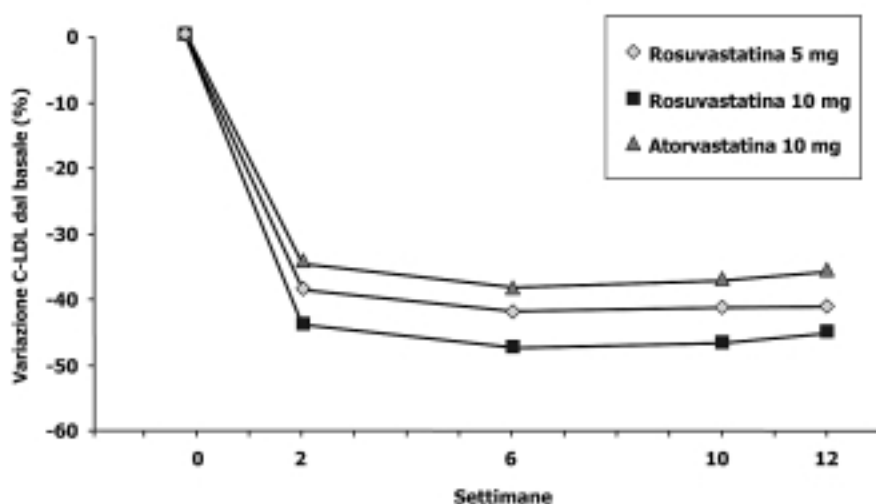


Figura 1. Variazione percentuale dal basale del colesterolo LDL (C-LDL) nell'arco di 12 settimane in pazienti trattati con rosuvastatina o atorvastatina. Da Blasetto et al.<sup>22</sup>, modificata.

Tabella III. Caratteristiche demografiche dei pazienti alla randomizzazione in studi aggregati su rosuvastatina vs simvastatina e pravastatina.

	Rosuvastatina 5 mg (n=243)	Rosuvastatina 10 mg (n=231)	Simvastatina 20 mg (n=250)	Pravastatina 20 mg (n=255)
Età (anni)	57 ± 11	59 ± 10	59 ± 12	59 ± 11
Range	28-79	28-84	19-86	20-82
≥ 65	66 (27%)	75 (32.5%)	87 (35%)	97 (38%)
Sesso				
Maschi	110 (45%)	92 (40%)	109 (44%)	113 (44%)
Femmine	113 (55%)	139 (60%)	141 (56%)	142 (56%)
Peso (kg)	78 ± 16	78 ± 16	76 ± 15	76 ± 14
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28 ± 5	29 ± 6	28 ± 5	27 ± 4
> 30	65 (27%)	66 (29%)	56 (22%)	59 (23%)
Etnia (%)				
Caucasica	90	92	93	92
Afro-americana	6	3	4	4
Altre	4	5	3	4

IMC = indice di massa corporea. Da Blasetto et al.<sup>22</sup>, modificata.

Tabella IV. Valori medi e variazione percentuale con il metodo del quadrato minimo, dal basale a 12 settimane con rosuvastatina 5 o 10 mg, simvastatina 20 mg o pravastatina 20 mg.

	Rosuvastatina 5 mg (n=240)		Rosuvastatina 10 mg (n=226)		Simvastatina 20 mg (n=249)		Pravastatina 20 mg (n=252)	
	Basale (mg/dl)	Variazione (%)	Basale (mg/dl)	Variazione (%)	Basale (mg/dl)	Variazione (%)	Basale (mg/dl)	Variazione (%)
Colesterolo LDL	189	-40.6 ± 0.9*	187	-48.1 ± 0.9*	188	-35.7 ± 0.9	189	-27.1 ± 0.9
Colesterolo totale	275	-29.1 ± 0.7*	272	-34.0 ± 0.7*	274	-25.1 ± 0.6	275	-19.2 ± 0.6
Colesterolo HDL	51	6.9 ± 0.8	51	9.1 ± 0.8**	53	6.2 ± 0.8	52	6.2 ± 0.8
Trigliceridi	181	-14.9 ± 1.8	170	-20.2 ± 1.9§	166	-12.2 ± 1.8	169	-12.4 ± 1.8
Colesterolo non HDL	225	-37.0 ± 0.8*	221	-44.0 ± 0.8*	221	-32.5 ± 0.8	222	-25.0 ± 0.8
Apolipoproteina B	181	-32.3 ± 0.8*	176	-37.9 ± 0.8*	177	-28.0 ± 0.8	177	-20.6 ± 0.8
Apolipoproteina A-I	151	5.4 ± 0.8	154	5.3 ± 0.9	155	4.8 ± 0.8	154	4.2 ± 0.8

\* p < 0.001 vs simvastatina e pravastatina; \*\* p < 0.05 vs simvastatina e pravastatina; § p < 0.01 vs simvastatina e pravastatina. Da Blasetto et al.<sup>22</sup>, modificata.

Entrambi i dosaggi di rosuvastatina hanno ridotto in misura significativamente maggiore rispetto alle statine di confronto anche il colesterolo totale, il colesterolo non HDL e la lipoproteina Apo B; inoltre la riduzione di trigliceridi e l'incremento del colesterolo HDL sono stati significativamente maggiori per la dose di 10 mg di rosuvastatina rispetto ad entrambi i competitori. Differenze non significative si sono rilevate per la lipoproteina Apo A-I (per tutte le dosi) e per i trigliceridi (per la dose di 5 mg).

Anche in questo caso, come mostra la figura 2, la maggior parte dall'effetto nel ridurre il colesterolo LDL si è verificata nelle prime 2 settimane, le differenze tra i diversi trattamenti manifestatesi in questo primo periodo si sono poi sostanzialmente mantenute nel tempo, sino a 12 settimane, con un andamento pressoché parallelo delle curve.

**Rosuvastatina alla dose iniziale in specifici sottogruppi.** In questa sottoanalisi gli effetti della rosuvastatina non vengono confrontati con quelli dei comparatori ma analizzati di per sé in specifici sottogruppi di pazienti. L'analisi si basa su 1245 soggetti (630 alla dose di 5 mg e 615 alla dose di 10 mg). Complessivamente il colesterolo LDL si è ridotto in media del 41.4% con 5 mg e del 47.2% con 10 mg.

