- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:15:40

I trial in corso e le prospettive future

Samuele Baldasseroni, Gianna Fabbri, Aldo Pietro Maggioni

Centro Studi ANMCO, Firenze

Key words:
Clinical trials; Rosuvastatin; Statins.

Rosuvastatin is a new statin with a great number of pharmacological benefits related to the capacity of modifying favorably the lipid profile but also for the selective binding with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, relative hydrophilic properties and selectivity for hepatic cells. Rosuvastatin demonstrated to be more efficacious in reducing LDL cholesterol levels than other statins and to be capable of increasing HDL cholesterol levels. It is well tolerated in a wide range of dosages maintaining its effectiveness. Many trials are ongoing with the aim to evaluate not only the efficacy of rosuvastatin in terms of surrogate endpoints but also in terms of cardiovascular morbidity and mortality. The usefulness of rosuvastatin will be evaluated also in selective patient populations affected by advanced renal disease or chronic heart failure. Two relevant research projects have been started recently, the GALAXY Programme, designed for evaluating the efficacy of rosuvastatin in atherosclerosis and ischemic heart disease and the GISSI-HF trial planned with the aim of testing the efficacy of this statin on morbidity and mortality in chronic heart failure and investigating the pharmacological effects on the pathophysiological mechanisms of heart failure.

(Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 7): 58S-64S)

© 2003 CEPI Srl

Per la corrispondenza:
Dr. Aldo Pietro Maggioni
Centro Studi ANMCO
Via La Marmora, 34
50121 Firenze
E-mail:
centro_studi@anmco.it

Introduzione

Negli ultimi anni l'introduzione delle statine nella pratica clinica ha modificato in modo rilevante l'approccio alla prevenzione delle malattie cardiovascolari. Le linee guida europee[1] e statunitensi[2] relative a questo argomento sono state modificate dopo la pubblicazione dei risultati dei grandi trial condotti con tali farmaci. Peraltro, nel corso degli anni e degli studi, è apparso sempre più evidente che l'efficacia di questi farmaci non è limitata solo al miglioramento del profilo lipidico, come la riduzione dei livelli di colesterolo LDL e, in minor misura, l'aumento di colesterolo HDL, ma anche all'azione che questi sono in grado di esercitare su fattori come quelli proinfiammatori, endoteliali ed immunologici che sono coinvolti nella patogenesi e nella progressione di diverse patologie. La rosuvastatina, statina di ultima generazione, ha già dimostrato di possedere la capacità di migliorare il profilo lipidico dei pazienti con ipercolesterolemia[3] con un'efficacia, a parità di dosaggio, maggiore rispetto alle altre statine[4], ma ha anche confermato di avere tutti gli effetti protettivi pleiotropici noti per le altre statine, emersi o da trial di piccole dimensioni o da sottoanalisi di grandi studi[5,6]. Sulla base di queste evidenze, due grandi programmi clinici, il GALAXY Programme e lo studio GISSI-HF, sono stati pianificati e iniziati. L'obiettivo del GALAXY Programme è di verificare l'effetto della rosuvastatina sia nel migliorare endpoint di tipo fisiopatologico, come i livelli di colesterolemia LDL o lo spessore dell'intima e della media delle grosse arterie, sia nel ridurre la mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti con aterosclerosi coronarica o a rischio di eventi cardiovascolari. Il GISSI-HF invece ha l'obiettivo di valutare il ruolo della somministrazione di rosuvastatina in pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico e trattati al meglio delle terapie ad oggi raccomandate.

