

Profilo terapeutico e farmacoeconomico della formulazione a rilascio prolungato (RP) di fluvastatina

Orietta Zaniolo*, Mario Eandi§



ABSTRACT

Significant advances in the management of hypercholesterolemia have been made possible by the development of statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) reductase inhibitors. More recently, statins have demonstrated benefit in primary and secondary prevention of cardiovascular disease also in patients without hypercholesterolemia. Therefore statins help to reduce the impact of cardiovascular disease on morbidity, mortality and social costs.

Statins inhibit HMG-CoA reductase competitively, reduce LDL levels more than other cholesterol-lowering drugs, and lower triglyceride levels in hypertriglyceridemic patients.

Prescribing statins as first line therapy in management of hypercholesterolemia as a part of a more comprehensive prevention program of cardiovascular disease is widely recommended by international guidelines (e.g. National Cholesterol Education Program - NCEP - Adult Treatment Panel - ATP- III reports).

Currently in Italy there are five available statins: atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin and simvastatin; each of them presents some differences in physical and chemical characteristics (solubility), pharmacokinetics (absorption, protein binding, metabolism and excretion) and pharmacodynamics (pleiotropic effects).

Compared to other statins, fluvastatin extended-release (RP) 80 mg provides an equal efficacy in lowering total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), with an important action on triglyceride (TG) levels and superior increases in HDL-C levels, reducing the incidence of major adverse cardiac events (MACE). Aim of this study is to outline an updated therapeutic and pharmacoeconomic profile of fluvastatin, particularly regarding extended-release (RP) 80 mg formulation.

Keywords: fluvastatin extended-release (RP) 80 mg formulation, cardiovascular disease, hypercholesterolemia
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2006; 7 (1): 21-35

INTRODUZIONE

L'introduzione delle statine ha rivoluzionato la terapia delle ipercolesterolemie e ha consentito un notevole progresso nella prevenzione primaria e secondaria del rischio cardiovascolare, riducendone l'impatto sulla morbilità, sulla mortalità e sui costi sociali [1-3].

Si stima che il rischio cardiovascolare interessi oltre il 30% della popolazione adulta dei paesi industrializzati. Il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) è correlato a diversi fattori modificabili (sedentarietà, tipo di alimentazione, fumo) e ad alcuni principali fattori biologici non modificabili (età, familiarità, ipertensione, diabete, dislipidemie) [4].

In particolare, la moderna epidemiologia [4] ha evidenziato che:

- la colesterolemia, e in particolare il colesterolo LDL (LDL-C), rappresenta un potente fattore di rischio di cardiopatia coronarica;
- il grado di rischio cardiovascolare è direttamente proporzionale al livello plasmatico di LDL-C, entro un ampio range di variazione di questo parametro, con correlazione significativa a partire da livelli minimi di LDL-C ≤ 70 mg/dl;
- bassi livelli di HDL-C (≤ 40 mg/dl) costituiscono un fattore di rischio indipendente;
- elevati livelli di colesterolo totale e/o di LDL-C e ridotti livelli di HDL-C si associano ad un eccesso di rischio di morbilità e mortalità per patologie cerebrovascolari e di mortalità per tutte le cause;

* *Centro di Ricerche Farmacoeconomiche, Advanced Research srl*

§ *Dipartimento di Farmacologia Clinica, Università di Torino*

- elevati livelli di trigliceridi (180-400 mg/dl) si possono associare ad un aumentato rischio cardiovascolare, specialmente se si accompagnano a una ridotta concentrazione di HDL-C (< 35 mg/dl nell'uomo, < 40 mg/dl nella donna).

La prevalenza dell'ipercolesterolemia varia molto in funzione della popolazione considerata e dei livelli di riferimento. Lo studio MONICA (Monitoring Trend and Determinants in Cardiovascular Disease), condotto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per monitorare la frequenza degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali in 19 Paesi, riporta una prevalenza oscillante dal 2% al 51% con una media generale che si aggira attorno al 27% fra gli uomini e al 25% fra le donne [5]. In Italia, la prevalenza di questo fattore di rischio nella fascia di età compresa tra 35 e 64 anni si aggira attorno al 28% per gli uomini e al 26% per le donne [5].

Diversi studi, inoltre, hanno ampiamente dimostrato come la correzione delle dislipidemie (riduzione di colesterolo totale, colesterolo LDL-C e trigliceridi e aumento del colesterolo HDL), contemporaneamente alla correzione o eliminazione di altri fattori di rischio (ipertensione, fumo e dismetabolismo glicidico), comporti una significativa diminuzione della morbilità e della mortalità per cardiopatia coronarica e ictus [3,6].

Le statine sono inibitori competitivi della 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A (HMG-CoA) reductase, l'enzima che rappresenta la tappa limitante nella sintesi endogena del colesterolo [7]. La risultante riduzione di colesterolo negli epatociti innesca l'aumento di espressione dei recettori LDL epatici, che hanno la funzione di legare ed eliminare dal circolo le LDL-C e i suoi precursori [8].

Le statine sono, dunque molto efficaci nel ridurre le LDL-C, mentre sono generalmente meno efficaci nell'aumentare i livelli di HDL-C.

Le statine possono anche inibire la sintesi epatica di apolipoproteina B-100 e ridurre la sintesi e la secrezione delle lipoproteine ricche di trigliceridi [9,10]. La riduzione dei trigliceridi da parte delle statine è direttamente proporzionale ai livelli basali di trigliceridi e alla loro potenza sull'effetto di riduzione di LDL-C [11]. Le statine non riducono i livelli della lipoproteina(a) e generalmente non modificano la dimensione e la densità delle LDL [12,13].

Infine, diverse ricerche sperimentali hanno documentato un possibile ruolo favorevole delle statine sulle funzioni endoteliali, sulle componenti cellulari della placca aterosclerotica, sulla flogosi e sulla trombosi dei vasi. Questi effetti pleiotropici sarebbero mediati da meccanismi indipendenti dall'inibizione della HMG-CoA-reductase [1-2, 14].

Le statine, dunque, oltre a ridurre i livelli di colesterolo totale e di LDL-C, possono agire globalmente su diversi principali fattori di rischio cardiovascolare.

L'impiego delle statine come terapia di scelta nel trattamento delle ipercolesterolemie e come prevenzione primaria e secondaria del rischio cardiovascolare nei soggetti ad alto rischio è ormai largamente condiviso e raccomandato dalle principali linee guida [4, 15-17].

In Italia, le statine sono prescrivibili in regime di rimborsabilità nel caso in cui il paziente possieda i requisiti stabiliti dalla Nota 13 dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Essa indica che fluvastatina, atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina e simvastatina sono a carico del SSN in caso di trattamento di pazienti con dislipidemie familiari e in soggetti con ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, e più specificamente:

- in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (prevenzione primaria);
- in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (prevenzione secondaria).

La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto nella popolazione italiana è stato uno degli obiettivi principali del Progetto CUORE, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Nell'ambito del Progetto CUORE sono stati elaborati due strumenti per valutare nelle persone sane la probabilità di andare incontro ad un evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o ictus) nei successivi 10 anni: la carta del rischio cardiovascolare e il punteggio individuale. La carta è basata sulla combinazione di sei fattori di rischio: età, sesso, diabete, abitudine al fumo di sigaretta, colesterolemia e pressione sistolica [18]; contemporaneamente è stata identificata la funzione per la valutazione del punteggio individuale basata sulla combinazione di otto fattori (quelli della carta più HDL-colesterolemia e terapia antipertensiva) [19].

Carta e punteggio differiscono per la precisione dell'informazione: la carta considera i fattori a intervalli di valori e calcola il rischio in classi; il punteggio, invece, prende in considerazione valori puntuali dei fattori e offre una stima puntuale del rischio; differiscono inoltre per l'età considerata (carta: 40-69 anni/punteggio: 35-69 anni). Secondo la Nota 13, perché il farmaco sia rimborsato in prevenzione primaria, il rischio che si verifichi un primo evento cardiovascolare nei successivi 10 anni deve essere uguale o superiore al 20%.

