

Le nuove dimensioni della terapia con statine nella prevenzione cardiovascolare

New paradigm of treatment with statins in cardiovascular prevention

Carlo Vigorito, Carmine Chieffo

Monaldi Arch Chest Dis 2009; 72: 103-109.

Premessa

Una ampia serie di studi di prevenzione primaria e secondaria hanno dimostrato che l'inibizione dell'HMG CoA reduttasi (statine) è efficace nel ridurre gli eventi CV a medio-lungo termine in una serie di popolazioni a vario livello di rischio cardiovascolare (CV), dai soggetti asintomatici a basso rischio, a quelli a rischio medio-elevato, fino a pazienti con coronaropatia cronica e a quelli con sindrome coronarica acuta (SCA) [1-13]. (Fig. 1).

Tali effetti favorevoli sono stati dimostrati in vari trials indipendentemente dai valori di colesterolo sierico e dal momento di inizio della terapia farmacologica, e sono stati ottenuti con l'utilizzo di statine a diverso grado di efficacia ed a diversi dosaggi, ed in varie tipologie di presentazione e di livello di rischio dei pazienti.

In generale, da questi trials è emerso il concetto che l'efficacia della statina è proporzionale alla riduzione dei valori di colesterolo LDL ("the lower, the better"). (Fig. 2).

Questo rapporto è confermato da studi nei quali alti dosaggi di statine, rispetto a dosaggi più bassi, o statine a più alta attività, rispetto a quelle a più bassa attività, erano più efficaci nella riduzione degli eventi cardiovascolari. Infatti nei pazienti con coronaropatia stabile arruolati nello studio TNT la atorvastatina 80 mg/die migliorava significativamente gli outcome cardiovascolari a 5 anni rispetto allo stesso farmaco alla dose di 20 mg/die [9]. Simili risultati si ottenevano nel trial IDEAL [10] che paragonava atorvastatina 80 mg/die vs simvastatina 20/40 mg/die. Analoghi risultati sono stati ottenuti anche in trials condotti dopo SCA, in particolare nel MIRACL [11] che paragonava atorvastatina 80 mg/die vs placebo, nello studio A to Z [12] che paragonava simvastatina 40/80 mg/die vs placebo/simvastatina 20

mg/die, e soprattutto nel PROVE-IT [13] che confrontava atorvastatina 80 mg/die vs pravastatina 40 mg/die. Una meta-analisi di Cannon riassume l'efficacia complessiva delle statine ad alte dosi in varie popolazioni di coronaropatici [14].

Il concetto "the lower, the better" è stato confermato anche da altri studi che avevano come obiettivo non gli outcome cardiovascolari bensì la valutazione della massa aterosclerotica: anche in questi studi le statine ad alta attività oppure ad alte dosi erano efficaci sia nella riduzione della progressione che, in alcuni studi, nella regressione volumetrica della placca aterosclerotica [15-16] (Fig. 3).

Lo studio ASTEROID ha dimostrato per la prima volta come il trattamento con rosuvastatina sia in grado di indurre una riduzione del 53.3% di LDL-C ed un incremento del 13.8% di HDL-C contribuendo a valorizzare la contemporanea azione sulla riduzione del colesterolo veicolato dalle LDL e l'incremento di quello legato alle HDL sulla placca aterosclerotica, alla base degli eventi cardiovascolari di natura ischemica. Stesso concetto di "lower" relativo alla riduzione di C-LDL che, se raggiunto con altri meccanismi di azione quali l'inibizione del suo riassorbimento a livello intestinale, non ha trovato finora riscontro con surro-