Limitando l'analisi alla dose di 10 mg, che è quella di più ampio impiego come dose iniziale, si nota che gli effetti sui vari parametri del profilo lipidico nei soggetti di età  $\geq 65$  anni, nelle donne in generale e nelle donne in menopausa non si discostano da quelli della popolazione in generale, anche se la riduzione percentuale del colesterolo LDL appare leggermente superiore (50.6% negli anziani, 49.6% nelle donne e 50.6% nelle donne in menopausa).

Un profilo di efficacia del tutto simile è stato rilevato negli ipertesi (pressione arteriosa  $\geq 140/90$  mmHg o terapia antipertensiva in atto) e nei soggetti con aterosclerosi documentata, diabete di tipo 2 od obesità (indice di massa corporea  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>).

Ulteriori analisi sono state effettuate dividendo i soggetti in rapporto al valore di trigliceridi (inferiore o superiore a 200 mg/dl) e di colesterolo HDL (inferiore o superiore a 40 mg/dl).

I risultati di questi sottogruppi sono riportati nelle figure 3 e 4, dove sono anche illustrati i valori basali dei vari parametri.

Nei soggetti con ipertrigliceridemia (valore medio 255 mg/dl) il calo del colesterolo LDL è stato analogo a quello dei normotrigliceridemicici, mentre più marcata è risultata la riduzione percentuale dei trigliceridi stessi (-28.8 vs -15.7%) e maggiore l'incremento del colesterolo HDL (+12.9 vs +7.3%).

Nei soggetti con basso colesterolo HDL (valore medio 36 mg/dl), rispetto a quelli con valore normale (valore medio 54 mg/dl) si è ottenuto un maggior incremento del colesterolo HDL stesso (+11.7 vs +8.5%) e una maggior riduzione dei trigliceridi (-23.6 vs -18.8%).

Considerando che l'associazione tra elevati trigliceridi e basso colesterolo HDL configura un profilo lipidico con un rischio aumentato, questa sottoanalisi documenta una maggior efficacia proprio in questo sottogruppo di soggetti, indipendentemente dall'effetto sul colesterolo LDL.

**Conclusioni.** In base all'osservazione secondo cui ogni raddoppio della dose di statine produce un ulteriore riduzione del colesterolo LDL variabile tra il 5 e il 7%<sup>23</sup>, le differenze osservate in questi studi tra la rosuvastatina 10 mg e le statine di confronto indicano che sarebbe necessario raddoppiare la dose delle altre statine per raggiungere i medesimi effetti della rosuvastatina sul colesterolo LDL; ciò può assumere un rilevante significato clinico. A ciò si può aggiungere che la rosuvastatina alla dose iniziale esercita un complessivo "rimodellamento" favorevole dell'intero profilo lipidico con significativa riduzione dei trigliceridi e non marginali incrementi del colesterolo HDL. Un basso HDL è un fattore di rischio indipendente e dati epidemiologici e cli-

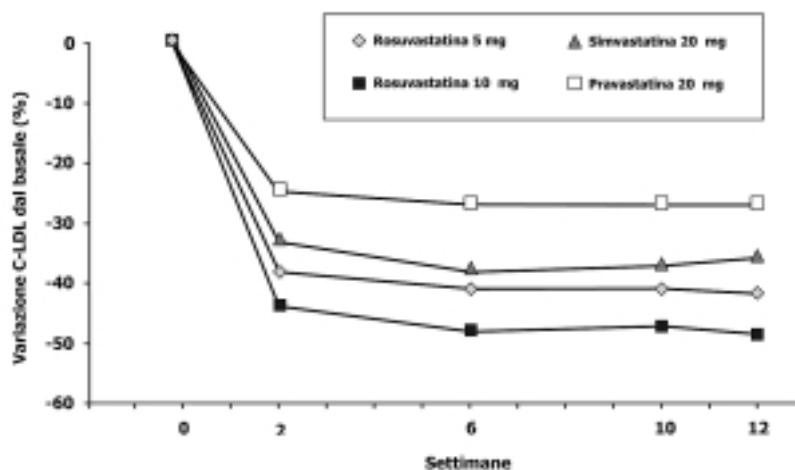
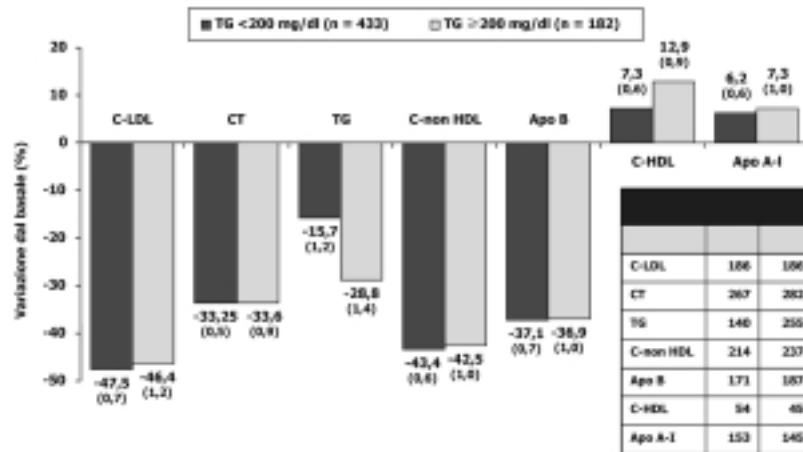
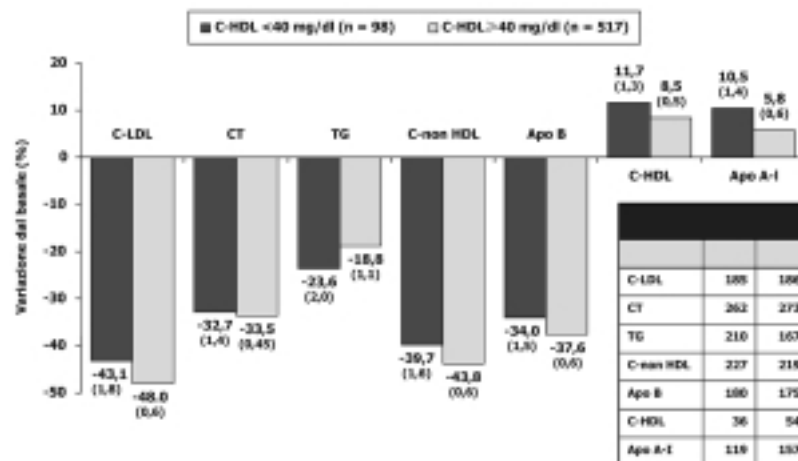


Figura 2. Variazione percentuale dal basale del colesterolo LDL (C-LDL) nell'arco di 12 settimane in pazienti trattati con rosuvastatina, simvastatina o pravastatina. Da Blasetto et al.<sup>22</sup>, modificata.