La Nota 13 dell'AIFA, nella nuova versione del novembre 2004, è pienamente allineata con le più recenti indicazioni delle linee guida internazionali che propongono una gestione

Categoria di rischio	LDL Goal	Livello LDL al quale:	
		Iniziare terapia comportamentale	Considerare terapia farmacologica
Cardiopatia coronarica o diabete	<100 mg/dL	=100 mg/dL	=130 mg/dL (100-129 mg/dL: Terapia facoltativa)
2+ fattori di rischio	<130 mg/dL	=130 mg/dL	=130 mg/dL (Se rischio a 10 anni <10 =160 mg/dL)
0-1 fattori di rischio	<160 mg/dL	=160 mg/dL	=190 mg/dL (160-189 mg/dL: Terapia facoltativa)

Tabella I

Valori soglia di colesterolo LDL per l'inizio di una terapia comportamentale o farmacologica nelle diverse categorie di rischio

personalizzata dell'ipercolesterolemia come fattore di rischio cardiovascolare finalizzata a ridurre la morbilità, la mortalità e i costi sociali delle malattie cardiovascolari piuttosto che la semplice riduzione dei parametri lipidici.

Il rischio cardiovascolare va definito per il singolo paziente e l'uso delle statine deve essere attuato dopo aver valutato attentamente i benefici e i rischi prospettabili per ogni specifico paziente.

L'obiettivo della terapia ipocolesterolemizzante attraverso l'uso di statine è quello di raggiungere opportuni livelli plasmatici di colesterolo in modo tale da ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (Tabella I). L'obiettivo della terapia deve essere quello di ottenere l'assetto lipidico ottimale, utilizzando la minor dose possibile di farmaco. Le statine devono essere usate solo dopo che i tentativi di modificazione degli stili di vita (sedentarietà, dieta, fumo) non hanno avuto successo. Inoltre, l'uso delle statine, una volta iniziato, deve continuare in modo costante: l'uso saltuario per brevi periodi di tempo non produce effetti significativi sulla prevenzione cardiovascolare e rappresenta uno spreco di risorse da evitare.

Secondo il Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel, il target ottimale di LDL è influenzato dai fattori di rischio concomitanti. Nella Tabella II riportiamo i principali fattori in grado di aumentare il rischio cardiovascolare in pazienti con dislipidemia.

La scelta della statina e della sua posologia segue, dunque, percorsi diagnostici e

terapeutici altamente individualizzati. Il medico italiano ha, oggi, a disposizione cinque diverse statine: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina e simvastatina. Il raggiungimento dei target terapeutici sopra indicati in una popolazione di pazienti può essere facilitato dalla disponibilità sul mercato di varie statine con un diverso profilo di attività, efficacia e sicurezza, nonché dalla disponibilità di moderne formulazioni farmaceutiche, dosaggi e confezioni ottimali.

Obiettivo di questo lavoro è quello di tracciare un profilo terapeutico e farmacoeconomico aggiornato della fluvastatina, con particolare riferimento alla formulazione a rilascio prolungato (RP), avendo come riferimento le attuali linee guida internazionali sulla riduzione del rischio cardiovascolare del paziente dislipidemico.

PROFILO FARMACOLOGICO E TERAPEUTICO COMPARATIVO

Le statine disponibili differiscono per alcune caratteristiche chimico-fisiche (solubilità), farmacocinetiche (assorbimento, legame proteico, metabolismo ed escrezione), farmacodinamiche (potenza relativa ed effetti pleiotropici) [2, 20-21].

La Tabella III riassume il profilo comparativo farmacologico e terapeutico delle statine oggi disponibili.

La fluvastatina sodica è una molecola sintetica, capostipite delle statine di III generazione che comprende anche l'atorvastatina. Simvastatina e pravastatina sono, invece, deri-

Attitudine al fumo di sigaretta

Iperensione (pressione del sangue $\geq 140/90$ mmHg o in terapia farmacologica antipertensiva)

Basso livello di colesterolo HDL (< 40 mg/dL)*

Storia familiare di cardiopatia coronarica (CHD) precoce (CHD in maschi primo grado di parentela < 55 anni, in femmine primo grado di parentela < 65 anni)

Età (maschi > 45 anni, femmine > 55 anni)**

Tabella II

Principali fattori in grado di aumentare il rischio cardiovascolare in pazienti con dislipidemia

* il colesterolo HDL > 60 mg/dL è considerato come un fattore di riduzione del rischio in grado di controbilanciare un altro fattore di rischio concomitante; ** in ATP III, il diabete è equiparato alla cardiopatia coronarica

Farmaco	IC50 Enzima umano (nMol)	IC50 Epatociti ratto (nMol)	Idrofilia	Metabolismo	Legame Proteico (%)	Emivita (h)	Dosaggi (mg)	Riduz. TC (%)	Riduz. LDL-C (%)	Aumento HDL-C (%)	Riduz. TG (%)
Atorvastatina	8,2	1,16	NO	CYP3A4	98	13-30	10, 20, 40, 80	25-45	26-60	5-13	17-53
Fluvastatina	27,6	3,78	NO	CYP2C9	98	0,5-3	20, 40, 80 RP	16-27	22-36	3-11	12-25
Pravastatina	44,1	6,93	SI	Solfatazione	43-67	2-3	10, 20, 40, 80	16-25	22-34	2-12	15-24
Rosuvastatina	5,4	0,16	SI	CYP2C9	88	19	5, 10, 20, 40	33-46	45-63	8-14	10-35
Simvastatina	11,2	2,74	NO	CYP3A4	95-98	1-3	5, 10, 20, 40, 80	16-36	26-47	8-16	12-34

Tabella III

Confronto delle principali caratteristiche farmacocinetiche, farmacodinamiche e terapeutiche delle 5 statine disponibili in Italia (modificata da [2])

vati semisintetici di una sostanza naturale prodotta per fermentazione dall'*Aspergillus terreus*.

La fluvastatina ha una potenza farmacologica intermedia: test in vitro, condotti su HMG-CoA reductase umana clonata o su epatociti di ratto hanno dimostrato che la potenza inibitrice della fluvastatina è circa due volte superiore a quella della pravastatina, pressoché uguale o leggermente inferiore a quella della simvastatina e da 2 a 3 volte inferiore a quelle di atorvastatina e rosuvastatina.

Sotto il profilo farmacocinetico, le statine differiscono tra loro per biodisponibilità orale, vie metaboliche, percentuale di legame proteico, vie di escrezione ed emivita.

Fluvastatina è quasi completamente assorbita dopo somministrazione per via orale e nella forma a rilascio immediato la concentrazione plasmatica di picco è raggiunta dopo circa 0,5-1 ora dalla somministrazione. Durante la fase di assorbimento la molecola viene sottoposta a un estensivo metabolismo presistemico (effetto di primo passaggio). La fluvastatina, in circolo, si trova legata alle proteine plasmatiche per circa il 98% e la quota di legame è pressoché costante entro un ampio range di concentrazioni [22,23].

Il metabolismo delle statine avviene prevalentemente a livello epatico coinvolgendo diversi sistemi enzimatici. Atorvastatina e simvastatina sono metabolizzate prevalentemente dal citocromo CYP3A4, mentre fluvastatina e rosuvastatina sono metabolizzate principalmente dall'isoforma CYP2C9. Fluvastatina può essere metabolizzata in minima parte anche dal CYP3A4 e dal CYP2D6 [22,24].

Farmaci inibitori o induttori dei vari isoenzimi del sistema dei citocromi possono interferire sulla biodisponibilità delle statine. Il rischio di interazione è soprattutto rilevante quando l'eventuale inibizione della via metabolica comporta un incremento dei livelli ematici della statina e la possibilità di effetti tossici.

Il metabolita acido di fluvastatina è farmacologicamente inattivo; i suoi metaboliti idrossilati presentano attività farmacologica, ma non raggiungono concentrazioni sistemiche significative.

La fluvastatina viene escreta per la maggior parte con la bile, e solo circa il 5% con le urine [25].

Sul piano clinico le statine presentano una diversa correlazione dose-effetto per la riduzione delle LDL-C [26]. In generale, raddoppiando la dose di statina si ottiene un ulteriore incremento del 7% circa nella riduzione dei livelli di LDL-C [27].

L'effetto delle statine sull'incremento dei livelli di HDL-C è minore e varia dal 5% al 10%. Nei pazienti con ipertrigliceridemia le statine inducono una riduzione dei trigliceridi variabile dal 22% al 45%.

Le statine possono essere associate ad altre classi di farmaci ipolipemizzanti, come le resine adsorbenti, gli acidi biliari, i fibrati, l'acido nicotinico e l'ezetimibe, un nuovo farmaco inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo [2, 28].

Quando le statine vengono associate ad altri farmaci, soprattutto a fibrati e acido nicotinico, è necessario monitorare attentamente i pazienti per rilevare i segni di eventuali effetti tossici, soprattutto eventuale danno muscolare ed epatico.