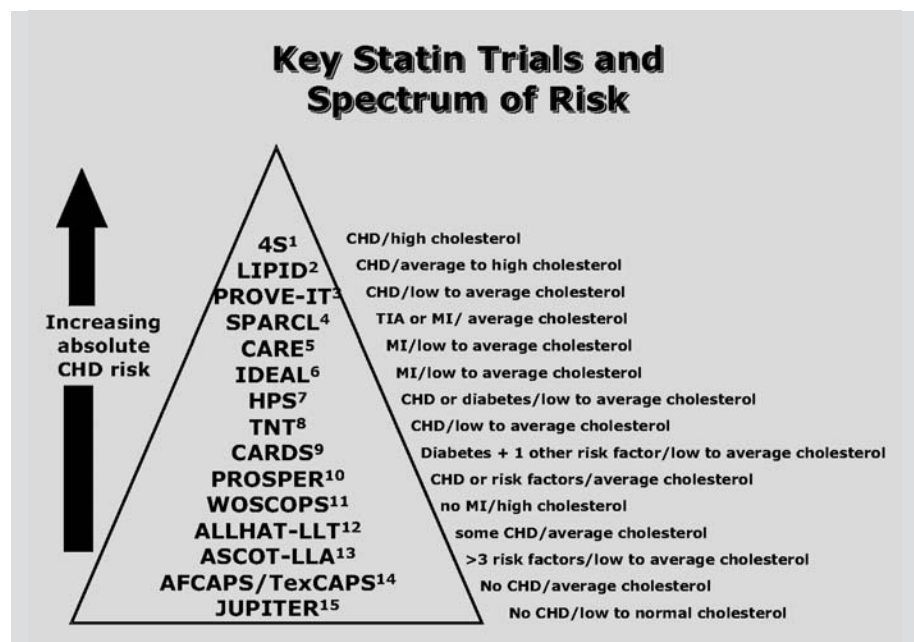


Figura 1. - Trials con statine nei vari profili di rischio cardiovascolare

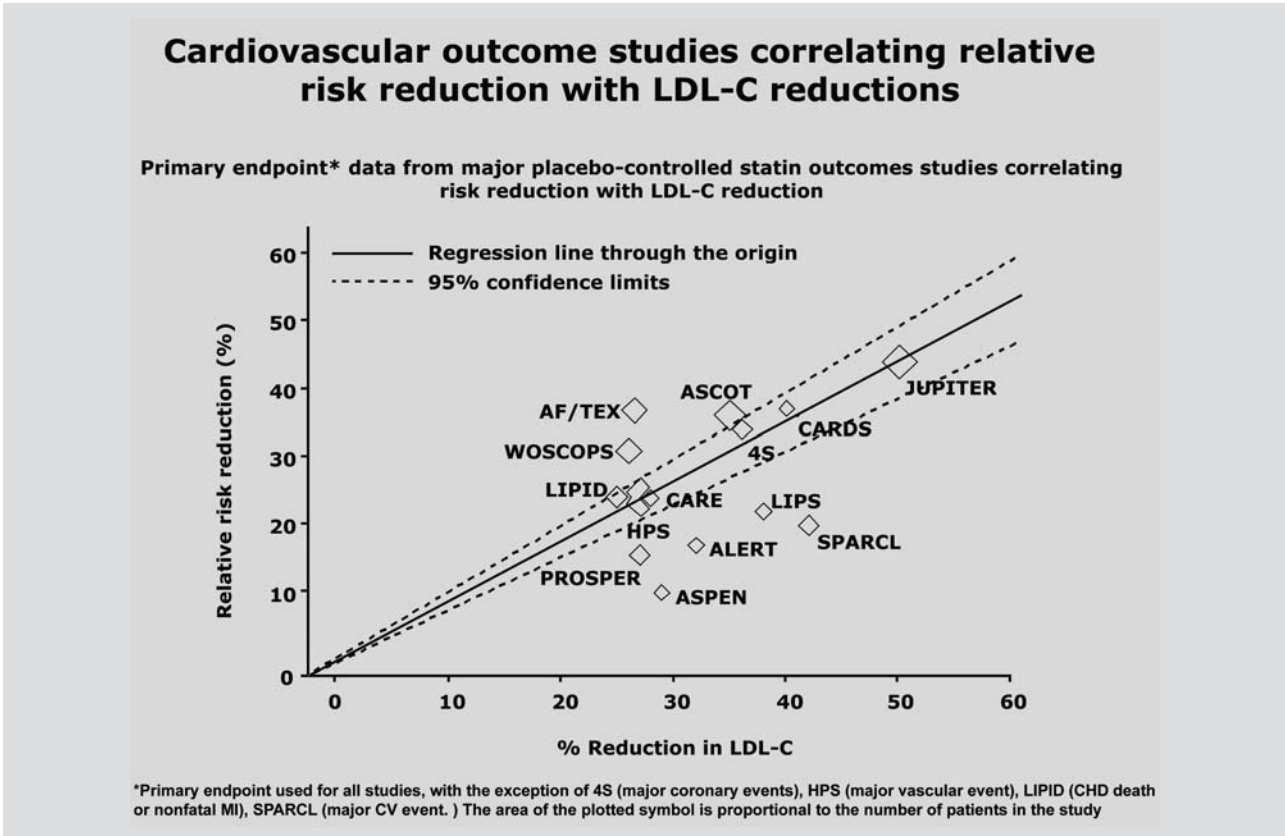


Fig. 2. - Riduzione del rischio cardiovascolare correlato alla entità della riduzione del Col-LDL