**Figura 3.** Effetto della rosuvastatina 10 mg sulle variazioni medie percentuali (errore standard) dal basale nei valori lipidici a 12 settimane in rapporto ai livelli basali di trigliceridi (TG) < 200 o ≥ 200 mg/dl. I valori medi basali dei lipidi sono illustrati nel riquadro. Apo = apolipoproteina; C-HDL = colesterolo HDL; C-LDL = colesterolo LDL; CT = colesterolo totale. Da Blasetto et al.<sup>22</sup>, modificata.



**Figura 4.** Effetto della rosuvastatina 10 mg sulle variazioni medie percentuali (errore standard) dal basale nei valori lipidici a 12 settimane in rapporto ai livelli basali di colesterolo HDL (C-HDL) < 40 o ≥ 40 mg/dl. I valori medi basali dei lipidi sono illustrati nel riquadro. Apo = apolipoproteina; C-LDL = colesterolo LDL; CT = colesterolo totale; TG = trigliceridi. Da Blasetto et al.<sup>22</sup>, modificata.

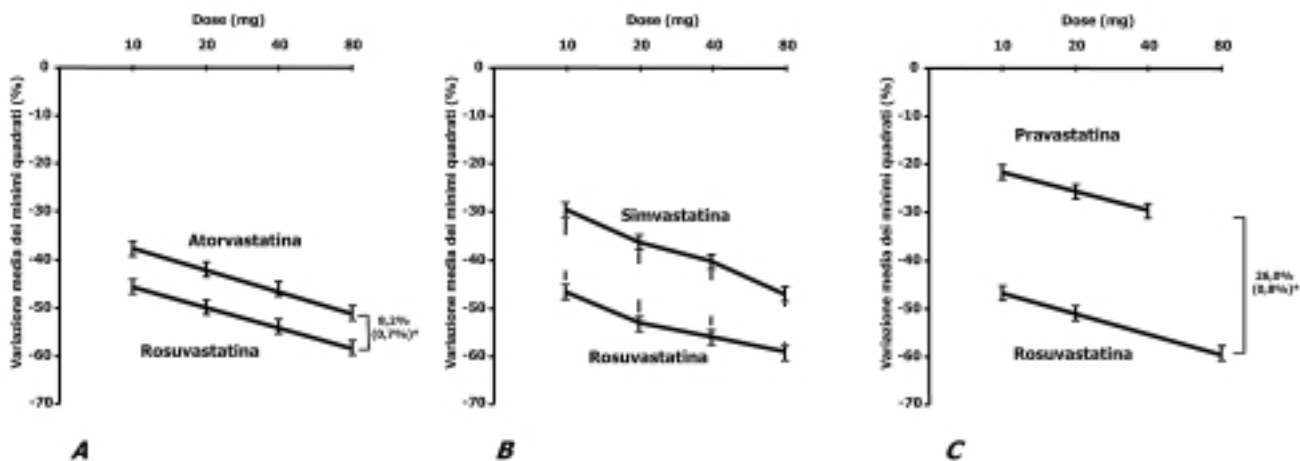
nici indicano che ogni incremento di 1 mg/dl può associarsi ad una riduzione del 2-3% del rischio di coronaropatia<sup>24</sup>. Quindi incrementi medi attorno ai 3 mg/dl in coloro che hanno un basso colesterolo HDL (come quelli documentati da questi studi) potrebbero avere un significativo impatto clinico.

Tuttavia l'elemento più importante di riflessione riguarda il fatto che tali risultati sono stati ottenuti con una dose iniziale di rosuvastatina; ciò potrebbe contribuire a facilitare l'approccio clinico e rendere estremamente semplificata la gestione della terapia ipolipemizzante nel "mondo reale".

**L'effetto della rosuvastatina a vari dosaggi.** I primi studi di *dose ranging* condotti su un ristretto numero di soggetti dislipidemici hanno documentato<sup>25</sup> una marcata riduzione del colesterolo LDL dose-dipendente: -52% con 10 mg; -55% con 20 mg e -63% con 40 mg in 6 settimane.

Lo studio STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin)<sup>26</sup> ha valutato l'effetto e la tollerabilità di diverse dosi di rosuvastatina (10-20-40-80 mg) in confronto ad atorvastatina (10-20-40-80 mg), simvastatina (10-20-40-80 mg) e pravastatina (10-20-40 mg) somministrate per 6 settimane. Lo studio è stato condotto su 2431 soggetti divisi in 15 gruppi di circa 160-170 pazienti ciascuno (un gruppo per ogni dose e tipo di statina utilizzato), con un colesterolo LDL basale tra 160 e 250 mg/dl e con trigliceridi < 400 mg/dl.