L'associazione di una statina ad un altro farmaco ipolipemizzante dovrebbe essere attuata solo quando è impossibile ottenere il target terapeutico con la sola combinazione di dieta e statina, o per insufficiente risposta o per la comparsa di effetti collaterali e tossici alle dosi elevate di statina.

Spesso, infatti, sebbene le statine oggi disponibili siano considerate sicure e ben tollerate, il fattore limitante nell'ottenere il target terapeutico con la sola statina è rappresentato dalla comparsa di effetti collaterali e tossici.

Profilo di tollerabilità e sicurezza

Gli effetti collaterali delle statine sono rari, simili per le diverse molecole e prevedibili mediante un'attenta valutazione dei fattori di rischio concomitanti.

Le statine inducono un aumento persistente degli enzimi epatici nell'1-3% dei casi. Nel corso di trial clinici circa l'1,1% dei pazienti trattati con fluvastatina ha mostrato tale effetto collaterale con un tasso di abbandono della terapia pari allo 0,6% [22, 29, 30]. In molti casi l'aumento degli enzimi epatici non è associato a sintomatologia clinica. Il disturbo compare generalmente durante i primi tre mesi di trattamento, occorre quindi monitorare la funzionalità epatica prima di cominciare la terapia e nelle fasi iniziali del trattamento.

È ben nota l'azione tossica delle statine sulla muscolatura scheletrica: la deplezione di colesterolo modifica la stabilità delle membrane dei miociti e predispone per il manifestarsi di miopatie di vario grado. L'aumento dei livelli di CK (creatina chinasi) e CPK (creatina fosfochinasi), correlato all'inibizione della via biosintetica del mevalonato, è talvolta accompagnato da miopia (dolore, elevata sensibilità, debolezza) e, nei casi più gravi, da rhabdmiolisi [31,32]. Il meccanismo preciso di questo effetto tossico non è ancora del tutto chiarito.

I dati epidemiologici disponibili inducono a ritenere che vi sia una sensibile differenza nel profilo di sicurezza delle varie statine per quanto riguarda la tossicità muscolare e soprattutto il rischio di rhabdmiolisi mortale. Infatti, in seguito al caso cerivastatina, la FDA ha reso noti i dati di farmacovigilanza in suo possesso riferentesi ai casi di rhabdmiolisi fatale registrati per le diverse statine fino al 2001 (Tabella IV). Nessun caso di rhabdmiolisi mortale era stato segnalato a carico della fluvastatina, mentre un numero di casi oscillante da 3 a 31 (0,04-3,16/milione di prescrizioni) erano state segnalate per le altre statine [33].

Una comunicazione effettuata all'ultimo congresso dell'American College of Cardiology, ha evidenziato che in uno studio osservazionale condotto in Francia (studio PRIMO) su circa 8.000 pazienti in trattamento da almeno 3 mesi con dosaggi medio-elevati di statine (dosaggi utilizzati nella pratica clinica), l'incidenza di sintomi muscolari, di diversa entità ed intensità, è stata del 5,1% per fluvastatina (80 mg RP), 10,9% per pravastatina (40 mg), 14,9% per atorvastatina (40-80 mg) e 18,2% per simvastatina (40-80 mg) [34].

Da una metanalisi di 36 trial e 29 case report (dal 1996 al 2000) è emerso che i fattori di rischio per lo sviluppo di miopia sono: età, sesso femminile, epatopatia o nefropatia, diabete, ipotiroidismo, debilitazione, interventi chirurgici, traumi, alcolismo, pesante esercizio fisico, miopia preesistente [35].

Il rischio è dose-dipendente e notevolmente aumentato dall'utilizzo concomitante di statine e ciclosporina, gemfibrozil, eritromicina e acido nicotinic.

La competizione per il citocromo CYP3A4 spiega tali interazioni farmacologiche e il conseguente aumento del rischio di miopatie. Fluvastatina risente solo marginalmente di queste interazioni, in quanto è principalmente metabolizzata dall'isoenzima CYP2C9 che è responsabile della biotrasformazione di un numero inferiore di farmaci. Alcuni trial hanno valutato la comparsa di effetti collaterali in seguito a somministrazione contemporanea di fluvastatina e altri ipolipemizzanti; fluvastatina (20 mg/die) somministrata con acido nicotinic non ha indotto la comparsa di episodi di miopia, né di aumento sierico di creatina chinasi o di enzimi epatici. Gli stessi risultati sono stati ottenuti quando il farmaco (40 mg/die) è stato somministrato contemporaneamente a bezafibrato [36].

Un trial in doppio cieco ha confrontato efficacia e tollerabilità di fluvastatina somministrata secondo diversi schemi posologici: 1

	Data di autorizzazione FDA	N° rhabdmiolisi fatali	N° prescrizioni	Tasso di eventi riportati (per 1 milione di prescrizioni)
Lovastatina	31/08/87	19	99.197.000	0,19
Pravastatina	31/10/91	3	81.364.000	0,04
Simvastatina	23/12/91	14	116.145.000	0,12
Fluvastatina	31/12/93	0	37.392.000	0
Atorvastatina	17/12/96	6	140.360.000	0,04
Cerivastatina	17/06/96	31	9.815.000	3,16
Totale		73	448.273.000	0,15

Tabella IV

Casi di rhabdmiolisi fatale riportati dalla FDA e numero di confezioni prescritte per ogni statina (Stati Uniti) dall'immissione sul mercato al 26 giugno 2001

compressa da 40 mg/die a rilascio immediato, 1 compressa da 80 mg/die a rilascio prolungato, 2 compresse da 80 mg/die a rilascio prolungato. Gli effetti collaterali di nuova insorgenza o il peggioramento di effetti collaterali preesistenti, di gravità da moderata a media, hanno interessato soprattutto l'apparato gastrointestinale (dispepsia, diarrea, dolore addominale) e si sono verificati nel 32%, 28% e 38% dei casi, rispettivamente per 40 mg/die, 80 mg/die e 160 mg/die [37].

Lo studio CURVES, multicentrico e randomizzato in aperto, ha confrontato efficacia e tollerabilità di atorvastatina (10, 20, 40 e 80 mg), simvastatina (10, 20 e 40 mg), pravastatina (10, 20 e 40 mg), lovastatina (20, 40 e 80 mg) e fluvastatina (20 e 40 mg). La frequenza di comparsa di eventi avversi è risultata simile nei diversi gruppi; nessuno dei pazienti ha riportato un aumento nel livello sierico di transaminasi né di fosfochinasi più di tre volte superiore il limite di normalità [38].

Peculiarità della fluvastatina 80 mg a rilascio prolungato (RP)

La fluvastatina è disponibile come forma orale a pronto rilascio alle dosi di 20 mg e 40 mg e come forma a rilascio prolungato (RP) alla dose di 80 mg.

Le compresse di fluvastatina 80 mg RP sono costituite da una matrice polimerica idrofila che, una volta idratata a livello gastrico, forma un gel che si comporta come una membrana semipermeabile e rilascia il principio attivo per diffusione, in maniera prolungata nel tempo e a velocità pressoché costante. Questa caratteristica di rilascio del principio attivo a livello gastrointestinale comporta una profonda modificazione del profilo di biodisponibilità orale e consente di migliorare l'efficacia terapeutica della fluvastatina, riducendone i rischi di tossicità correlati ai picchi di concentrazione elevati [39].

La formulazione a pronto rilascio di fluvastatina induce concentrazioni elevate capaci di saturare la funzione enzimatica del CYP2C9. In condizioni di saturazione la farmacocinetica funziona in modo non lineare, e a piccoli incrementi di dose possono corrispondere aumenti più che proporzionali delle concentrazioni plasmatiche e tissutali.

La formulazione a rilascio prolungato, rallentando la velocità di assorbimento, impedisce che si realizzino concentrazioni capaci di saturare la biotrasformazione epatica del principio attivo e mantiene lineare il processo farmacocinetico di eliminazione dal quale dipendono la regolarità e la prevedibilità dell'accumulo del farmaco.

La velocità di assorbimento di fluvastatina a rilascio prolungato è del 60% circa inferiore rispetto alla formulazione convenzionale (a

rilascio immediato): il picco plasmatico è raggiunto dopo circa tre ore. L'assunzione concomitante di cibo riduce ulteriormente la velocità di assorbimento e il tempo di picco massimo (t_{max}) si prolunga fino a 6 ore.