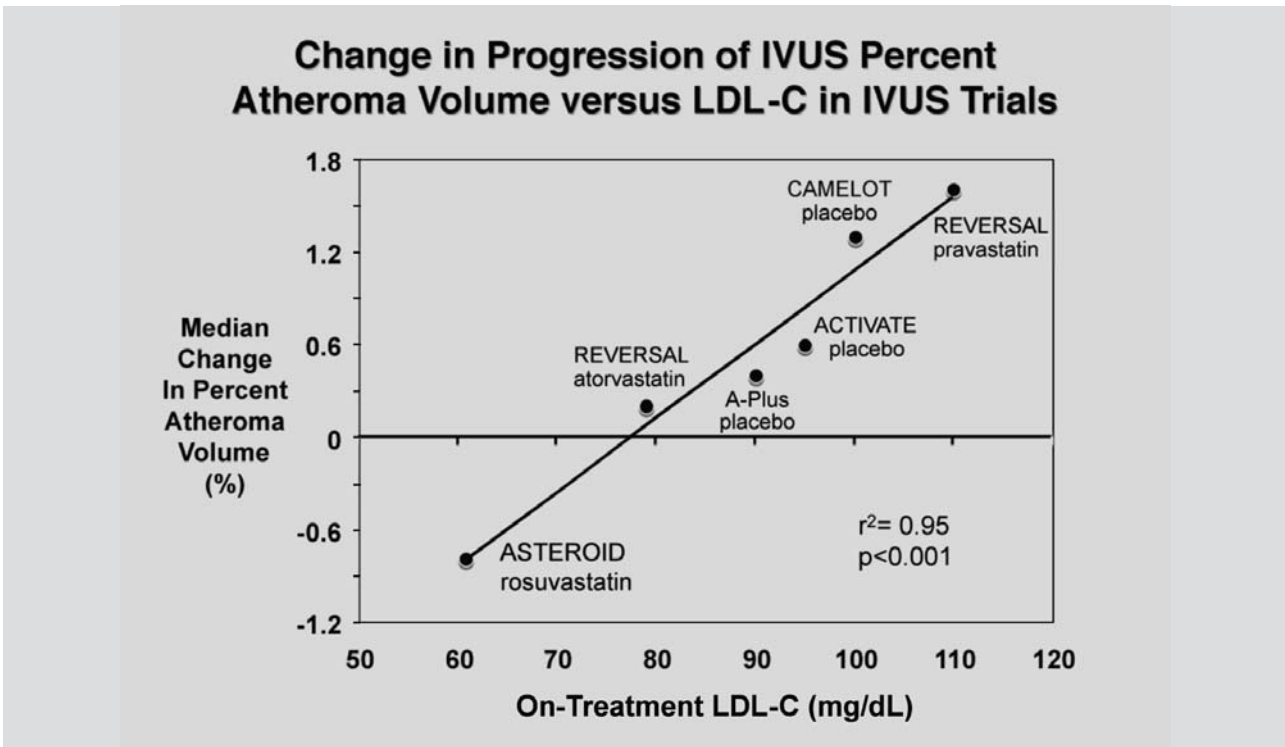


Figura 3. - Studi di correlazione tra livelli di Col-LDL raggiunto e riduzione del volume dell'ateroma

gati di outcome di imaging, né con dati di mortalità, come documentato nello studio ENHANCE [17].

Per quanto riguarda l'efficacia delle singole statine nella riduzione di LDL-C, la rosuvastatina possiede a parità di dose una maggiore efficacia nei confronti delle altre statine sia in trials clinici che

nella pratica clinica [18-20]; infatti una maggiore proporzione di pazienti in terapia con rosuvastatina raggiunge il target previsto dal NCEP ATP-III, in particolar modo nei pazienti a maggior rischio di non raggiungere tali target, come ad esempio quelli con più alti valori di partenza di LDL-C [21-22].

Inoltre la rosuvastatina è più efficace di altre statine nell'indurre un lieve aumento di HDL-C ed una riduzione dei trigliceridi, delle particelle di LDL-C di piccolo volume ed alta densità [23], e delle lipoproteine APO-B [24-25].

Effetti pleiotropici delle statine

È stato evidente già dai primi studi che l'efficacia delle statine sui vari outcome CV non potesse essere legata solo alla riduzione del colesterolo LDL, ma dovesse essere attribuita anche ad altri meccanismi indipendenti da tale riduzione [26-27]. Su questa linea, recenti trials hanno documentato come una parte dell'effetto favorevole delle statine appare legato al cosiddetto effetto "pleiotropico", che è indipendente ed aggiuntivo a quello sulla ipercolesterolemia. L'effetto pleiotropico delle statine appare associato ad una loro azione antiinfiammatoria, come suggeriscono alcuni studi che hanno correlato l'effetto favorevole delle statine, in varie tipologie di pazienti, con la riduzione dei valori sierici di proteina C-reattiva (PCR), sia in coronaropatici cronici [28], che in pazienti con SCA [29].