GALAXY Programme

Il GALAXY Programme è probabilmente il più ampio programma di studi clinici mai disegnato per valutare l'efficacia di una statina – la rosuvastatina – nell'indurre una regressione o un rallentamento del processo aterosclerotico e una riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare. Questo ambizioso programma, composto da una serie di studi specifici, arruolerà più di 20 000 pazienti in 30 paesi di diversi continenti. Il programma si pone come obiettivo quello di fornire risposte, a tutt'oggi mancanti, sull'efficacia delle statine in alcuni settori della patologia cardiovascolare nei quali sono coinvolti meccanismi ancora non ben studiati. In particolare lo scopo del programma è di valutare la

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:15:40

capacità della rosuvastatina di ridurre la morbilità e mortalità cardiovascolare dovuta alla malattia aterosclerotica tenendo conto del ruolo preminente che l'infiammazione ha assunto nella genesi del processo aterosclerotico[7]. Le aree di interesse del GALAXY Programme, schematizzate nella figura 1, sono riassumibili essenzialmente in tre settori di ricerca: 1) la valutazione degli effetti della rosuvastatina sul profilo lipidico e sui fattori infiammatori dell'aterosclerosi, 2) l'effetto sulla composizione della placca aterosclerotica, 3) l'effetto sulla riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare. Per ciascuna di queste tre aree di ricerca sono stati pianificati diversi studi (Fig. 1), altri sono già in fase di stesura di protocollo e partiranno tra alcuni mesi.

Profilo lipidico aterogenico e fattori infiammatori. La stratificazione del rischio coronarico si effettua attraverso la valutazione di più fattori, concatenati tra loro, la cui presenza o assenza determina e quantifica la probabilità del paziente di sviluppare un evento cardiovascolare negli anni futuri; un profilo lipidico sfavorevole, la presenza di ipertensione arteriosa, obesità e intolleranza glicidica all'interno della sindrome metabolica, il diabete mellito conclamato, il fumo e la scarsa attività fisica, sono tutti fattori di rischio ai quali vanno aggiunti anche tutti quei fattori che, direttamente o indirettamente, indicano uno stato di infiammazione cronica. Un intervento farmacologico volto a modificare il rischio complessivo dovrebbe essere tanto più efficace quanto più capace di agire su più di uno dei fattori di rischio suddetti; i dati sulla rosuvastatina, già presenti in letteratura, consentono di poter considerare questa statina efficace, oltre che nel ridurre i livelli di colesterolo totale, anche nell'azione su altri parametri del profilo lipidico come i valori di LDL ossidate ed il rapporto HDL/LDL[8]. Il GALAXY Programme prevede diversi studi i cui obiettivi sono quelli di verificare l'efficacia della rosuvastatina nel modificare il rischio cardiovascolare e di chiarire i meccanismi attraverso i quali la molecola può agire sui fattori di rischio coronarico emergenti. Di seguito sono riportate, in breve, le caratteristiche fondamentali degli studi previsti in questa area di interesse:

• COMETS trial (COmparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome): studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, della durata di 12 settimane, disegnato per valutare l'efficacia del trattamento con 10 mg (titolabile fino a 20 mg) di rosuvastatina o 10 mg di atorvastatina (titolabile fino a 20 mg) vs lo stesso dosaggio di placebo in pazienti affetti da sindrome metabolica senza aterosclerosi o diabete mellito conclamato, con elevati valori di colesterolo LDL e con un rischio coronarico a 10 anni > 10%[9];

• DISCOVERY trial (DIrect Statin COmparison of LDL-C Values: an Evaluation of Rosuvastatin therapY): trial randomizzato, in aperto, della durata di 12 settimane, programmato per valutare l'efficacia della rosuvastatina in confronto con l'atorvastatina ed altre statine, nel raggiungere i valori di colesterolo LDL raccomandati dalla Consensus europea di prevenzione cardiovascolare e di modificare il profilo lipidico in soggetti con ipercolesterolemia primaria;

• LUNAR trial (Limiting UNdertreatment of lipids in ACS with Rosuvastatin): studio randomizzato, in aperto, anch'esso della durata di 12 settimane, nel quale vengono confrontati gli effetti della somministrazione di due diversi dosaggi di rosuvastatina (20 o 40 mg) con la somministrazione di 80 mg di atorvastatina in pazienti con cardiopatia ischemica. Gli endpoint dello studio sono costituiti dalle modifiche dei parametri lipidici e dalle modifiche dei parametri infiammatori;