In estrema sintesi i risultati sono illustrati dalla figura 5, da cui si evince che la differenza media nella riduzione percentuale media del colesterolo LDL ai vari dosaggi tra rosuvastatina e atorvastatina è pari a 8.2% e tra rosuvastatina e pravastatina è pari a 26%; nel confronto tra i vari dosaggi di atorvastatina e simvastatina le curve non decorrono parallele ma le differenze ai va-



**Figura 5.** Variazione percentuale media (errore standard) dei minimi quadrati nel colesterolo LDL dal basale a 6 settimane, e differenze medie tra l'intervallo delle dosi dall'analisi di covarianza (vs atorvastatina e pravastatina) e analisi di varianza (vs simvastatina) per rosuvastatina vs atorvastatina (intervallo di confidenza 95% da 6.8 a 9.7%) (A), rosuvastatina vs simvastatina (B) e rosuvastatina vs pravastatina (intervallo di confidenza 95% da 24.4 a 27.5%) (C). \*  $p < 0.001$  (non è stato possibile calcolare la differenza tra gli intervalli di dose per rosuvastatina vs simvastatina poiché le curve non erano parallele). Da Jones et al.<sup>26</sup>, modificata.

ri dosaggi equivalenti variano tra 17.5 e 12.3% e sono costantemente significative.

Per quanto riguarda gli incrementi di colesterolo HDL essi sono stati da +7.7 a 9.6% per la rosuvastatina rispetto a un range tra +5.2 e 6.8% per la simvastatina, tra +3.2 e 5.6% per la pravastatina, tra +2.1 e +5.7% per l'atorvastatina.

Per quanto riguarda la sicurezza dei trattamenti essi sono stati generalmente ben tollerati.

I più comuni eventi avversi sono stati dolore, faringite, mialgia e cefalea rispettivamente nel 6, 5, 4 e 3% sul totale dei trattati. Il più elevato numero (> 5%) di pazienti che hanno riferito mialgia si è rilevato nei gruppi con rosuvastatina 80 mg (7.3%), atorvastatina 20 mg (6.4%), simvastatina 80 mg (5.4%) e pravastatina 20 mg (5.4%). Il numero più basso (< 2%) di soggetti con mialgia è stato rilevato nei gruppi trattati con rosuvastatina 40 mg e simvastatina 40 mg.

Non si è osservato nessun caso di incrementi di creatinfosfochinasi > 10 volte il limite normale associato a sintomi muscolari, ma 3 pazienti (1 in rosuvastatina 80 mg e 2 in simvastatina 10 mg) hanno mostrato un incremento clinicamente rilevante di creatinfosfochinasi (> 10 volte il limite normale) in assenza di sintomi muscolari.

Un altro studio di *dose ranging* e di confronto con atorvastatina è stato condotto su 374 pazienti dislipidemicici ma senza segni di vasculopatia aterosclerotica in atto ed esenti da ipertensione non controllata<sup>27</sup>. Per 6 settimane sono state somministrate rosuvastatina alla dose di 5, 10, 20, 40 e 80 mg e atorvastatina a 10, 20, 40 e 80 mg. I nove gruppi trattati con una dose specifica di farmaco erano costituiti in media da circa 40 pazienti per un totale di 209 con rosuvastatina e 165 con atorvastatina.

La riduzione percentuale del colesterolo LDL vs la dose è stata di tipo log-lineare per entrambi i farmaci

con un range tra -46.6 e -61.9% per la rosuvastatina tra 10 e 80 mg rispetto a un range tra -38.2 e -53.5% per l'atorvastatina tra 10 e 80 mg. La curva dose-risposta per la rosuvastatina ha ottenuto un maggior decremento del colesterolo LDL dell'8.4% rispetto all'atorvastatina ad ogni dato dosaggio ( $p < 0.001$ ). In modo simile si è osservato un maggior decremento con la rosuvastatina nell'ambito del *dose ranging* sperimentato pari a -4.9% per il colesterolo totale, -7.0% per il colesterolo non HDL, -6.3% per la lipoproteina B ( $p < 0.001$  per tutti i parametri).

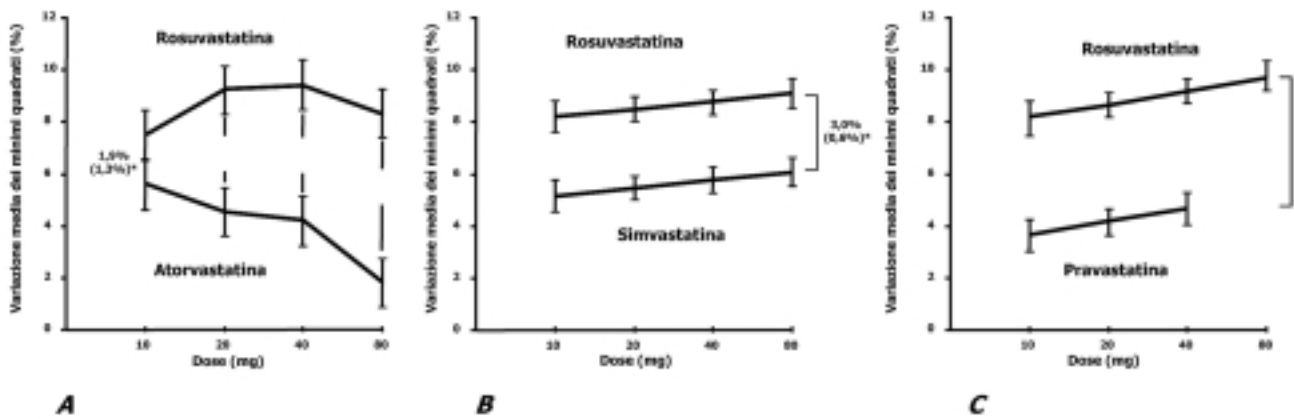
Poiché le curve dose-risposta per il colesterolo HDL, la lipoproteina A-I ed i trigliceridi, non sono state log-lineari e non hanno avuto un andamento parallelo tra i due farmaci, le variazioni percentuali rispetto al basale sono state confrontate ad ogni dose. Per quanto riguarda il colesterolo HDL l'incremento percentuale è risultato significativamente maggiore per la rosuvastatina a 40 e 80 mg e per la lipoproteina A-I a 80 mg. In riferimento ai trigliceridi si è evidenziata una maggiore riduzione, statisticamente significativa, alla dose di 80 mg.

Complessivamente quindi la rosuvastatina ai diversi dosaggi ha evidenziato un effetto di "normalizzazione" dell'intero profilo lipidico nei suoi vari parametri superiore a quello dell'atorvastatina.

La figura 6 rappresenta graficamente quanto sopra esposto.