Peraltro l'effetto pleiotropico delle statine non si esaurisce solo con la loro efficacia sui meccanismi della infiammazione, ma interferisce anche con altri meccanismi fisiopatologici, quali un documentato miglioramento della disfunzione endoteliale, anch'esso indipendente dall'effetto ipocolesterolemizzante [26, 30]. Altri studi hanno inoltre dimostrato che le statine modificano favorevolmente alcuni parametri biomorali che riflettono i processi di ossidazione delle LDL che avvengono a livello della placca aterosclerotica. Infatti nello studio MIRACL l'atorvastatina incide favorevolmente sui parametri biomorali legati alla ossidazione delle APO-B (aumentando i livelli del rapporto fosfolipidi ossidati/Apo-B) e delle LDL (incremento delle IG e degli immunocomplessi per le LDL), che sono correlati ad un processo di stabilizzazione della placca aterosclerotica [31]. Anche altre statine, come la rosuvastatina [32] o la pravastatina [33-34], influenzano favorevolmente gli indici biomorali che riflettono la ossidazione delle LDL o altri processi di ossidazione intracellulare [25]. Anche se tali parametri sono correlati in alcuni studi a modifiche quantitative della massa aterosclerotica indotte dalle statine [35], il valore prognostico indipendente di questi indici è ancora da stabilire in studi prospettici a lungo termine in larghe coorti di pazienti.

L'importanza dell'effetto pleiotropico alla base, perlomeno in parte, del significato clinico favorevole delle statine è stato dimostrato in pazienti con SCA nei quali veniva somministrata precocemente una statina ad alte dosi [13]: nel PROVE-IT la atorvastatina 80 mg/die risultava essere più efficace della pravastatina 40 mg/die nel ridurre gli eventi ischemici CV a distanza; inoltre tale effetto favorevole compariva già 30 giorni dopo l'inizio della terapia farmacologica, ed era correlato alla riduzione della PCR, che manteneva un valore predittivo sulla riduzione degli eventi CV anche a parità di riduzione del colesterolo LDL [29]. Effetto favorevole precoce e correlato alla riduzione della PCR si evidenziava anche nello studio MIRACL [11].

Altri studi in pazienti con SCA hanno dimostrato che le statine ad alta efficacia come la rosuvastatina e la atorvastatina, se somministrate ad alte dosi prima di procedure di rivascolarizzazione (PTCA, BPAC), riducono significativamente gli eventi CV avversi legati a tali procedure [36-39]. È evidente che tali effetti favorevoli sono completamente non correlati alle modifiche indotte da queste statine sul profilo lipidico, ma che sono coinvolti altri meccanismi fisiopatologici, come un effetto anti-infiammatorio o antiossidante e quindi stabilizzante determinato da tali farmaci a livello della placca instabile.

Anche studi di prevenzione primaria suggeriscono un effetto pleiotropico delle statine sinergico alla riduzione del colesterolo LDL. Infatti nello studio JUPITER [40], in cui la hsCRP caratterizzava una popolazione a maggior rischio cardiovascolare (pazienti obesi o con sindrome metabolica), la somministrazione di una statina ad alta efficacia come la rosuvastatina al dosaggio di 20 mg/die riduceva significativamente gli outcome cardiovascolari (infarto e stroke non fatale, ospedalizzazione per angina instabile, procedura di rivascolarizzazione, o morte confermata per cause cardiovascolari) in soggetti asintomatici senza evidenza di patologia CV, con normali valori di colesterolo LDL, convenzionalmente considerabili a basso rischio, ma con alti valori di Proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP), espressione di processi infiammatori in atto.

Recenti updates dello JUPITER [41] hanno dimostrato inoltre che l'efficacia della rosuvastatina nella riduzione degli eventi cardiovascolari era correlata non solo al raggiungimento del target di LDL di <70 mg/dl, ma anche alla riduzione di hsCRP a valori inferiori a 2 mg/l. I soggetti con bassi livelli di colesterolo LDL ma con elevati livelli di hsCRP presentavano una alta incidenza di eventi ed una ampia riduzione del rischio. Inoltre il beneficio maggiore si raggiungeva particolarmente nei soggetti nei quali si ottenevano entrambi gli obiettivi, ed in particolare se, oltre alla riduzione del col LDL <70 mg/dl, si raggiungevano valori di hsCRP inferiori 1 mg/l.