• MERCURY I trial (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapY): studio randomizzato, in aperto, che confronterà, nell'arco di 16 settimane di trattamento, l'efficacia e la tollerabilità della rosuvastatina nei confronti di atorvastatina, pravastatina, simvastatina in pazienti ad alto rischio con ipercolesterolemia primaria. L'efficacia sarà misurata in termini di percentuale di pazienti che raggiungeranno un controllo adeguato della colesterolemia secondo le linee guida europee[10,11];

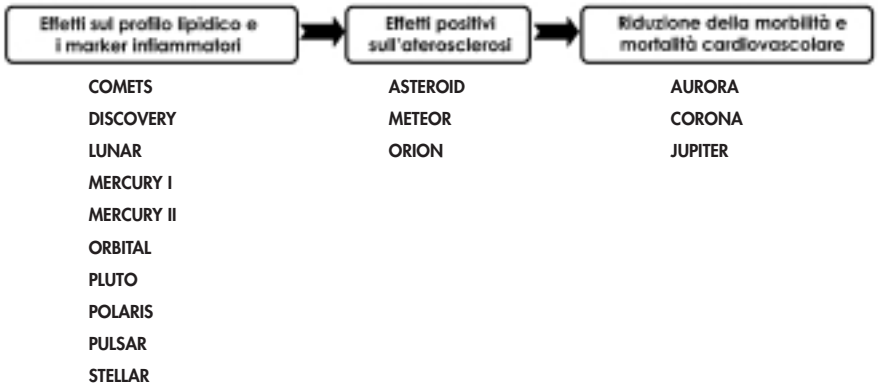

Figura 1. *GALAXY Programme.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:15:40

• MERCURY II trial (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapY): studio randomizzato, in aperto, che confronterà l'efficacia e la tollerabilità della rosuvastatina vs atorvastatina e simvastatina in pazienti ad alto rischio con ipercolesterolemia primaria. La durata dello studio è di 16 settimane e l'efficacia del trattamento sarà valutata sulla base della percentuale di pazienti con un adeguato controllo del colesterolo secondo il NCEP ATP III;
• ORBITAL trial (Open label primary care study: Rosuvastatin Based compliance Initiatives linked To Achievement of LDL goals): studio di durata leggermente superiore ai precedenti (24 settimane), randomizzato, in aperto, condotto con 10 mg di rosuvastatina che possono essere titolati fino a 20 mg alle 12 settimane sulla base dei livelli di colesterolo LDL. Lo scopo dello studio è valutare l'efficacia del solo trattamento farmacologico nei confronti dello stesso, abbinato ad iniziative volte a migliorare la compliance dei pazienti, al fine di raggiungere i livelli di colesterolo LDL raccomandati dalle linee guida europee. Sono inclusi nello studio soggetti con ipercolesterolemia primaria;
• PLUTO trial: studio condotto in bambini affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote. Lo studio al momento non ha ancora un protocollo definitivo che sarà, comunque, disponibile entro la fine dell'anno;
• POLARIS trial (Prospective Optimization of Lipids by Atorvastatin or Rosuvastatin Investigated in high risk Subjects): studio internazionale multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 26 settimane, volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità della rosuvastatina, somministrata alla dose di 40 mg, nei confronti di 80 mg di atorvastatina in soggetti con ipercolesterolemia e malattia coronarica o rischio coronarico equivalente. Lo studio, i cui risultati sono stati presentati al Congresso dell'American College of Cardiology del 2003, ha dimostrato che la rosuvastatina è in grado di ridurre i valori del colesterolo LDL in misura superiore alle riduzioni operate da altre statine (46-55 vs 37-51% di atorvastatina, 28-46% di simvastatina e 20-30% di pravastatina);
• PULSAR trial (Prospective study to evaluate the Utility of Low dose of the Statin Atorvastatin and Rosuvastatin): studio multicentrico, randomizzato, in aperto, della durata di 6 settimane, disegnato per misurare l'efficacia di 10 mg di rosuvastatina nei confronti di 20 mg di atorvastatina in soggetti con ipercolesterolemia e storia di cardiopatia ischemica o aterosclerosi o di rischio coronarico equivalente. L'efficacia sarà misurata in termini di incidenza di eventi cardiovascolari;
• STELLAR trial (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin): studio di 6 settimane randomizzato in aperto che ha confrontato l'efficacia, nel ridurre i livelli di colesterolo LDL, di dosi standardizzate (10-40 mg) di rosuvastatina vs dosi standardizzate equivalenti di atorvastatina (10-80 mg), pravastatina (10-40 mg) e simvastatina (10-80 mg) in soggetti con ipercolesterolemia primaria[12].