**La rosuvastatina ed i livelli target previsti dalle linee guida.** Tanto il NCEP Adult Treatment Panel (ATP) III<sup>16</sup> quanto le linee guida della Second Joint Task Force of European Societies<sup>17</sup> (queste ultime recentemente aggiornate<sup>18</sup>) enfatizzano come elemento cruciale il raggiungimento di determinati livelli dei parametri lipidici, con particolare riferimento al colesterolo





**Figura 6.** Variazione percentuale media (errore standard) dei minimi quadrati nel colesterolo HDL dal basale a 6 settimane tra l'intervallo delle dosi, e differenze medie dall'analisi di varianza (vs atorvastatina) o covarianza (vs simvastatina e pravastatina) per rosuvastatina vs atorvastatina per dosi equivalenti (A) (non è stato possibile calcolare la differenza tra gli intervalli di dose per rosuvastatina vs atorvastatina poiché le curve non erano parallele), rosuvastatina vs simvastatina (B) e rosuvastatina vs pravastatina (C). \*  $p < 0.001$ . Da Jones et al.<sup>26</sup>, modificata.

lo LDL, variabili in funzione del rischio cardiovascolare globale.

Numerosi studi osservazionali<sup>11-15</sup> hanno documentato che nella pratica clinica tali livelli sono raggiunti da una insufficiente percentuale di soggetti, per molteplici motivi, tra cui tuttavia emergono con particolare rilievo la non compliance dei pazienti, ma anche la mancata *dose titration* da parte del medico dopo aver iniziato la terapia. Il gap tra obiettivo raccomandato e obiettivo realmente raggiunto potrebbe essere ridotto dalla disponibilità di farmaci ipolipemizzanti più efficaci e con ridotta necessità di aggiustamento della dose iniziale una volta che la terapia è stata instaurata.

È quindi di un certo interesse verificare in che misura la rosuvastatina riesca a portare ai livelli target i soggetti in funzione del loro complessivo profilo di rischio e della dose utilizzata.

I dati derivanti dai vari trial sono stati quindi riabilitati per ottenere questa verifica<sup>28</sup>.

L'analisi di 615 pazienti, con valore basale di colesterolo LDL di 186 mg/dl, in trattamento per 12 settimane con rosuvastatina 10 mg ha documentato che complessivamente l'80% ha raggiunto il livello target previsto dal NCEP ATP III e l'81% il target previsto dalle linee guida europee.

Poiché il livello target è variabile in funzione del rischio globale è interessante valutare quale sia stata la percentuale di successo in funzione del diverso livello target:

- 264 soggetti erano ad alto rischio con un livello target di 100 mg/dl (e 115 per le linee guida europee); di essi hanno raggiunto il target previsto dal NCEP il 61% e quello previsto dalle linee guida europee l'80% (questa differenza è attualmente di fatto superata perché le più recenti linee guida europee prevedono un livello target di 100 mg/dl);
- 134 avevano un rischio intermedio per il NCEP con un target di 130 mg/dl, di essi hanno raggiunto l'obiettivo l'89%;

- 217 avevano un rischio basso con target di 160 mg/dl; di essi hanno raggiunto l'obiettivo il 97%.

Risulta evidente che è sufficiente la dose iniziale di 10 mg per raggiungere il risultato in quasi tutti i soggetti a basso e medio rischio, mentre con questa dose ancora il 40% non raggiunge il target previsto nei soggetti ad alto rischio.

Utilizzando i dati derivati dallo studio di *dose ranging* (STELLAR)<sup>26,29</sup> si è potuto verificare quale sia la percentuale di raggiungimento del target fra tutti i pazienti, incrementando le dosi di rosuvastatina: essa, in tale studio passa dall'82% con 10 mg all'89% con 40 mg.

Come prevedibile dai dati sopra esposti, il confronto con le altre statine più comunemente usate documenta come la rosuvastatina raggiunga il target in una percentuale di casi sempre più elevata e come la differenza rispetto a dosi analoghe di pravastatina, simvastatina e atorvastatina sia statisticamente significativa.

Le figure 7 e 8 illustrano analiticamente questi risultati. Nella figura 7 sono riportate le percentuali di pazienti che, indipendentemente dal livello di rischio cardiovascolare globale al momento dell'arruolamento, hanno raggiunto livelli di colesterolo LDL < 100 mg/dl (livelli quindi nettamente inferiori a quanto previsto dalle linee guida per i soggetti a basso e medio rischio) con le diverse dosi di rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina e pravastatina, somministrate per 6 settimane. Tale percentuale passa dall'1% per la pravastatina 10 mg all'80% per la rosuvastatina 40 mg. La proporzione di soggetti che raggiungono il livello target di colesterolo LDL nei vari gruppi trattati con rosuvastatina è significativamente più elevata ( $p < 0.002$ ) rispetto ai gruppi trattati con dosi equivalenti di atorvastatina e con dosi equivalenti o superiori di simvastatina e pravastatina. L'unico confronto in cui la differenza, pur essendo a favore della rosuvastatina (80 vs 70%), non raggiunge la significatività è tra rosuvastatina 40 mg e atorvastatina 80 mg.

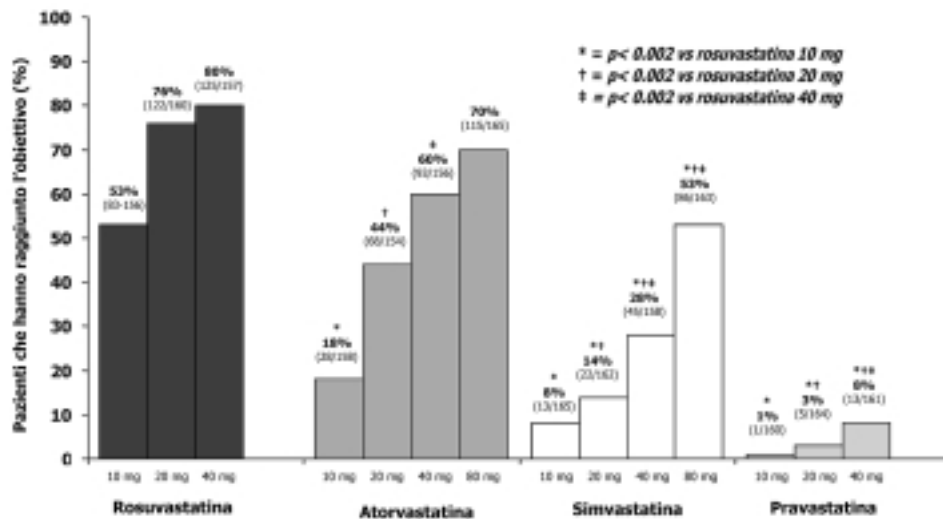


Figura 7. Percentuale dei soggetti dell'intera popolazione in studio che hanno raggiunto un livello di colesterolo LDL < 100 mg/dl a 6 settimane. Da McKenney et al.<sup>29</sup>, modificata.