Anche se lo studio JUPITER non chiarisce esaurientemente la controversia circa la partecipazione meccanicistica della PCR nella genesi e progressione del processo aterosclerotico [42-43] e gli studi epidemiologici hanno sollevato interrogativi sul reale utilizzo della PCR come marker di rischio [44-45], lo studio JUPITER mostra che l'inibizione dell'enzima HMG CoA reduttasi con rosuvastatina è in grado di ridurre il rischio CV, prima mai dimostrato sia in studi di prevenzione primaria che secondaria, migliorando la sopravvivenza in una popolazione classicamente considerata a basso rischio, selezionata esclusivamente soltanto sulla base dei valori di hsCRP, senza altre indicazioni per farmaci ipolipemizzanti.

Pertanto dal complesso di tali studi appare evidente che la maggiore efficacia dell'inibizione dell'enzima HMG CoA reduttasi, conseguente ad elevati dosaggi di statine meno efficaci o bassi dosaggi di statine più efficaci, non possa essere ricondotto solamente al loro effetto ipolipemizzante.

zante, ma debba ricomprendere anche altri meccanismi, tra i quali quello anti infiammatorio (valutato principalmente attraverso i livelli di hsCRP) è prevalente anche se non esclusivo. Questo spiega anche come il beneficio di tali statine, già molto marcato nelle popolazioni di coronaropatici stabili, sia ancor più evidente quando vi sia un meccanismo infiammatorio in atto come nelle SCA (PROVE-IT) oppure in pazienti tipo JUPITER con rischio CV convenzionalmente considerato basso, con valori normali di LDL colesterolo, ma con valori alti di hsCRP, e sia dipendente dal dosaggio utilizzato che sopperisce alla minore efficacia di inibizione. Il TNT ha infatti dimostrato come le evidenze portate da atorvastatina 80mg non sono riproducibili con dosaggi più bassi della stessa molecola.

Le conclusioni dello JUPITER hanno suscitato un ampio dibattito nella comunità scientifica, in quanto hanno suggerito che la riduzione dei livelli di colesterolo LDL non fosse l'unico target da raggiungere, ma che bisognasse intervenire anche su altri parametri come quelli infiammatori, potenziali markers di rischio aggiuntivo, ai fini di una efficace prevenzione cardiovascolare primaria. In particolare il dibattito si è aperto sulla necessità o meno di misurare la hsCRP in tutti i soggetti a rischio potenziale. I ricercatori dello studio JUPITER hanno studiato una popolazione relativamente sana, tuttavia una maggiore attenzione alle caratteristiche della coorte basale rivela una sensibile percentuale di soggetti che rientra nei criteri della sindrome metabolica. Pertanto è giusto porre la necessità di misurare la hsCRP in questo tipo di popolazione per identificare coloro che potrebbero beneficiare della terapia con statine? A questo proposito è importante notare che il "number-needed-to-treat" (NNT) (95 a 2 anni e 25 a 5 anni) osservato nello studio JUPITER in realtà sia inferiore rispetto ai valori osservati nello studio West of Scotland Coronary Prevention Study e nel trial AFCAPS/TexCAPS [1, 2]. Quindi il rapporto costo/beneficio della terapia con statina appare favorevole almeno nei soggetti con più elevati valori di hsCRP e di colesterolo LDL. Su queste basi il *Centers for Disease Control and Prevention* e l'*American Heart Association* hanno definito "scelta ragionevole" misurare i livelli di hsCRP in soggetti a rischio intermedio [46].

La maggior parte delle raccomandazioni suggeriscono che la hsCRP debba essere dosata come fattore di rischio secondario, in associazione a pressione arteriosa, profilo lipidico, diabete, fumo, creatinina sierica e glicemia a digiuno. Altri fattori di rischio come obesità, stile di vita sedentario, anamnesi familiare di malattia cardiovascolare, e stress emozionale e fisico devono parimenti essere considerati. Chiaramente, il dosaggio della hsCRP serve da marker "non-lipidico" per identificare coloro che potrebbero beneficiare della terapia con statine. Ciononostante, markers più specifici e sensibili per il rischio CV sono necessari. In futuro, abbiamo bisogno di markers capaci non solo di identificare soggetti a rischio cardiovascolare globale elevato, ma anche di fornire indicazioni su quali soggetti potrebbero trarre beneficio dell'una o dell'altra terapia

medica o chirurgica. Valori elevati di hsCRP in pazienti non altrimenti candidati a terapia con statina dovrebbero determinare una rivalutazione dei rischi rispetto ai benefici, e lo studio JUPITER dimostra che tali soggetti potrebbero trarre beneficio dalla terapia con statina.

Lo studio JUPITER può essere pertanto letto nella pratica clinica quotidiana come l'esigenza di trattare il paziente con rischio moderato-alto il prima possibile con statine con evidenze di alta efficacia su tutto il profilo lipidico ed infiammatorio a dosaggi che garantiscono un trattamento di lungo periodo limitandone gli effetti collaterali con conseguente aumento dell'aderenza alla terapia.