Studi sull'aterosclerosi. Recenti evidenze dimostrano che la rottura della placca aterosclerotica, che costituisce l'evento iniziale delle sindromi coronariche acute, è correlata alla particolare conformazione della placca stessa[13] ma anche che il grado di ispessimento intima-media carotideo, marker dell'iniziale aterosclerosi nel distretto dei vasi epiaortici, è associato all'aumento di mortalità per eventi sia cardio che cerebrovascolari[14]. Parte degli studi del GALAXY Programme sono stati programmati sulla base di queste evidenze allo scopo di valutare l'efficacia della rosuvastatina nel rallentare la progressione di quelle alterazioni che possono essere considerate specifiche della malattia aterosclerotica:
• ASTEROID trial (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound Derived coronary atheroma burden): studio, in aperto, disegnato per valutare gli effetti di 40 mg di rosuvastatina sulla regressione dell'ateroma coronarico in pazienti con coronaropatia aterosclerotica sottoposti ad angiografia coronarica. Lo studio, della durata di 2 anni, utilizzerà l'ultrasonografia intravascolare ed una valutazione quantitativa angiografica[15];
• METEOR trial (Measuring Effects on intima-media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin): studio, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. Saranno inclusi pazienti asintomatici, a basso rischio cardiovascolare, con ipercolesterolemia e presenza di aterosclerosi carotidea testimoniata dall'aumento dello spessore dell'intima e media carotidea. I pazienti saranno randomizzati ad assumere rosuvastatina 40 mg o placebo e la misurazione dello spessore intimale sarà ripetuta dopo 2 anni di trattamento[16];
• ORION trial (Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging ObservatioN): studio con caratteristiche simili al precedente, come durata e come tipologia di pazienti, ma nel quale la valutazione della progressione della placca aterosclerotica verrà effettuata tramite la metodica della risonanza magnetica oltre che della tecnica ultrasonografica. Saranno randomizzati al trattamento con rosuvastatina a basso dosaggio o ad alto dosaggio pazienti asintomatici, con ipercolesterolemia ed evidenza di aterosclerosi carotidea. La durata dello studio sarà di 2 anni[17].

Riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare. Gli studi che compongono questa terza parte del GALAXY Programme mirano a valutare gli effetti della terapia con rosuvastatina, non più su endpoint di tipo fisiopatologico ma su endpoint clinici più rilevanti quali la mortalità e la morbilità cardiovascolare, in specifiche aree di interesse, orfane di evidenze cliniche solide. In particolare saranno condotti studi sia nel campo della prevenzione primaria sia in settori, quali l'insufficienza renale o lo scompenso cardiaco, i cui pazienti sono stati sempre esclusi dai grandi trial condotti con farmaci della stessa categoria della rosuvastatina. In ambito di prevenzione primaria saranno studiati

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:15:40

pazienti con bassi livelli di colesterolo ma con indicatori di stato flogistico cronico, come la proteina C reattiva, alterati; in ambito di scompenso sarà indagato l'effetto del farmaco su pazienti con insufficienza cardiaca di origine ischemica. In tutti gli studi condotti con statine, su pazienti ischemici, e nei quali è stato dimostrato il beneficio del trattamento con questi farmaci, i pazienti con insufficienza cardiaca sono stati sempre esclusi.