La biodisponibilità orale sistemica di fluvastatina 80 mg RP è stata stimata in circa il 24% della dose somministrata a digiuno. L'assunzione di cibo ad alto contenuto di grassi ne aumenta la biodisponibilità di circa il 50%.

Nei pazienti con insufficienza epatica la biodisponibilità può aumentare fino a 2,5 volte.

Il rilascio prolungato comporta anche un prolungamento del tempo di esposizione al farmaco, reso evidente dall'apparente prolungamento dell'emivita, stimata in circa 4-5 ore.

In realtà, l'emivita intrinseca della molecola è più breve e non cambia in rapporto alla formulazione farmaceutica. L'apparente prolungamento dell'emivita di eliminazione è indice, invece, del prolungamento del rilascio e della fase di assorbimento gastrointestinale del farmaco.

La prolungata esposizione al farmaco consente, a parità di dose somministrata, di migliorare il risultato farmacodinamico e di garantire l'inibizione dell'enzima HMG-CoA reductase per un arco di tempo superiore, senza aumentare il rischio di iperaccumulo.

Efficacia clinica di fluvastatina 80 mg RP

L'efficacia clinica della fluvastatina 80 mg RP è stata documentata in diversi studi clinici controllati, principalmente in confronto con fluvastatina 40 mg a immediato rilascio [38-42].

Ballantyne e collaboratori hanno attuato una metanalisi mettendo in pool i dati di tre studi registrativi di confronto tra la formulazione 80 mg RP somministrata una volta al giorno alla sera, la formulazione a pronto rilascio 40 mg somministrata alla dose di 40 mg alla sera o di 40 mg 2 volte al giorno (80 mg). La principale variabile di efficacia misurata dai tre studi, condotti complessivamente su 1.674 pazienti intent-to-treat con ipercolesterolemia primaria ($LDL-C \geq 160$ mg/dL), era la variazione percentuale di LDL-C rispetto al baseline.

Dopo quattro settimane di trattamento, fluvastatina 80 mg RP ha indotto una riduzione media del livello di LDL del 36,3% (mediana 38%) rispetto alla riduzione del 25,9% (mediana 27%) osservata fra i pazienti trattati con fluvastatina a rilascio immediato 40 mg.

A 4 e a 24 settimane, fluvastatina a rilascio prolungato ha mostrato una riduzione del livello di LDL-C equivalente a quella riscontrata con fluvastatina a rilascio immediato 40 mg BID ($P = 0,001$) e superiore del 10% circa a quella indotta da fluvastatina a rilascio immediato 40 mg/die (Tabella V).

Dopo 24 settimane di trattamento con fluvastatina 80 mg RP, i valori di HDL-C risultano aumentati in media dell'8,7% e i trigliceridi ridotti del 14% (Tabella V).

L'effetto metabolico su HDL e TG è risultato correlato ai valori basali di trigliceridi: in pazienti con TG al baseline ≥ 300 mg/dL fluvastatina 80 mg RP ha mostrato una riduzione mediana di TG pari al 31% e un aumento medio di HDL pari al 21%.

Dopo 4 settimane, più della metà dei pazienti trattati con fluvastatina 80 mg RP o con fluvastatina 40 mg BID hanno riportato una riduzione $\geq 35\%$ rispetto ai pazienti trattati con 40 mg/die, dei quali solo il 20% ha raggiunto questo risultato. Circa il 40% dei pazienti ricevuti 80 mg/die di farmaco (sia RP che IR) ha riportato una riduzione LDL-C $\geq 40\%$ (Figura 1).

Secondo gli ultimi studi sulla dislipidemia mista nel diabete mellito di tipo II, la patogenesi della malattia deve essere ricercata nella presenza di frazioni small-dense LDL (sd-LDL) che hanno alto potere aterogeno e che sono particolarmente elevate nei pazienti con trigliceridemia oltre i 200 mg/dL.

Uno studio svolto su donne in post-menopausa con dislipidemia mista ha rilevato che fluvastatina 80 mg RP dopo 24 settimane di trattamento induce una riduzione del 23% del colesterolo LDL e una riduzione del 42% della ApoB contenuta nelle sd-LDL [43].

Analoghi risultati vengono riportati da Shimabukuro [44] in donne obese in età post-menopausale.

In pazienti diabetici, il farmaco ha determinato una riduzione di tutte le frazioni delle LDL e in particolare delle sd-LDL, portando inoltre ad un incremento delle dimensioni di queste ultime con una conseguente riduzione del potenziale aterogeno [45-47].

Bevilacqua e colleghi hanno condotto uno studio randomizzato in aperto in cui hanno valutato l'effetto sui parametri lipidici di fluvastatina 80 mg RP e di atorvastatina 20 mg in pazienti affetti da diabete di tipo II con HDL-C < 50 mg/dL e con livelli moderatamente elevati di LDL-C. Dopo tre mesi di trattamento, i pazienti trattati con fluvastatina (N= 50) hanno riportato in media una riduzione del 36% del livello sierico di LDL-C, una riduzione dei TG del 40% e un aumento del 12% del colesterolo HDL. Inoltre le apolipoproteine A-I sono aumentate del 5% e le apolipoproteine B sono diminuite del 30%. Fra i pazienti trattati con atorvastatina 20 mg, la riduzione media di LDL-C è risultata del 40% (differenze non statisticamente significative rispetto a fluvastatina) e la riduzione dei trigliceridi del 46%. In questo gruppo di pazienti, la concentrazione di HDL-C e di apolipoproteine A-I non sono variate in maniera statisticamente significativa. Le

Parametri	Fluvastatina RP 80 mg (n=750)	Fluvastatina IR	
		40 mg (n=450)	40 mg BID (n=272)
LDL-C	-33,7% (0,49)*	-24,6% (0,61)	-33,3% (0,82)
HDL-C	8,7% (0,50)*	5,9% (0,62)	7,4% (0,83)
LDL-C:HDL-C	-38,1% (0,54)*	-28,1% (0,67)	-37,4% (0,90)
TC	-23,9% (0,37)*	-17,4% (0,46)	-24,1% (0,62)
TG	-14,0% (1,05)**	-9,6% (1,30)	-15,4% (1,76)
Apo A-1	8,2% (0,47)#	6,2% (0,59)	7,1% (0,79)
Apo B	23,5% (0,46)*	-18,3% (0,57)	-25,2% (0,77)

Tabella V

Variazione percentuale media (+ errore standard) dei parametri lipidici rispetto al baseline dopo 24 settimane di trattamento.

RP= rilascio prolungato; IR= rilascio immediato; BID= 2 somministrazioni/die; TC= colesterolo totale

*P<0,001 vs. fluvastatina IR 40 mg/die; **P<0,01 vs. fluvastatina IR 40 mg/die; #P<0,05 vs. fluvastatina IR 40 mg/die

apolipoproteine B hanno mostrato una riduzione del 30%. Sia fluvastatina che atorvastatina hanno permesso il raggiungimento del target di LDL-C (≤ 100 mg/dL) e di apolipoproteine B (≤ 100 mg/dL) nella maggioranza dei pazienti arruolati. Il 32% dei pazienti trattati con fluvastatina ha raggiunto il target di HDL-C (≥ 50 mg/dL); nessun paziente trattato con atorvastatina ha raggiunto questo valore.

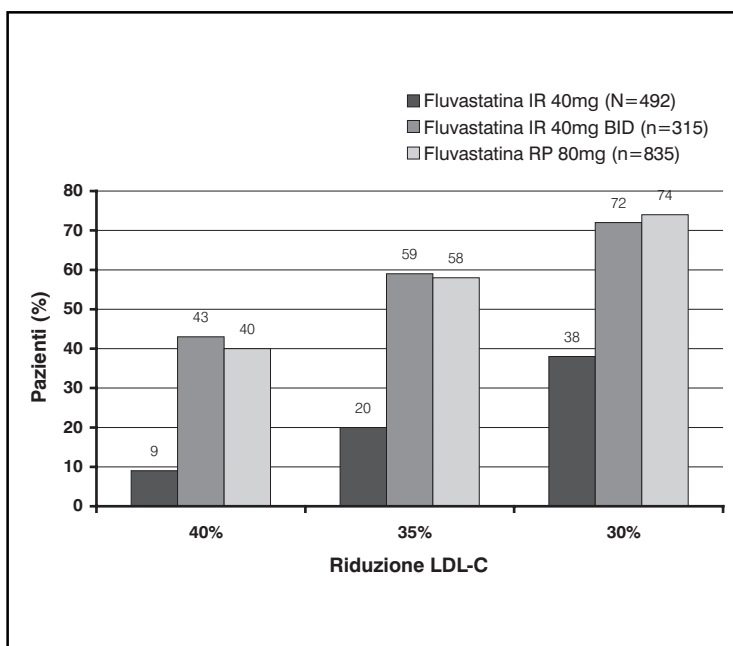


Figura 1

Pazienti (%) con riduzione di LDL-C $\geq 30\%$, $\geq 35\%$, $\geq 40\%$ nei diversi gruppi trattati