Profilo di sicurezza della terapia con statine ad alta efficacia o ad alto dosaggio ed aderenza a lungo termine

La terapia con statine ad alto dosaggio (atorvastatina e simvastatina 80mg), in particolare quelle utilizzate dopo SCA, nell'ambito degli studi PROVE-IT e "A to Z", era generalmente ben tollerata, ma le percentuali di abbandono di tale terapia erano più alte (7-10%) rispetto a quella a dosaggi moderati (4-5%). Nel trial "A to Z", nei pazienti che assumevano la dose maggiore di statina, la incidenza di elevazione significativa oltre 3 volte il limite normale delle transaminasi era lievemente più alta, rispettivamente 0.9% vs 0.4%, così come la miopatia (1.8 vs 1.5%). La incidenza di miopatia con dosi di simvastatina 80 mg raggiungeva il 4% in caso in interferenze farmacologiche. Anche negli studi in coronaropatici cronici con atorvastatina 80 mg/die la percentuale di abbandono del farmaco, per effetti collaterali o altri motivi, non era indifferente (7.2 nel TNT e 9,6% nel trial IDEAL).

Osservazioni di reale pratica clinica mettono in rilievo come, nonostante la provata evidenza di inibizione efficace dell'HMG CoA reduttasi dimostrata da 80mg di atorvastatina, sia frequente il passaggio a statine meno efficaci o a dosaggi più bassi della stessa per dolori muscolari o altri effetti collaterali, che non permettono di tradurre quanto dimostrato dall'Evidence Based Medicine in quotidiano vantaggio per il paziente, a causa del profilo chimico-farmacologico lipofilo di atorvastatina sommato al bisogno degli alti dosaggi della stessa per garantire i livelli di efficacia necessari a raggiungere le evidenze descritte.

La rosuvastatina possiede un struttura chimico-farmacologica unica per la presenza del gruppo sulfonico che garantisce alla molecola una più elevata interazione con il recettore con conseguente bisogno di più bassi dosaggi a parità di inibizione ed un profilo idrofilico con una particolare selettività per gli epatociti piuttosto che per altri tessuti (come il rene o la muscolatura scheletrica) garantendone un minore assorbimento a livello muscolare rispetto alla atorvastatina e dalla simvastatina [47-49]. Questo può risultare in una incidenza inferiore di tossicità muscolo scheletrica. Con la rosuvastatina l'incidenza di miopatia e anomalie della funzione epatica si è dimostrata inferiore allo 0.1%. L'incidenza di proteinuria è parimenti bassa, mentre in alcuni soggetti la funzione renale migliora [50].

Inoltre la rosuvastatina è metabolizzata solo parzialmente dal citocromo P450, che è implicato nel maggior numero di interazioni farmacologiche. In generale, l'incidenza di cancro è identica tra i soggetti trattati con statina ad alto dosaggio e quelli trattati con placebo. Nello studio JUPITER [40], nel quale è stata utilizzata rosuvastatina alla dose di 20 mg/die, è stata osservata una riduzione della mortalità per cancro, che peraltro potrebbe essere semplicemente considerata una casualità. Tra gli effetti collaterali dello studio JUPITER, va sottolineato che l'incidenza di diabete è stata maggiore nei soggetti in trattamento con rosuvastatina (270 vs 216, $p < 0.01$) in linea con quanto riscontrato da altri trials con statine.

In generale, la terapia con rosuvastatina alla dose di 20 mg/die nello studio JUPITER ha dimostrato altrimenti un elevato profilo di sicurezza, con un basso numero di effetti collaterali. Non sono state rilevate differenze significative rispetto ai controlli in incidenza di debolezza muscolare, cancro, diatesi emorragica, disturbi epatici, gastrointestinali o renali.

Il profilo di sicurezza e gli effetti collaterali delle statine sono intimamente correlati alla aderenza alla assunzione a lungo termine del farmaco. La aderenza alla terapia con statine è stata ultimamente indicata come il fattore più rilevante ai fini della riduzione a lungo termine degli eventi e della mortalità cardiovascolare. È stato dimostrato recentemente in uno studio retrospettivo comprendente una ampia casistica una correlazione diretta tra l'aderenza e il mantenimento a lungo termine dei favorevoli benefici delle statine in termini di outcome cardiovascolare, sia in pazienti in prevenzione primaria che secondaria [51]. In tale studio la riduzione del RR in entrambe le popolazioni (0.55 e 0.49, rispettivamente) era superiore a quello dei trials, indicando che nel mondo reale la applicazione delle raccomandazioni farmacologiche a lungo termine comporta risultati favorevoli anche superiori a quelli pur positivi dei trials. Purtroppo molti fattori concorrono nella mancata aderenza, tra i quali gli effetti collaterali, e problemi di carattere normativo. Ne deriva pertanto la necessità di selezionare la statina che contenga una alta efficacia con un dosaggio relativamente tollerabile a lungo termine dal paziente.