• JUPITER trial (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Interventional Trial Evaluating Rosuvastatin): studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che si propone di indagare l'efficacia della somministrazione di 20 mg di rosuvastatina in 15 000 pazienti con livelli di colesterolo LDL nei limiti della norma (< 130 mg/dl) ma con livelli di proteina C reattiva elevati (> 2 mg/dl). L'endpoint primario è costituito dall'incidenza di eventi cardiovascolari;

• AURORA trial (A study evaluating the Use of Rosuvastatin in patients requiring Ongoing Renal dialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events): studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, che valuterà gli effetti del trattamento con 10 mg di rosuvastatina in termini di mortalità e di eventi cardiovascolari in 2700 pazienti in dialisi o con insufficienza renale cronica end-stage arruolati in 190 centri di 17 paesi[18];

• CORONA trial (COntrolled ROsuvastatin multiNAtional trial in heart failure): studio randomizzato, controllato in doppio cieco che si propone di valutare l'efficacia di 10 mg di rosuvastatina sulla mortalità e morbilità cardiovascolare di pazienti con insufficienza cardiaca sistolica sintomatica di origine ischemica (classe funzionale NYHA II-IV) in trattamento farmacologico ottimizzato. Lo studio, che inizierà a breve, prevede di arruolare 4950 pazienti.

Studio GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca)

Protocollo di studio (www.gissi.org). L'interpretazione fisiopatologica della sindrome dello scompenso cardiaco ha subito negli anni modifiche concettuali che hanno via via influenzato, in maniera rilevante, il tipo di approccio terapeutico. Dalla "teoria" della cosiddetta ipoperfusione renale da bassa gittata cardiaca che ha legato a sé l'utilizzo dei diuretici, si è passati ad un'ipotesi più cardiocentrica che ha focalizzato l'attenzione sull'alterazione della contrattilità miocardica con il conseguente utilizzo della digitale come cardine del trattamento. Si è giunti, infine, ad una concezione più ampia che ha collegato la periferia e il cuore in un sinergismo, bilanciato tra fattori protettivi e sfavorevoli, che risulta alterato nello scompenso e che è alla base dell'ipotesi "neurormonale" oggi comunemente accettata. Gli aspetti fondamentali di questo tipo di teoria fisiopatologica riguardano il coinvolgimento di due sistemi di importanza cruciale: il sistema renina-angiotensina-aldosterone ed il sistema adrenergico. Questa ipotesi ha trovato una solida conferma nell'efficacia dei farmaci oggi considerati essenziali per la terapia dello scompenso cardiaco, come gli ACE-inibitori, i sartanici, gli inibitori dell'aldosterone ed i betabloccanti. Tutti questi farmaci si sono, infatti, dimostrati efficaci nel migliorare l'outcome dei pazienti con scompenso, in ampi e numerosi trial[19]. La standardizzazione ed implementazione di queste terapie hanno reso possibile una significativa riduzione della mortalità per scompenso che rimane, comunque, elevata lasciando ancora notevole spazio al miglioramento del trattamento farmacologico di questa sindrome. In tal senso continuano, naturalmente, le ricerche focalizzate su quelli che potrebbero essere i meccanismi implicati nella progressione della malattia. Recentemente sono stati resi noti alcuni dati che sottolineano il ruolo che fattori proinfiammatori e fattori legati all'alterato metabolismo intermedio e nutrizionale possono giocare nella sindrome dello scompenso cardiaco. L'ipotesi metabolica dello scompenso nasce da alcune considerazioni basate su nuove evidenze fisiopatologiche: un'analisi *a posteriori* dello studio 4S, condotto su pazienti con cardiopatia ischemica ma dal quale erano esclusi i pazienti con scompenso cardiaco[20], ha mostrato che l'utilizzo delle statine previene l'insorgenza di insufficienza cardiaca in questa tipologia di pazienti. Studi recenti dimostrano che l'inibizione di 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi non solo riduce la sintesi di colesterolo, ma influenza anche quella di molecole coinvolte nella risposta infiammatoria come le citochine e chemochine che possono essere maggiormente espresse nello scompenso[21]. Le statine, infine, appaiono in grado di migliorare la funzione endoteliale che sembra coinvolta nell'insufficienza multiorgano e che risulta depressa nei pazienti con scompenso di qualsivoglia eziologia[22-24].