RP= rilascio prolungato; IR= rilascio immediato; BID= 2 somministrazioni/die

Fluvastatina nella prevenzione cardiovascolare

Relativamente all'impiego di fluvastatina in prevenzione secondaria, lo studio LIPS, pubblicato su JAMA nel 2002 [48], ha indagato l'efficacia del farmaco nel ridurre il rischio di MACE in pazienti sottoposti con successo ad un intervento di angioplastica coronarica. Dal trial è emerso che la somministrazione di fluvastatina 80 mg/die è in grado di ridurre significativamente il rischio di MACE, principalmente morte cardiaca, infarto miocardico non fatale e reintervento, rispetto a placebo (RR 0,78; CI 0,64-0,95) e che la riduzione del rischio è maggiore per alcuni sottogruppi di pazienti. I pazienti con diabete

trattati con fluvastatina hanno mostrato una riduzione media del 47% del rischio di MACE rispetto a placebo; fra i pazienti con malattia coronarica multivascolare la riduzione del rischio è risultata del 34%.

Questi dati sono in linea con i risultati di una metanalisi effettuata sui principali studi di prevenzione condotti con fluvastatina [49]: il farmaco riduce significativamente l'incidenza di MACE (p=0,019) e in particolar modo di morte cardiaca (p=0,016), morte cardiaca o infarto miocardico non fatale (p=0,0043), mortalità totale (p=0,023), mortalità totale o infarto del miocardio (0,0046) senza evidenziare problemi di sicurezza e tollerabilità.

Atorvastatina		Rosuvastatina		Simvastatina		Pravastatina		Fluvastatina	
mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
Riduzione % Livelli di LDL-C									
-	-	-	-	10	28	20	24-27	40	23-26
10	36-38	10	41-48	20	35-36	40	30-34	80 80 RP	33-36
20	40-46	20	48-52	40	39-41	-	-	-	-
40	48-51	40	55	80	46	-	-	-	-
80	51-54	-	-	-	-	-	-	-	-
Aumento % Livelli di HDL-C									
-	-	-	-	10	5,3-6,8	20	3-6,2	40	-3-+5,9
10	5,5-5,7	10	7,7-9,1	20	5,2-6,2	40	5,6-6,2	80 80 RP	7,4 8,7-12
20	-2-+5,1	20	9,5	40	5,2-9,6	-	-	-	-
40	4,4-4,8	40	9,6	80	6,8	-	-	-	-
80	-0,1-+2,1	-	-	-	-	-	-	-	-
Riduzione % Livelli di Trigliceridi									
-	-	-	-	10	11,9-12	20	7,7-15	40	9,6-13
10	13-20	10	19,8-20,2	20	11,2-17,6	40	10-13,3	80 80 RP	13,3-15,4 14-40
20	20-46	20	23,7	40	14,8-15	-	-	-	-
40	26,8-32	40	26,1	80	-	-	-	-	-
80	25-28,2	-	-	-	-	-	-	-	-
Jones, 1998 Jones, 2003 Blasetto, 2003 Bevilacqua, 2004		Jones, 2003 Blasetto, 2003		Jones, 1998 Jones, 2003 Blasetto, 2003		Jones, 1998 Jones, 2003 Blasetto, 2003		Ballantyne, 2001 Jones, 1998 Bruckert, 2003 Bevilacqua, 2004	

Tabella VI
Confronto degli effetti clinici sui parametri lipidici delle statine a vari livelli dose

L'analisi della sopravvivenza ha evidenziato un prolungamento del tempo necessario al manifestarsi degli eventi presi in considerazione.

Nello studio ALERT, condotto su 2000 soggetti sottoposti a trapianto renale, fluvastatina ha dimostrato di ridurre gli eventi cardiaci maggiori del 35% in soggetti particolarmente esposti a rischio cardiovascolare [50].

Equivalenza terapeutica tra statine

Come sopra richiamato, tutte le statine sono ritenute efficaci nel ridurre i livelli di LDL-C secondo, tuttavia, una differente correlazione dose-effetto.

Studi di efficacia comparativa tra statine sono quasi del tutto assenti nella letteratura scientifica internazionale e i pochi studi pubblicati hanno arruolato un basso numero di pazienti, insufficiente per poter trarre robuste conclusioni sulla equivalenza ovvero sulla differenza tra vari livelli dose delle statine [38].

Confronti indiretti possono essere fatti analizzando i risultati ottenuti da studi diversi, ma i risultati devono essere considerati con cautela.

Un confronto indiretto della possibile equivalenza terapeutiche tra statine, ai comuni livelli dose usati in terapia, è proposto nella Tabella VI: il parametro fondamentale di riferimento è la riduzione percentuale dei livelli di LDL-C.

I valori puntuali riportati in Tabella esprimono il risultato medio o mediano di vari studi: attorno a questi valori centrali la varianza è generalmente molto ampia a causa dell'elevata variabilità individuale della risposta alle singole statine ai diversi livelli dose. Pertanto, esiste un'ampia sovrapposizione tra le distribuzioni delle risposte relative a dosi crescenti di una medesima statina e anche tra le distribuzioni delle risposte relative a dosi contigue a quelle equivalenti di differenti statine.

Il confronto proposto nella Tabella VI, sovrapponibile con altri reperibili in letteratura [1, 2], porta a concludere che, sia pure approssimativamente, vale la seguente equivalenza tra dosi/die delle differenti statine, quando si prenda come riferimento l'efficacia sulla riduzione percentuale dei livelli di LDL-C:

- fluvastatina 40 mg \approx pravastatina 20mg \approx simvastatina 10 mg mg/die
- fluvastatina 40 mg x2/die \approx fluvastatina 80 mg RP \approx pravastatina 40 mg \approx simvastatina 20 mg \approx atorvastatina 10 mg \approx rosuvastatina 10 mg.

Questa equivalenza, tuttavia, non tiene in debita considerazione le possibili differenze non consensuali di attività che le statine possono avere sugli altri parametri lipidici e in particolare sulla riduzione dei trigliceridi e sull'aumento delle HDL-C.

Come si può osservare dalla Tabella VI, fluvastatina 80 mg RP induce un effetto sensibilmente superiore sull'aumento percentuale delle HDL-C e sulla riduzione percentuale dei trigliceridi, rispetto alle dosi delle altre statine considerate equivalenti in termini di riduzione % delle LDL-C.

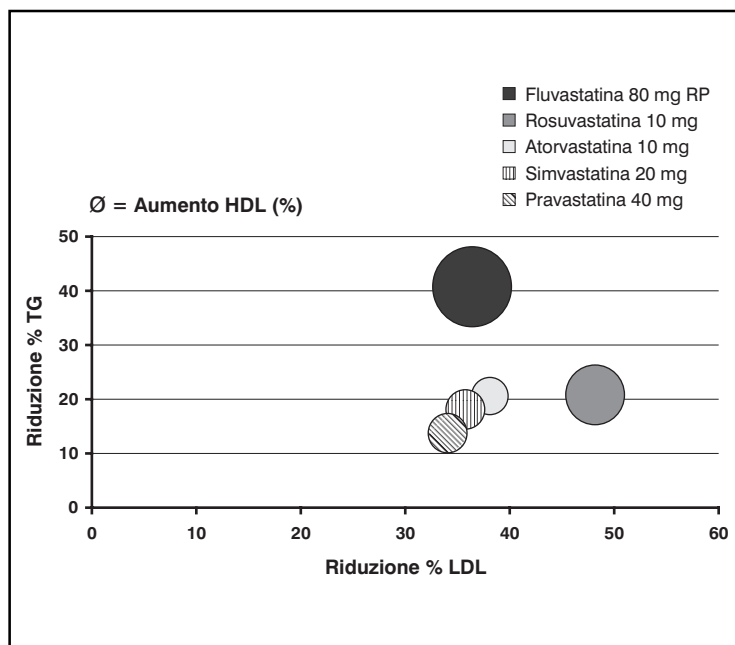


Figura 2

Rappresentazione grafica degli effetti massimi delle principali statine in pazienti con dismetabolismo lipidico. Le posologie rappresentate sono quelle considerate approssimativamente equivalenti in termini di riduzione % del LDL (Tabella VI)