Considerazioni conclusive

Emerge da tutti questi studi che il paradigma del trattamento con statine nella prevenzione primaria e secondaria cardiovascolare sta cambiando: da una visione esclusivamente basata sui target di colesterolo LDL da raggiungere in relazione al profilo di rischio del soggetto o del paziente, si sta passando ad una visione più generale basata anche sulla efficacia complessiva della statina sui parametri lipidici, infiammatori ed ossidativi e sulla tollerabilità e aderenza a lungo termine. I soggetti a rischio ed i pazienti dopo SCA richiedono, secondo tale prospettiva, statine ad alta efficacia capaci non solo di raggiungere i target prespecificati di colesterolo LDL, che grazie alle evidenze cliniche sono diventati sempre più bassi, ma anche di ridurre o modificare favorevolmente i processi infiammatori e le reazioni ossidative che intervengono nella formazione e progressione della plac-

ca aterosclerotica, in una visione centrata anche sulle dinamiche fisiopatologiche del processo aterosclerotico oltre che sui classici target di colesterolo LDL, e mirata anche a sostenere nel tempo una aderenza ottimale alla terapia farmacologica.

Le problematiche della tollerabilità e della aderenza a lungo termine alla terapia farmacologica sono strettamente correlate. Questo è particolarmente rilevante nei pazienti dopo SCA, nei quali è fondamentale raggiungere e mantenere nel tempo i valori target di colesterolo LDL e nei quali i meccanismi della infiammazione della placca sono particolarmente attivi, come ha dimostrato lo studio PROVE-IT utilizzando atorvastatina 80 mg/die per un periodo di 2 anni dopo l'evento. Peraltro dopo SCA il problema della aderenza è critico, in quanto è noto che dopo SCA una notevole percentuale dei soggetti sospende la statina o riduce la dose di statina a medio-lungo termine, per effetti collaterali o per altre motivazioni; tale ridotta aderenza è correlata ad una maggiore recidiva di eventi CV a distanza [51].

Al di fuori del mondo dei trial e nella realtà clinica, occorre quindi che la statina utilizzata dopo SCA possieda le caratteristiche di alta efficacia ma anche che, per la sua relativamente bassa dose e minori effetti collaterali, possa garantire un utilizzo più prolungato da parte del paziente. In tal senso, la rosuvastatina possiede caratteristiche di farmacocinetica particolarmente favorevoli, sia per il minore metabolismo attraverso il citocromo P450 che per la sua preferenziale idrofilia. Lo studio CENTAURUS [52] ha dimostrato recentemente che la rosuvastatina alla dose di 20 mg/die non è inferiore alla atorvastatina 80 mg/die nella riduzione del profilo lipidico fino a tre mesi dopo SCA, con una tollerabilità comparabile.

Alla fine di questo excursus relativo soprattutto al trattamento farmacologico dei pazienti con vario rischio CV, vogliamo solo ricordare che, in aggiunta e ancor prima della selezione della terapia farmacologica più efficace ed efficiente nei soggetti a rischio CV e nei coronaropatici, non bisogna dimenticare, sia nel paziente in prevenzione primaria che secondaria, che modificazioni drastiche dello stile di vita con dieta, esercizio fisico regolare, e cessazione dell'abitudine al fumo, devono essere applicate prioritariamente e mantenute nel tempo al fine di ridurre significativamente il rischio cardiovascolare a lungo termine ed i costi umani e sociali delle malattie cardiovascolari.

Bibliografia

1. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996; 348: 1339-1342.
2. 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 AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
3. Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, *et al.* The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009 Jun 30; 338: b2376. doi: 10.1136/bmj.b2376