D'altra parte il profilo di sicurezza delle statine in una popolazione di pazienti ad alto rischio, come è quella dei pazienti scompensati, è del tutto ignoto, in particolare se si considera che, in questa condizione clinica, elevati livelli di colesterolo sembrano svolgere effetti protettivi e non di incremento del rischio.

Lo studio GISSI-HF nasce nell'ambito di queste nuove evidenze fisiopatologiche, con lo scopo di verificare se i pazienti con scompenso possono beneficiare della terapia con statine in termini di eventi clinici. Nella tradizione degli studi GISSI, anche il GISSI-HF sarà uno studio pragmatico su pazienti poco selezionati, con l'intento di avvicinarsi il più possibile alla realtà clinica quotidiana. Si tratta di un trial prospettico multicentrico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che prevede due randomizzazioni: R1 = acidi grassi polinsaturi n-3 o placebo e R2 = rosuvastatina o placebo (Fig. 2). Saranno inclusi nello studio 7000 pazienti nel braccio R1 e circa 4900 pazienti nel

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:15:40

braccio R2. I criteri di inclusione prevedono di arruolare pazienti con insufficienza cardiaca, diagnosticata in accordo con le linee guida europee, in classe funzionale NYHA II-IV, con qualsiasi livello di frazione di eiezione e qualsiasi eziologia, senza limiti di età. Saranno esclusi dalla randomizzazione al braccio R2, i pazienti con insufficienza renale, testimoniata dalla presenza di una creatinina serica > 2.5 mg/dl, quelli con livelli di transaminasi > 1.5 volte il limite di normalità e quelli con creatinchinasi superiore al limite di normalità.

Gli endpoint primari dello studio sono la mortalità totale e la combinazione di mortalità totale ed ospedalizzazioni per causa cardiovascolare. Gli endpoint secondari sono la mortalità cardiovascolare, la mortalità cardiovascolare o il ricovero per scompenso, la morte improvvisa, l'ospedalizzazione per qualsiasi causa, l'infarto miocardico, lo stroke. Essendo lo studio *event driven*, la durata del follow-up sarà legata al raggiungimento del numero di eventi previsto dal protocollo per garantire in modo statisticamente affidabile il rilievo di un'eventuale differenza significativa nei diversi bracci di trattamento.

Lo studio prevede anche alcune analisi per sottogruppi prespecificati che riguarderanno l'età (al di sopra o al di sotto della mediana), la funzione sistolica del ventricolo sinistro (frazione di eiezione > 40 o ≤ 40%), l'eziologia dello scompenso (ischemica vs non ischemica), la capacità funzionale (classe funzionale NYHA II vs III-IV), la presenza o meno di diabete, i livelli di colesterolo all'ingresso (al di sopra o al di sotto della mediana). L'endpoint delle analisi per sottogruppi è la combinazione mortalità totale ed ospedalizzazione per cause cardiovascolari.

Sono anche previsti alcuni sottoprogetti volti a speculare il meccanismo d'azione dei due trattamenti del trial (rosuvastatina e acidi grassi polinsaturi n-3) sul rimodellamento ventricolare, sui marker di infiammazione e su quelli bioumorali, sull'attività del sistema simpatico e sulle aritmie, sulla riserva cardiorespiratoria, sulla funzione cognitiva e sul carico assistenziale del paziente con scompenso.