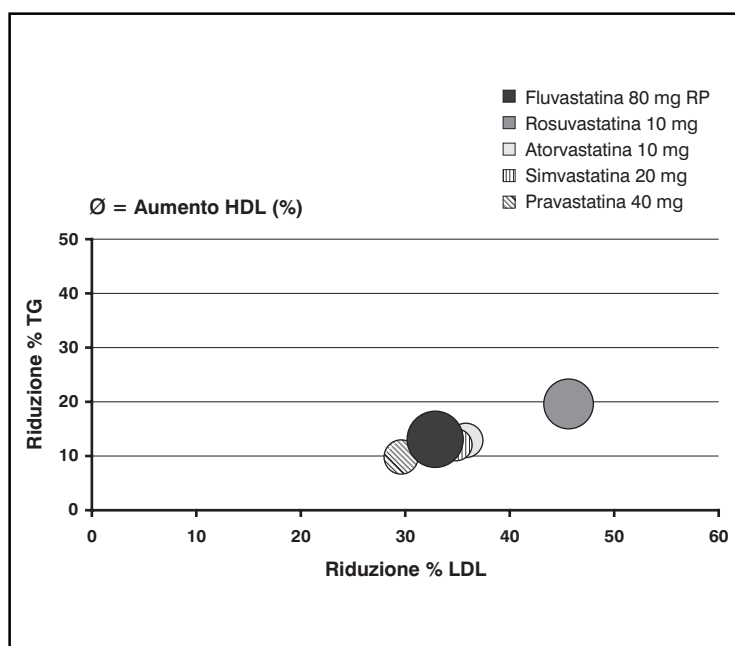


Figura 3

Rappresentazione grafica degli effetti minimi delle principali statine in pazienti con dismetabolismo lipidico. Le posologie rappresentate sono quelle considerate approssimativamente equivalenti in termini di riduzione % del LDL (Tabella VI)

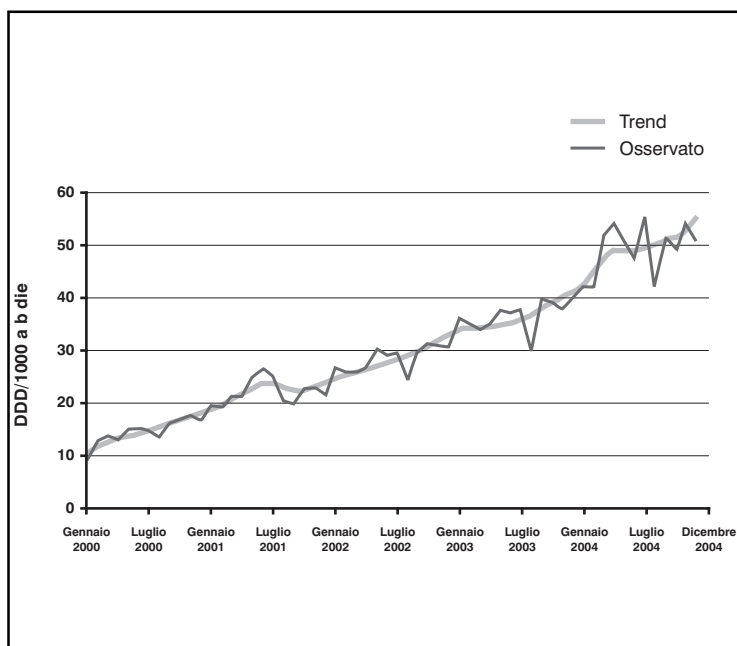


Figura 4a
Consumo di statine (DDD/100 abitanti die) nel periodo 2000-2004

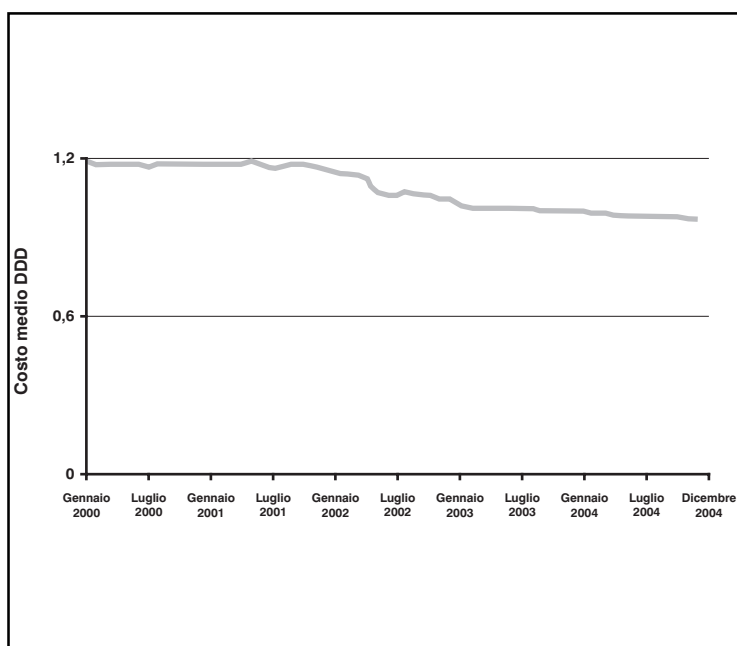


Figura 4b
Andamento del costo medio di una giornata di terapia con statine nel periodo 2000-2004

fluvastatina 80 mg RP e rosuvastatina 10 mg; assumendo come target valori di LDL-C < 100 mg/dl, sono stati rilevati risultati sovrapponibili tra atorvastatina 20 mg e fluvastatina 80 mg RP [39, 52].

Le Figure 2 e 3 illustrano graficamente gli effetti minimi e massimi integrati, ottenuti dalla terapia con statine in pazienti con dismetabolismo lipidico, rappresentando contemporaneamente sulle ascisse la riduzione percentuale dei livelli di LDL-C, sulle ordinate la riduzione percentuale dei livelli di trigliceridi e, come diametro dei cerchi, l'entità dell'aumento dei livelli di HDL.

Considerando separatamente i diversi parametri lipidici per la valutazione comparativa dell'efficacia, (dalla Figura 1) risulta evidente che fluvastatina 80 mg RP, accanto ad una riduzione delle LDL-C sostanzialmente sovrapponibile a quella ottenuta con le altre statine, assicura un controllo più completo del dismetabolismo lipidico rispetto alle forme farmaceutiche convenzionali (rilascio immediato), grazie all'efficacia superiore sui trigliceridi e sul colesterolo HDL.

CONSIDERAZIONI FARMACOECONOMICHE

Il mercato delle statine in Italia è in continua ascesa negli ultimi anni ed assorbe una rilevante quota della spesa farmaceutica a carico del SSN. Dal 2000 al 2004 il consumo di statine è quintuplicato, mentre il costo medio ponderato è lievemente diminuito (Figura 4a e 4b) [53].

Attualmente in Italia sono in commercio cinque inibitori della HMGCoA riduttasi (fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina e pravastatina) con diversi nomi commerciali, vari dosaggi e diverse confezioni.

La Tabella VII riporta i prezzi al pubblico per ogni tipo di confezione, il costo per unità farmaceutica (compressa o capsula) e il costo d'acquisto per il Servizio Sanitario Nazionale. Il costo all'SSN è calcolato applicando, al prezzo al pubblico, lo sconto minimo di cessione alle strutture pubbliche previsto dalla normativa vigente. Tali prezzi sono validi quindi per le strutture ospedaliere o in caso di distribuzione diretta, nelle Regioni che attuano tale sistema di risparmio. La Tabella VII riporta inoltre il costo giornaliero rimborsato dal SSN italiano calcolato in base alla DDD [54]. Tale dose rappresenta l'ipotetica dose media giornaliera di mantenimento di un farmaco, riferita ad una via di somministrazione e all'indicazione terapeutica principale per l'adulto, in questo caso il trattamento dell'ipercolesterolemia in pazienti a rischio cardiovascolare.

Inoltre, il profilo di efficacia può risultare diverso se si considera come parametro di valutazione la percentuale di soggetti responders piuttosto che la percentuale di riduzione delle LDL-C o di altri parametri.