4. 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.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267-1278.
6. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
7. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group. *N Engl J Med* 1998; 339(19): 1349-1357.
8. 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 Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335(14):1001-1009.
9. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, *et al.*; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
10. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, *et al.*, for the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-2445.
11. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, *et al.* Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13): 1711-1718.
12. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, *et al.* Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292(11): 1307-1316.
13. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, *et al.*, for the PROVE-IT Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
14. Crouse JR III, Raichlen JS, Riley WA, *et al.* Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis. The METEOR Trial. *JAMA*. 2007; 297(12): 1344-1353.
15. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, *et al.* Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-1565.
16. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(3): 438-445.
17. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes E SG, *et al.*, for the ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-43.
18. Paoletti R, Fahmy M, Mahla G, Mizan J, Southworth H. Rosuvastatin demonstrates greater reduction of low-density lipoprotein cholesterol compared with pravastatin and simvastatin in hypercholesterolaemic patients: a randomized, double-blind study. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 383-90.
19. Olsson AG, Istad H, Luurila O, *et al.*; 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.
20. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, *et al.*; 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.
21. Bullano MF, Wertz DA, Yang GW, *et al.* Effectiveness of rosuvastatin compared with other statins on lipid levels and National Cholesterol Education Program goal attainment for low-density lipoprotein cholesterol in a usual care setting. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 469-78.
22. Kamat SA, Gandhi SK, Davidson M. Comparative effectiveness of rosuvastatin versus other statin therapies in patients at increased risk of failure to achieve low-density lipoprotein goals. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1121-30.
23. Ai M, Otokozawa S, Asztalos BF, *et al.* Effects of maximal doses of atorvastatin versus rosuvastatin on small dense low-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2008; 101: 315-8.
24. Ooi EM, Barrett PH, Chan DC, Nestel PJ, Watts GF. Dose-dependent effect of rosuvastatin on apolipoprotein B-100 kinetics in the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2008; 197: 139-46.
25. Betteridge DJ, Gibson JM. Effects of rosuvastatin on lipids, lipoproteins and apolipoproteins in the dyslipidaemia of diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 541-9.
26. Kostapanos MS, Milionis HJ, and Moses S. Elisaf. An Overview of the Extra-Lipid Effects of Rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 13: 157-174
27. Ray KK, Cannon CP, Ganz P. Beyond lipid lowering: What have we learned about the benefits of statins from the acute coronary syndromes trials? *Am J Cardiol*. 2006; 98: 18P-25P.
28. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 230-235.
29. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, *et al.* Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2005; 46(8),1405-1410.
30. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase by HMG CoA Reductase Inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-1135.
31. Fraley AE, Schwartz GG, Olsson AG, *et al.* Relationship of oxidized phospholipids and biomarkers of oxidized low-density lipoprotein with cardiovascular risk factors, inflammatory biomarkers, and effect of statin therapy in patients with acute coronary syndromes: Results from the MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2009; 53: 2186-2196.
32. Resch U, Tatzber F, Budinsky A, Sinzinger H. Reduction of oxidative stress and modulation of autoantibodies against modified low-density lipoprotein after rosuvastatin therapy. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61: 262-274.
33. Jones SP, Gibson MF, Rimmer III DM, Gibson TM, Sharp BR, Lefer DJ. Direct Vascular and Cardioprotective Effects of Rosuvastatin, a New HMG-CoA Reductase Inhibitor. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1172-8.
34. By B, Burke A, Tsimilas S, *et al.* The influence of pravastatin and atorvastatin on markers of oxidative stress in hypercholesterolemic humans. *J am Coll Cardiol* 2008; 51: 1653-62.
35. Choi SH, Chae A, Miller E, *et al.* Relationship between biomarkers of oxidized LDL lipoprotein, statin therapy, quantitative coronary angiography, and atheroma: volume observations from the REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with aggressive Lipid lowering) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 24-32.

36. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gasparidone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009 Aug 4; 54(6): 558-65.
37. Mannacio VA, Iorio D, De Amicis V, Di Lello F, Musumeci F. Effect of rosuvastatin pretreatment on myocardial damage after coronary surgery: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008 Dec; 136(6): 1541-8.
38. Yun KH, Jeong MO, Oh SK, *et al.* The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiology* (2008), doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.06.055
39. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, *et al.* Novel Approaches for Preventing or Limiting Events (NAPLES) II trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.005
40. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.
41. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, *et al.* Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373: 1175-1182.
42. Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, *et al.* Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. *Circ Res* 2005; 96: 714-716.
43. Schunkert H, Samani NJ. Elevated C-reactive protein in atherosclerosis-chicken or egg? *N Engl J Med* 2008; 359: 1953-1955.
44. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, *et al.* C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387-1397.
45. Kushner I, Sehgal AR. Is high-sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? *Arch Intern Med* 2002; 162: 867-869.
46. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
47. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atheroscler Suppl.* 2003; 4: 9-14.
48. Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1140-1146.
49. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and post-approval surveillance. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 547-557.
50. Kasiske BL, Wanner C, O'Neill WC. An assessment of statin safety by nephrologists. *Am J Cardiol* 2006; 97: 82C-85C.
51. Shalev V, Chodick G, Silber H, *et al.* Continuation of statin treatment and all-cause mortality. *Arch Intern Med* 2009; 169: 260-268.
52. Centaurus Trial: AstraZeneca data on file.