Conclusioni

Nel contesto delle linee guida delle Autorità Regolatorie (FDA, EMEA in particolare) che prevedono di valutare le statine su endpoint di tipo fisiopatologico e non su eventi clinici rilevanti, la rosuvastatina ha ottenuto recentemente l'approvazione ad essere immessa sul mercato di importanti paesi come gli Stati Uniti, il Canada ed alcuni paesi della Comunità Economica Europea.

Il programma di ricerca GALAXY e lo studio GISSI-HF avranno il compito di completare le informazioni di tipo fisiopatologico relative agli effetti della rosuvastatina in diversi contesti clinici, ma soprattutto di iniziare a fornire evidenze sulle capacità di questo farmaco di modificare mortalità e morbidità cardiovascolare.

Riassunto

La rosuvastatina è una nuova molecola del gruppo delle statine che ha dimostrato di possedere, oltre all'efficacia nel migliorare il profilo lipidico, alcune pro-

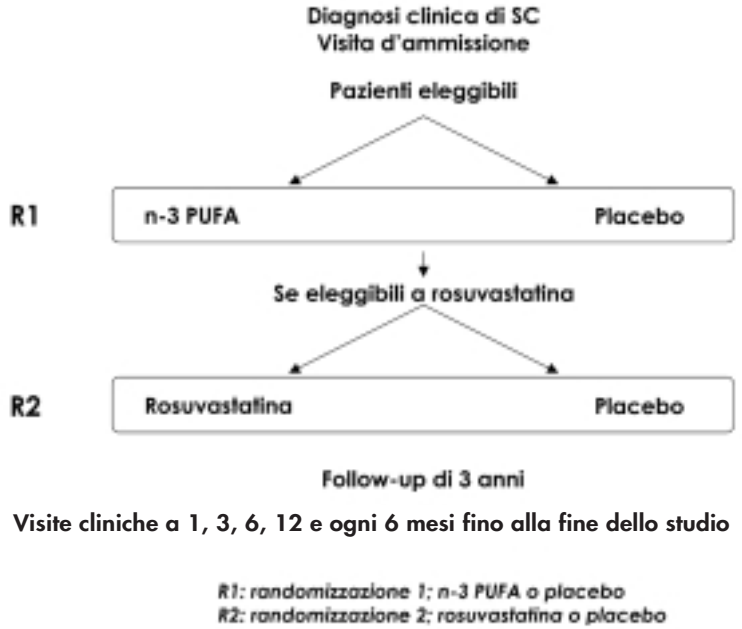

Figura 2. *Disegno dello studio GISSI-HF. PUFA = acidi grassi polinsaturi; SC = scompenso cardiaco.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:15:40

prietà specifiche, come la capacità di legame con la 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi, l'idrofilia relativa e la selettività epatica, che la caratterizzano rispetto alle altre statine. Inoltre, il metabolismo di questa statina avviene solo in quota minima attraverso il citocromo P450 ed essenzialmente attraverso l'enzima 2C9. Lo scarso coinvolgimento della subunità 3A4 rende ragione delle scarse interazioni tra la rosuvastatina ed altri farmaci e permette, quindi, un impiego ampio della molecola. A parità di dosaggio, e con lo stesso profilo di tollerabilità, questa statina ha dimostrato di essere più efficace, rispetto alle altre, nel ridurre i livelli di colesterolo LDL e nell'aumentare i livelli di colesterolo HDL. Viste le interessanti caratteristiche della molecola, sono stati programmati diversi studi, la gran parte dei quali volti a valutare l'efficacia del farmaco su endpoint di tipo fisiopatologico ma alcuni, mirati anche a valutare l'efficacia della rosuvastatina in termini di mortalità e morbidità cardiovascolare nei pazienti con cardiopatia ischemica. L'effetto della somministrazione di rosuvastatina sarà studiato anche su popolazioni selezionate di pazienti con patologie diverse come l'insufficienza renale o lo scompenso cardiaco, nelle quali l'azione di questa classe di farmaci non è attualmente definita. In particolare, due sono i programmi di trial clinici che si propongono sia di confermare evidenze già esistenti, sia di mettere in evidenza eventuali azioni che potrebbero avere notevole rilevanza clinica: il GALAXY Programme che si propone di valutare l'efficacia della rosuvastatina nella prevenzione della malattia aterosclerotica e della cardiopatia ischemica, ed il GISSI-HF che si pone l'obiettivo di valutare l'efficacia di questo farmaco in termini di riduzione della morbilità e mortalità in pazienti con scompenso cardiaco, oltre che di comprendere attraverso quali meccanismi farmacologici essa sia in grado di intervenire nella fisiopatologia di questa sindrome.