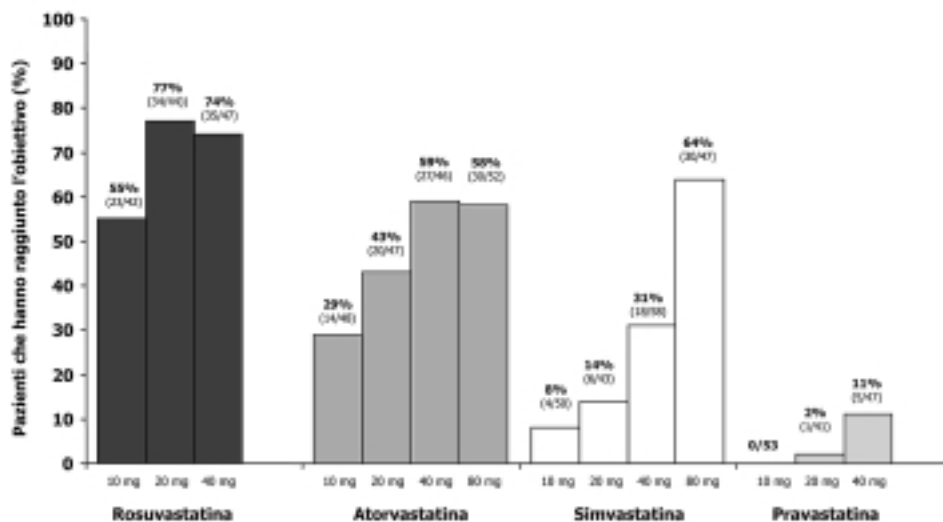


Figura 8. Percentuale dei soggetti ad alto rischio di coronaropatia in base alle linee guida del NCEP ATP III che hanno raggiunto l'obiettivo di colesterolo LDL < 100 mg/dl. Da McKenney et al.<sup>29</sup>, modificata.

In questo studio circa il 30% dei soggetti arruolati (665/2239) erano considerati ad alto rischio, in base ai criteri definiti dal NCEP ATP III. In questa sottopopolazione (Fig. 8) il raggiungimento dell'obiettivo è variato da 0% con pravastatina 10 mg a 77% con rosuvastatina 20 mg. Il confronto tra le diverse molecole ai diversi dosaggi in questo sottogruppo ad alto rischio, ha mostrato un andamento sovrapponibile a quello evidenziato dell'intera popolazione in studio.

### Sicurezza e tollerabilità della rosuvastatina

Quando una nuova molecola viene ammessa alla prescrizione dagli organi regolatori è fondamentale per il clinico disporre di dati certi non solo sulla sua efficacia ma anche sulla sua sicurezza.

Globalmente le statine, al di là della loro efficacia, devono essere considerate una classe di farmaci ben tollerata e con scarsa incidenza di eventi avversi.

In coerenza con il loro meccanismo d'azione e con gli effetti sul metabolismo lipidico la valutazione di sicurezza delle statine si è principalmente focalizzata sul fegato e sui muscoli periferici<sup>30,31</sup>.

La mialgia, abitualmente dose-dipendente, è un effetto collaterale relativamente frequente, verificandosi in circa il 5-7% dei pazienti trattati. Tuttavia il rischio di miopatia (mialgia associata ad incrementi di creatin-chinasi > 10 volte il limite superiore del normale) è basso (circa 1/1000 pazienti trattati), è dose-dipendente ed è aumentato quando vengono co-somministrati farmaci che utilizzano la medesima via metabolica.

Parimenti il rischio di tossicità epatica, documentato da un incremento delle transaminasi epatiche, è rela-

tivamente basso, verificandosi nell'1-2% dei soggetti trattati.

I dati riguardanti il profilo di sicurezza della rosuvastatina, come risultano da un'analisi eseguita nell'aprile 2003, sono derivati da 12 569 pazienti, per un totale di 14 231 anni-paziente di trattamento con dosi sino ad 80 mg<sup>32</sup>.

Nei trial controllati a dose fissa la rosuvastatina da 10 a 40 mg risulta ben tollerata ed ha un'incidenza di effetti avversi sovrapponibile a quella dell'atorvastatina 10-80 mg, simvastatina 10-80 mg e pravastatina 10-40 mg. Gli eventi avversi che hanno portato alla sospensione del trattamento si sono verificati nel 2.9% con rosuvastatina 10-40 mg (su 3074 soggetti), nel 3.2% con atorvastatina (su 2899 soggetti), nel 2.5% con simvastatina (su 1457 soggetti) e nel 2.5% con pravastatina (su 1278 soggetti); nessun caso di decesso è stato attribuito alla rosuvastatina.

Nel programma di studi clinici della rosuvastatina alla dose da 10 a 40 mg la miopatia (definita come associazione di sintomi muscolari e incremento delle creatinichinasi > 10 volte il limite superiore del normale) attribuibile alla rosuvastatina ha avuto un'incidenza < 0.03%. Non si sono verificati casi di rhabdomiolisi.

Per quanto riguarda la dose di 80 mg (per cui non è stata chiesta la registrazione) l'incidenza di miopatia, in base al database dell'industria produttrice, è stata dell'1%. Su un totale di 12 569 soggetti trattati con rosuvastatina si sono verificati 5 casi di rhabdomiolisi (0.04%), ma nessuno di questi si è verificato nei soggetti in trattamento con dosi da 10 a 40 mg.