Infatti, se si misura l'efficacia in termini di percentuale di pazienti responders (identificati come pazienti che raggiungono i livelli di LDL-C definiti dalle linee guida Adult Treatment Panel III - ATP III), si è osservato che le due statine maggiormente efficaci sono

Occorre evidenziare che le DDD sono unità tecniche di misura, alle quali non si può attribuire il significato di dosi medie prescritte, né di dosi equiefficaci; per tali ragioni i relativi costi non sono direttamente confrontabili.

Poiché il confronto indifferenziato tra diversi dosaggi è inappropriato, al semplice costo andrebbe rapportato anche l'effetto, considerando ad esempio la capacità di ogni statina di influenzare i diversi fattori di rischio già citati. A tal fine è possibile riprendere le Figure 2 e 3, che rappresentano graficamente l'efficacia globale delle diverse molecole, e inserire i DTC calcolati precedentemente (Figure 5 e 6). Naturalmente tale rappresentazione non deve essere interpretata come un'analisi costo/efficacia, bensì come un metodo rapido e diretto per associare visivamente il costo giornaliero di un trattamento e il suo effetto metabolico.

Le analisi costo/efficacia stimano il costo per anno di vita guadagnato o per anno di vita guadagnato ponderato per la qualità di vita. Diverse analisi farmacoeconomiche negli anni recenti hanno dimostrato come le statine, anche le più costose, grazie alla loro efficacia nel ridurre la mortalità e la morbilità cardiovascolare, producano guadagni in anni di vita ed in qualità di vita ad un costo ritenuto conveniente o accettabile in caso di prevenzione secondaria o quando si attua la prevenzione primaria in soggetti ad alto rischio [55-58].

La fluvastatina, avendo i costi di acquisto minori, rientra a pieno titolo in questo giudizio.

CONCLUSIONI

Esistono chiare evidenze che l'ipercolesterolemia-LDL è un fattore di rischio potente e indipendente di cardiopatia coronarica; il rischio di morbilità e di mortalità è aumentato dalla presenza di ridotti livelli di colesterolo HDL. È stato altresì rilevato che elevati livelli di trigliceridi (180-400 mg/dl) si possono associare ad un aumentato rischio cardiovascolare. Come specificato anche dalle linee guida europee ed internazionali e dall'ultima revisione della nota 13 dell'AIFA, è evidente che l'obiettivo di una terapia ipolipemizzante non sia semplicemente quello di ridurre il colesterolo LDL, ma l'approccio al dismetabolismo lipidico deve essere globale e mirato alla riduzione del rischio cardiovascolare del paziente.

Fluvastatina 80 mg RP ha dimostrato di possedere un'efficacia paragonabile alle altre statine per ciò che concerne la riduzione di colesterolo totale e colesterolo LDL a cui si associa un'importante azione sui trigliceridi e un'efficacia significativamen-

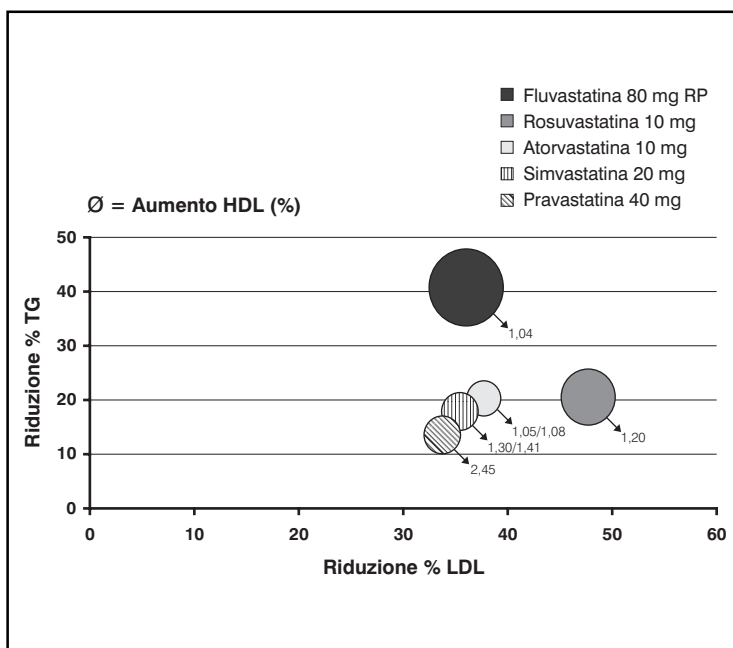


Figura 5

DTC in relazione agli effetti metabolici massimi

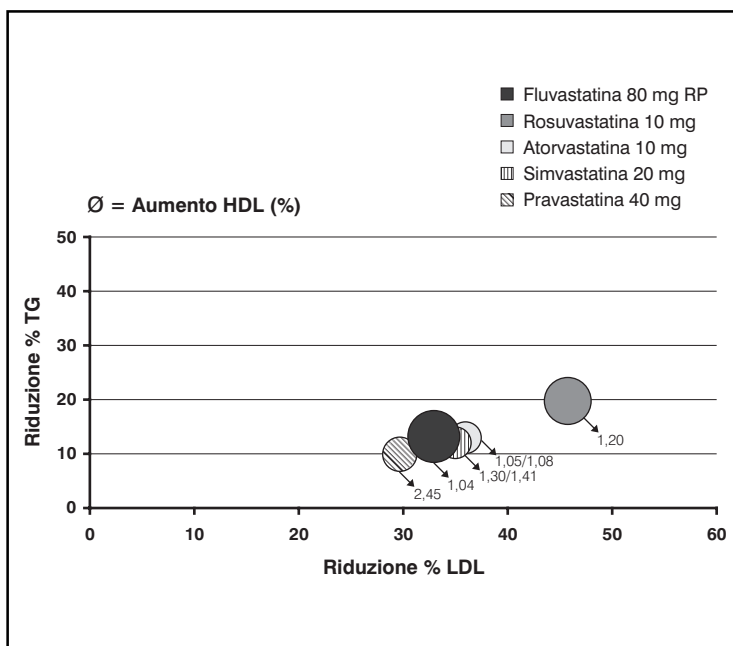


Figura 6

DTC in relazione agli effetti metabolici minimi

te superiore sull'incremento del colesterolo HDL.

Il farmaco, grazie a quest'azione, ha dimostrato di ridurre significativamente l'incidenza di Eventi Avversi Cardiaci Maggiori (MACE) mantenendo nel contempo un buon profilo di sicurezza.

Il profilo di efficacia globale, unitamente a quello economico, rendono fluvastatina un'opzione di trattamento competitiva, ovvero una modalità di impiego delle risorse sanitarie altamente efficiente.

Profilo terapeutico e farmacoeconomico della formulazione a rilascio prolungato (RP) di fluvastatina

Prodotti Dosaggi Confezioni	Prezzo al pubblico (euro)		Prezzo (euro) SSN*		DTC (euro) SSN
	Confezione	Unità	Confezione	Unità	DDD
Fluvastatina 14 cps 40 mg	11,79	0,84	5,36	0,38	0,38
Fluvastatina 28 cpr 80 mg RP	29,03	1,04	13,19	0,47	-
Pravastatina 10 cpr 20 mg	12,64	1,26	5,74	0,57	0,57
Pravastatina 14 cpr 40 mg	34,29	2,45	15,59	1,11	-
Simvastatina 20 cpr 10 mg	26,70-28,56	1,33-1,43	Non rimborsata		-
Simvastatina 10 cpr 20 mg	14,1	1,41	6,41	0,64	0,48
Simvastatina 10 cpr 40 mg	20,16	2,02	9,16	0,92	-
Simvastatina 28 cpr 20 mg	36,33	1,30	22,01	0,79	0,59
Simvastatina 28 cpr 40 mg	51,36	1,83	31,12	1,11	-
Rosuvastatina 28 cpr 10 mg	33,60	1,20	20,36	0,73	0,73
Rosuvastatina 28 cpr 20 mg	50,40	1,80	30,54	1,09	-
Rosuvastatina 28 cpr 40 mg	50,40	1,80	30,54	1,09	-
Atorvastatina 10 cpr 10 mg	10,8	1,08	6,54	0,65	0,65
Atorvastatina 10 cpr 20 mg	16,64	1,66	10,08	1,01	-
Atorvastatina 30 cpr 10 mg	31,43	1,05	19,04	0,63	0,63
Atorvastatina 30 cpr 20 mg	49,41	1,65	29,94	1,00	-
Atorvastatina 30 cpr 40 mg	49,41	1,65	29,94	1,00	-

Tabella VII

Prezzo delle principali confezioni di statine disponibili in commercio, costo giornaliero al pubblico, per DDD e a carico delle strutture pubbliche

DDD: fluvastatina = 40mg; pravastatina = 20mg; simvastatina = 15mg; rosuvastatina = 10mg; atorvastatina = 10mg

* In caso di distribuzione diretta o di utilizzo all'interno di una struttura ospedaliera. Nelle farmacie territoriali, il prezzo al SSN sarà invece pari a quello al pubblico con uno sconto variabile solitamente fra il 4 e il 6%

BIBLIOGRAFIA

1. Maron DJ, Fazio S, Linton MRF. Current Perspectives on Statins. *Circulation* 101:207-213, 2000.
2. Vaughan CJ, Gotto AM. Update on Statins: 2003. *Circulation* 110:886-892, 2004.
3. Cheung BMY et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 57: 640-651, 2004.

4. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Cholesterol Education Program. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health.
5. Tolonen H et al. Prevalence, awareness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations: results from the WHO MONICA Project. *Int J Epidemiol.* 2005 Feb;34(1):181-92.
6. Waters DD, Azar RR. Should intensive cholesterol lowering play a role in the management of acute coronary syndromes? *Am J Cardiol.* 2000 Oct 19;86(8B):35J-42J; discussion 42J-43J.
7. Endo A et al. Inhibition of cholesterol synthesis in vitro and in vivo by ML-236A and ML-236B, competitive inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Eur J Biochem.* 77:31-36, 1977.
8. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science.* 232: 34-47, 1986.
9. Ginsberg HN et al. Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin: implications for regulation of apolipoprotein B synthesis. *J Clin Invest.* 80:1692-1697, 1987.
10. Grundy SM. Consensus statement: role of therapy with "statins" in patients with hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 81(suppl 4A): 1B-6B, 1998.
11. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 81:66B- 69B, 1998.
12. Kostner GM et al. HMG-CoA reductase inhibitors lower LDL cholesterol without reducing Lp(a) levels. *Circulation.* 80:1313-1319, 1989.
13. Bredie S et al. Comparison of gemfibrozil versus simvastatin in familial combined hyperlipidemia and effects on apolipoprotein-B-containing lipoproteins, low-density lipoprotein subfraction profile, and low-density lipoprotein oxidizability. *Am J Cardiol.* 75:348-353, 1995.
14. Jans DM et al. Effect of statins on macrophage activation after platelet phagocytosis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005 Jun;19(3):401.
15. Treatment of hyperlipidaemia: aims and selection. Finnish Medical Society Duodecim - Professional Association. 2001 Jan 4 (revised 2004 Sep 30).
16. Lipids and the Primary Prevention of Coronary Heart Disease: A National Clinical Guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN Publication No. 40, September 1999.
17. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice *European Heart Journal* 2003;24: 1601-10.
18. Il progetto CUORE scopre le sue carte. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2004;2:57-63.
19. Palmieri L et al. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Super Sanità* 2004;40(4):393-9.
20. Baetta R et al. Fluvastatin Reduces Tissue Factor Expression and Macrophage Accumulation in Carotid Lesions of Cholesterol-Fed Rabbits in the Absence of Lipid Lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:692-698, 2002.
21. Sakamoto K et al. Fluvastatin Prevents Vascular Hyperplasia by Inhibiting Phenotype Modulation and Proliferation Through Extracellular Signal-Regulated Kinase 1 and 2 and p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Inactivation in Organ-Cultured Artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:327-333, 2005.
22. Lescol® - Riassunto caratteristiche del prodotto.
23. Levy RI, Troendle AJ, Fattu JM A quarter century of drug treatment of dyslipoproteinemia, with a focus on the new HMG-CoA reductase inhibitor fluvastatin. *Circulation.* 1993 Apr;87(4 Suppl):III45-53.
24. Langtry HD, Markham A. Fluvastatin: a review of its use in lipid disorders. *Drugs.* 1999 Apr;57(4):583-606. Review. Erratum in: *Drugs* 1999 Sep;58(3):404.
25. Smith HT et al. Pharmacokinetics of fluvastatin and specific drug interactions. *Am J Hypertens.* 1993 Nov;6(11 Pt 2):375S-382S.
26. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins), including rosuvastatin and pitavastatin. *J Clin Pharmacol.* 42:835-845, 2002.
27. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 80:106-107, 1997.
28. Sudhop T et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation.* 106:1943-1948, 2002.

29. Peters TK, Mehra M, Muratti EN. Efficacy and safety of fluvastatin in hypertensive patients. An analysis of a clinical trial database. *Am J Hypertens*. 1993 Nov;6(11 Pt 2):340S-345S.
30. Farmer JA, Torre-Amione G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Saf*. 2000 Sep;23(3):197-213.
31. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 289:1682-1690, 2003.
32. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 116:408-416, 2004.
33. Wortmann RL. Diseases of skeletal muscle. In: Wortman RL, ed. *Clinical disorders of skeletal muscle*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
34. Bruckert E et al.: Prédiction du Risque Musculaire en Observationnel (PRIMO) study. *J Am Coll Cardiol Abstr*. 831-835 2005,45(3) Suppl.A 412.
35. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother*. 2001 Jul-Aug;35(7-8):908-17.
36. Jokubaitis LA. Fluvastatin in combination with other lipid-lowering agents. *Br J Clin Pract Suppl*. 1996 Jan;77A:28-32.
37. Ballantyne CM, McKenney J, Trippe BS. Efficacy and safety of an extended-release formulation of fluvastatin for once-daily treatment of primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2000 Oct 1;86(7):759-63.
38. Jones P et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol*. 1998 Mar 1;81(5):582-7. Erratum in: *Am J Cardiol* 1998 Jul 1;82(1):128.
39. Ballantyne et al. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clin Ther*. 2001 Feb;23(2):177-92.
40. Olsson AG et al. Comparison of the efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release and immediate-release formulations in the treatment of primary hypercholesterolemia: A randomized trial. *Clin Ther* 23:45-61, 2001.
41. Bruckert E et al. Short-term efficacy and safety of extended-release fluvastatin in a large cohort of elderly patients. *Am J Geriatr Cardiol*. 2003 Jul-Aug;12(4):225-31.
42. Bevilacqua M et al. Metabolic effects of fluvastatin extended release 80 mg and atorvastatin 20 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and low serum high-density lipoprotein cholesterol levels: A 4-month, prospective, open-label, randomized, blinded-end point (probe) trial. *Curr Therap Res* 2004;65:330-344.
43. Marz W et al. Fluvastatin lowers atherogenic dense low-density lipoproteins in postmenopausal women with the atherogenic lipoprotein phenotype. *Circulation*. 2001 Apr 17;103(15):1942-8.
44. Shimabukuro M et al. Fluvastatin improves endothelial dysfunction in overweight postmenopausal women through small dense low-density lipoprotein reduction. *Metabolism*. 2004 Jun;53(6):733-9.
45. Yoshino G et al. Fluvastatin increases LDL particle size and reduces oxidative stress in patients with hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2003;10(6):343-7.
46. Winkler K et al. Effect of fluvastatin slow-release on low density lipoprotein (LDL) subfractions in patients with type 2 diabetes mellitus: baseline LDL profile determines specific mode of action. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Dec;87(12):5485-90.
47. Winkler K et al. Fluvastatin slow-release lowers platelet-activating factor acetyl hydrolase activity: a placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Mar;89(3):1153-9.
48. Serruys PW et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jun 26;287(24):3215-22.
49. Ballantyne CM et al. Fluvastatin reduces cardiac mortality in patients with coronary heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2004 Jan;18(1):67-75.
50. Jardine AG et al. Fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transplant*. 2004 Jun;4(6):988-95.
51. Jones PH et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses *Am J Cardiol*. 2003 Jul 15;92(2):152-60.
52. Shepherd J et al. 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 Mar 6;91(5A):11C-17C; discussion 17C-19C.
53. Dati Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali, 2005

54. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology - www.whocc.no
55. Marshall T. Coronary heart disease prevention: insights from modelling incremental cost effectiveness. *BMJ* 327: 29 November 2003.
56. Tarraga-Lopez PJ et al. A pharmacoeconomic evaluation of statins in the treatment of hypercholesterolaemia in the primary care setting in Spain. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(3):275-87.
57. Delea TE et al. Cost-effectiveness of fluvastatin following successful first percutaneous coronary intervention. *Ann Pharmacother*. 2005 Apr;39(4):610-6. Epub 2005 Mar 1.
58. van Hout BA, Simoons ML. Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors; whom to treat? *Eur Heart J*. 2001 May;22(9):751-61.