Parole chiave: Rosuvastatina; Statine; Trial clinici.

Bibliografia

1. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. Atherosclerosis 1998; 140: 199-270.
2. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Advisory and Coordinating Committee. Circulation 2002; 106: 388-91.
3. Olsson AG, Pears J, McKellar J, Mizan J, Raza A. Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2001; 88: 504-8.
4. 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-19C.
5. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Circulation 1999; 100: 230-5.
6. Laufs U, Marra D, Node K, Liao JK. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27(Kip1). J Biol Chem 1999; 274: 21926-31.
7. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104: 365-72.
8. Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. Cardiovasc Drug Rev 2002; 20: 303-28.
9. Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C, et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: rationale and design of the COMETS study. (abstr) Diabetes Metab 2003; 29 (Suppl): 4S.
10. Schuster H, on behalf of the MERCURY I Study Group. Effects of switching to rosuvastatin from atorvastatin or other statins on achievement of international low-density-lipoprotein cholesterol goals: MERCURY I Trial. J Am Coll Cardiol 2003; 227A-228A (Suppl): 1010-149.
11. Stender S, Schuster H, Barter P, et al. Comparing the effects of statins on cholesterol goal achievement and plasma lipids in hypercholesterolemic patients with and those without the metabolic syndrome: results from MERCURY I trial. (abstr) Diabetes Metab 2003; 29 (Suppl): 4S.
12, 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.
13. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. A call for new definitions and risk assessment strategies: part I. Circulation 2003; 108: 1664-72.
14. Safar ME, Blacher J, Mourad JJ, London GM. Stiffness of carotid artery wall material and blood pressure in humans: application to antihypertensive therapy and stroke prevention. Stroke 2000; 31: 782-90.
15. Nissen S. Design and methodology of a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden: the ASTEROID study. 13th International Symposium on Atherosclerosis. Kyoto, Japan, 2003.
16. Crouse JR III, Grobbee DE, O'Leary DH, et al. Measuring effects on intima-media thickness: an evaluation of rosuvastatin - the METEOR study. Atheroscler Suppl 2001; 3: 94A-136A.
17. Hatsukami TS, Zhao XQ, Yuan C, et al. Study design for a randomised double blind trial to assess the effect of 24 months of dosing with rosuvastatin on progression of carotid artery atheroma in moderately hypercholesterolemic patients with asymptomatic carotid stenosis. (abstr) Atherosclerosis 2001; 2 (Suppl 2): 47.
18. Fellstrom B, Zannad F, Schimeder R, et al. A study to evaluate the use of rosuvastatin in subjects on regular haemodialysis: an assessment of survival and cardiovascular events-the AURORA study. (abstr) Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (Suppl): W520.
19. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart fail-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 09:15:40

ure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. Circulation 2001; 104: 2996-3007.
20. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Pyorala K. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. J Card Fail 1997; 3: 249-54.
21. 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.
22. Hattori Y, Nakanishi N, Kasai K. Statin enhances cytokine-mediated induction of nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells. Cardiovasc Res 2002; 54: 649-58.
23. Parker RA, Huang Q, Tesfamariam B. Influence of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase inhibitors on endothelial nitric oxide synthase and the formation of oxidants in the vasculature. Atherosclerosis 2003; 169: 19-29.
24. Laufs U, Gertz K, Dirnagl U, Bohm M, Nickenig G, Endres M. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice. Brain Res 2002; 942: 23-30.