Un incremento significativo dell'alanina aminotransferasi (definito come livello > 3 volte il limite superiore del normale a due misurazioni consecutive) si è verificato nello 0.2% dei pazienti in trattamento con rosuvastatina sino a 80 mg (su 8190 soggetti).

Il rilievo di proteinuria è stato < 1% con dosi da 10 a 20 mg e < 1.5% con dosi di 40 mg. La proteinuria è risultata transitoria e di origine tubulare e non ha dato

luogo ad un deterioramento della funzione renale. Questo dato è confermato dal fatto che i livelli medi di creatinina sono rimasti stabili o sono diminuiti nei soggetti in trattamento con dosi da 10 a 40 mg, anche in caso di trattamento prolungato sino a 96 settimane e in soggetti con insufficienza renale lieve-moderata in base ai valori di clearance della creatinina.

Questi dati di buona tollerabilità e sicurezza sono confermati anche negli studi in cui la rosuvastatina è stata somministrata in trial di durata di 52 settimane<sup>33,34</sup>.

**Il profilo rischio-beneficio.** Da quanto illustrato in precedenza l'efficacia complessiva della rosuvastatina alla dose di 10-40 mg nell'abbassare i livelli di colesterolo LDL e nel raggiungere il target previsto dalle linee guida, appare superiore a quella delle altre statine utilizzate abitualmente in clinica. Oltre a ciò si può rilevare che la rosuvastatina esercita un effetto benefico su numerosi altri parametri del profilo lipidico (diminuzione di colesterolo totale, colesterolo non HDL, trigliceridi, Apo B e incremento di colesterolo HDL e Apo A-I) con conseguente miglioramento complessivo del profilo aterogenico. Ciò si verifica in numerosi sottogruppi di pazienti che appaiono a rischio aumentato; anziani > 65 anni, diabetici, donne in menopausa, ipertesi ed obesi.

D'altro canto il profilo di sicurezza della rosuvastatina, per quanto concerne i più comuni e temibili effetti collaterali sui muscoli periferici e sul fegato, appare del tutto sovrapponibile a quello delle altre statine.

Ne consegue che il rapporto rischio/beneficio risulta particolarmente favorevole per la rosuvastatina.

Le figure 9 e 10 illustrano rispettivamente l'incidenza di elevazione delle creatinichinasi a livelli > 10 volte il limite superiore del normale e delle alanina aminotransferasi a livelli > 3 volte il limite superiore del normale, in rapporto alla riduzione percentuale di colesterolo LDL indotta dalle diverse statine ai vari dosaggi.

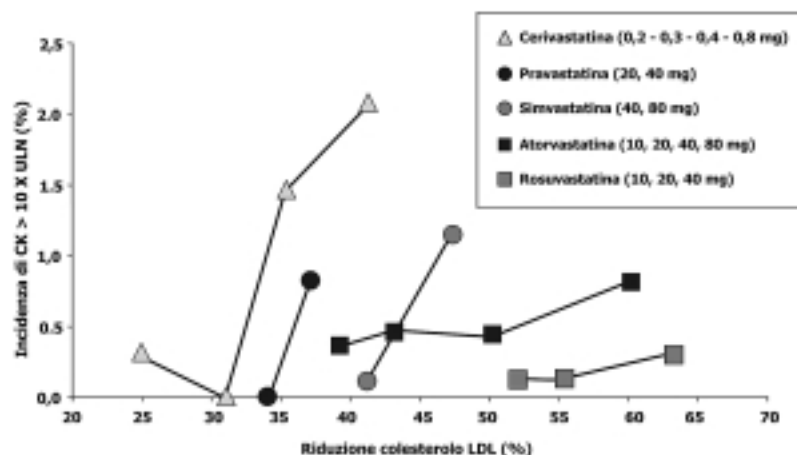


Figura 9. Riduzioni percentuali del colesterolo LDL vs incrementi di creatinichinasi (CK) > 10 volte il limite superiore del normale (ULN) per diverse dosi di cerivastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina e rosuvastatina. Da Brewer<sup>32</sup>, modificata.

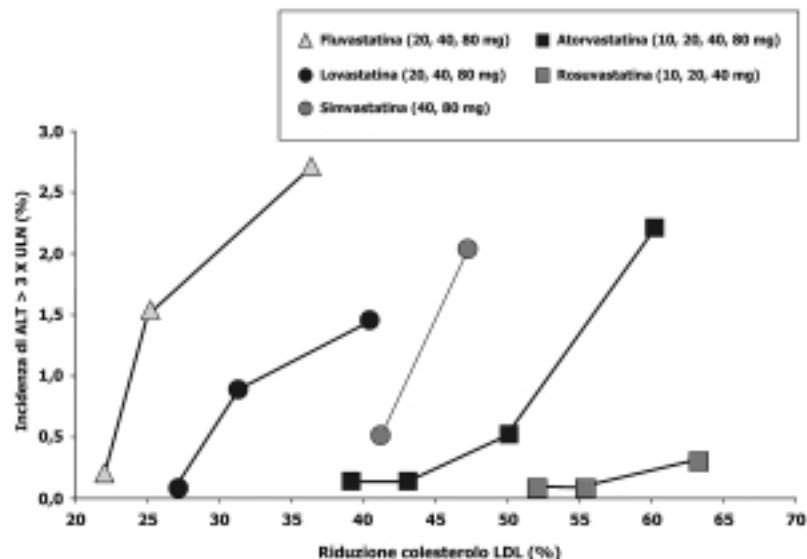


Figura 10. Riduzioni percentuali del colesterolo LDL vs incrementi di alanina aminotransferasi (ALT) > 3 volte il limite superiore del normale (ULN) per diverse dosi di fluvastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina e rosuvastatina. Da Brewer<sup>32</sup>, modificata.

Questo tipo di valutazione suggerisce che a riduzioni più marcate di colesterolo LDL, ottenute aumentando le dosi delle varie statine, corrisponde un incremento dell'incidenza di valori patologici di creatininasemia e alanina aminotransferasi. Ciò si verifica per tutte le statine valutate. Tuttavia per la rosuvastatina l'incidenza rimane bassa in generale e mostra solo modesti incrementi con l'aumento del dosaggio, pur in presenza di marcati decrementi di colesterolo LDL.

Questi dati sembrano indicare un profilo di rischio-beneficio particolarmente favorevole nel range di dosaggio utilizzato.

Essi sono il presupposto essenziale all'esecuzione di ulteriori studi clinici su vasta scala per verificare l'efficacia della rosuvastatina su endpoint di mortalità e morbilità: tale programma di ricerca (GALAXY) è in fase avanzata di attuazione e prevede il coinvolgimento di oltre 20 000 pazienti in 30 paesi diversi.

## Riassunto

Le cardiovasculopatie, malgrado una riduzione degli indici standardizzati di mortalità verificatasi negli ultimi decenni, rimangono la più frequente causa di morte e disabilità nei paesi occidentali industrializzati.

L'introduzione delle statine ha rivoluzionato la terapia delle dislipidemie ed ha contribuito significativamente a ridurre mortalità e morbilità tanto in prevenzione primaria, quanto in prevenzione secondaria.

La rosuvastatina è una nuova molecola della classe delle statine, che presenta una superiore efficacia nell'abbassare il colesterolo LDL e che agisce favorevolmente anche su numerosi altri parametri lipidici. Non sono sino ad ora disponibili trial clinici controllati con endpoint di mortalità e morbilità, ma molto ricco è il

database sulla sua efficacia nel correggere i profili lipidici alterati e sulla sua sicurezza d'uso.

La sua capacità di ridurre drasticamente i livelli di colesterolo LDL anche alla dose iniziale di 10 mg è particolarmente interessante perché potenzialmente consente, in un discreto numero di pazienti, di non dover effettuare un successivo adeguamento della dose. La rosuvastatina 10 mg ha ridotto il colesterolo LDL del 46.7% rispetto al 36.4% ottenuto con dosi analoghe di atorvastatina. Il confronto di 10 mg di rosuvastatina con 20 mg di simvastatina e 20 mg di pravastatina ha documentato rispettivamente le seguenti riduzioni percentuali: 48.1, 35.7 e 27.1%. Le differenze tra rosuvastatina e comparatori sono tutte statisticamente significative.

Studi di *dose ranging* documentano come l'efficacia aumenti con l'aumentare delle dosi, e il confronto tra dosi crescenti di rosuvastatina vs dosi analoghe o superiori di atorvastatina, simvastatina e pravastatina, eseguito su 2431 soggetti dislipidemici (studio STELLAR) documenta che complessivamente la rosuvastatina riduce il colesterolo LDL in misura superiore ai comparatori.

La rosuvastatina ai vari dosaggi ottiene inoltre il raggiungimento dei livelli target di colesterolo LDL, previsti dalle linee guida, in una percentuale più elevata rispetto alle altre statine. Per la rosuvastatina essa è dell'82% alla dose di 10 mg e sale all'89% con la dose di 40 mg.

La proporzione di soggetti che raggiungono il livello di colesterolo LDL < 100 mg con le varie dosi di rosuvastatina è significativamente più elevata ( $p < 0.002$ ) rispetto a quella ottenuta nei soggetti trattati con dosi equivalenti di atorvastatina e con dosi equivalenti o superiori di simvastatina e pravastatina.

A fronte di questa efficacia sui parametri lipidici, la sicurezza d'uso della rosuvastatina alla dose di 10-40

mg appare confrontabile con quello delle altre statine, configurando in tal modo un profilo di rischio-beneficio particolarmente favorevole.

I dati di efficacia sul profilo lipidico e di sicurezza d'uso sono il presupposto essenziale per lo sviluppo di studi clinici controllati con endpoint di morbilità e mortalità; è in atto un programma di questo tipo che coinvolge oltre 20 000 pazienti in 30 stati diversi.

*Parole chiave:* Dislipidemia; Prevenzione; Statine.

## Bibliografia

- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
- Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of the AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, for the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al, for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
- Fonarow GC, French WJ, Parsons LS, Sun H, Malmgren JA. Use of lipid-lowering medications at discharge in patients with acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction 3. *Circulation* 2001; 103: 38-44.
- Pearson TA, Laurora L, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459-67.
- Pearson TA, Peters TD, Feury D, et al. The American College of Cardiology Evaluation of Preventive Therapeutics (ACCEPT) study: attainment of goals for comprehensive risk reduction in patients with coronary disease in the US. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 22: 186A.
- EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001; 357: 955-1001.
- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-72.
- 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.
- 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.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al, for the Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Executive summary. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
- Hanefeld M. Clinical rationale for rosuvastatin, a potent new HGM-CoA reductase inhibitor. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 399-405.
- Andrews TC, Ballantyne CM, Hsia JA, Kramer JH. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am J Med* 2001; 111: 185-91.
- Frolkis JP, Pearce GL, Nambi V, Minor S, Sprecher DL. Statins do not meet expectations for lowering low-density lipoprotein cholesterol levels when used in clinical practice. *Am J Med* 2002; 113: 625-9.
- Blasetto JW, Stein EA, Brown WV, Chitra R, Raza A. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am J Cardiol* 2003; 91 (Suppl): 3C-10C.
- Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341: 498-511.
- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
- Olsson AG, Pears J, McKellar J, Mizan J, Raza A. Effects of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001; 88: 504-8.
- 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.

27. Schenck DW, Knopp RH, Ballantyne CM, McPherson R, Chitra RR, Simonson SG. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin across their dose ranges in patients with hypercholesterolemia and without active arterial disease. *Am J Cardiol* 2003; 91: 33-41.
28. 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 (Suppl): 11C-19C.
29. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA, et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 689-98.
30. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 553-64.
31. Black DM. A general assessment of the safety of HMG CoA reductase inhibitors (statins). *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 34-41.
32. Brewer HB. Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003; 92 (Suppl): 23K-29K.
33. Olsson AG, Istad H, Luurila 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.
34. Brown WV, Bays HE, Hassman DR, et al, for the Rosuvastatin Study Group. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomised, double-blind, 52-week trial. *Am Heart J* 2002; 144: 1036-43.