

Uso di rosuvastatina per l'ipercolesterolemia da inibitori della proteasi in un paziente con infezione da HIV e alto rischio cardiovascolare

Leonardo Calza¹

Abstract

Rosuvastatin represents one of the latest inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase introduced in clinical practice for the treatment of hypercholesterolaemia. In comparative trials, across dose ranges this statin reduced low-density lipoprotein (LDL) cholesterol and total cholesterol significantly more than atorvastatin, simvastatin, and pravastatin, and triglycerides significantly more than simvastatin and pravastatin. In healthy subjects with normal LDL cholesterol and elevated C-reactive protein, rosuvastatin treatment produced a significant decrease in the incidence of cardiovascular events. Its chemical and pharmacokinetic properties suggest a very limited penetration in extrahepatic tissues with a lower risk of muscle toxicity and metabolically mediated drug-drug interactions, suggesting a low risk of pharmacokinetic interactions with antiretroviral drugs in patients with HIV infection. We describe a case of protease inhibitor-associated hypercholesterolaemia in a male HIV-infected patient with high cardiovascular risk. Treatment with rosuvastatin led to a significant reduction in total and LDL cholesterol levels, with a good tolerability profile after 15 months of follow-up.

Keywords: HIV infection, antiretroviral therapy, protease inhibitors, hypercholesterolaemia, rosuvastatin

Use of rosuvastatin to treat protease inhibitor-associated hypercholesterolaemia in a HIV-infected patient at high risk of cardiovascular diseases
CMI 2010; 4(3): 109-115

CASO CLINICO

Si descrive il caso di un paziente maschio, di razza caucasica, fumatore (20-30 sigarette al dì) dall'età di 18 anni, tossicodipendente ev (eroina) dai 25 ai 34 anni, con padre deceduto per infarto miocardico acuto all'età di 47 anni e riscontro occasionale di infezione da HIV nell'anno 2000, all'età di 40 anni, senza alcuna manifestazione clinica.

I primi esami ematici immuno-virologici effettuati nel marzo 2000 dimostravano un assetto immunitario già marcatamente compromesso (conta linfociti T CD4+ = 218 cellule/mm³, pari al 11%) con elevata replicazione virale (HIV RNA = 120.000 copie/ml), mentre i restanti esami ematochimici risultavano nella norma. L'esame obiettivo

Perché descriviamo questo caso

La terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) ha notevolmente prolungato l'aspettativa media di vita dei pazienti con infezione da HIV, ma ha anche favorito l'insorgenza di frequenti eventi avversi, tra cui le alterazioni del metabolismo lipidico. La comparsa di ipercolesterolemia è frequentemente descritta nei pazienti in terapia antiretrovirale, soprattutto se trattati con inibitori della proteasi, e può favorire un aumento del rischio di eventi cardiovascolari a lungo termine. A tale riguardo diviene allora essenziale conoscere le corrette modalità di gestione terapeutica

¹ Ricercatore e Dirigente Medico, U.O. Malattie Infettive, Policlinico S. Orsola-Malpighi, "Alma Mater Studiorum" Università di Bologna

Corresponding author
Dott. Leonardo Calza
U.O. Malattie Infettive,
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Via G. Massarenti 11,
40138, Bologna.
Telefono: 051 6363355
Fax: 051 343500
leonardo.calza@unibo.it

della dislipidemia in questa tipologia di pazienti, ricorrendo se necessario all'uso di farmaci ipolipemizzanti efficaci e con basso rischio di interazioni farmacocinetiche con gli agenti antiretrovirali

generale risultava negativo, la pressione arteriosa era nei limiti di normalità (125/80 mmHg), ma si apprezzava una condizione di evidente sovrappeso (indice di massa corporea – BMI – pari a 29,5 kg/m²). Per il grave deficit immunitario nell'aprile 2000 si iniziava la terapia antiretrovirale con zidovudina, lamivudina e indinavir.

Tra il 2000 e il 2005 si modificava più volte il regime antiretrovirale in corso per la comparsa di effetti collaterali. La terapia con zidovudina, lamivudina e indinavir veniva modificata nel 2003 per l'insorgenza di colica renale con nefrolitiasi, sostituendo indinavir con saquinavir/ritonavir; questo schema veniva poi semplificato nel 2004 sostituendo saquinavir/ritonavir con efavirenz e nuovamente modificato dopo tre mesi sostituendo efavirenz con lopinavir/ritonavir per la persistenza di vertigini e insonnia. Nel 2005 la terapia era nuovamente modificata con tenofovir, lamivudina e atazanavir/ritonavir per la comparsa di diarrea persistente e ipertrigliceridemia imputabili a lopinavir/ritonavir. Durante questi anni si era riscontrato un graduale aumento della conta linfocitaria con replicazione virale costantemente soppressa.

Nel luglio 2006, all'età di 46 anni, il paziente era sempre asintomatico e in terapia con tenofovir, lamivudina e atazanavir/ritonavir. L'esame obiettivo generale confermava la presenza di sovrappeso (BMI = 29,7 kg/m²) ed evidenziava una pressione arteriosa ai limiti superiori della norma (140/85 mmHg). Gli esami ematici dimostravano una completa e persistente risposta immuno-virologica alla terapia antiretrovirale (conta linfociti T CD4+ = 644 cellule/mm³, pari al 29%; HIV RNA < 50 copie/ml), ma evidenziavano la comparsa di un'iperlipidemia mista (colesterolo totale = 242 mg/dl; colesterolo HDL = 35 mg/dl; colesterolo LDL = 151 mg/dl; trigliceridi = 276 mg/dl), che non era presente all'inizio della terapia antiretrovirale. Il rischio di infarto miocardico acuto nei successivi 10 anni, calcolato secondo lo score di Framingham [1], era pari al 21% e collocava dunque il paziente nella fascia di massimo

rischio cardiovascolare (equivalente a quello associato a un pregresso evento coronarico o alla presenza di diabete mellito). In base alle linee guida del *National Cholesterol Education Program III* [2] il valore ottimale del colesterolo LDL per un paziente con questo rischio cardiovascolare è inferiore a 100 mg/dl.

Il paziente fu immediatamente inserito in un programma volto all'abolizione del fumo, alla regolamentazione della dieta e allo svolgimento di regolare attività fisica, al fine di ridurre i fattori di rischio cardiovascolare modificabili. Nel contempo fu sottoposto a una visita cardiologica a seguito della quale si iniziò una terapia antipertensiva con atenololo (100 mg/die) più ramipril (5 mg/die) e ipolipemizzante con pravastatina (40 mg/die).

Nel marzo 2008, all'età di 48 anni, il paziente appariva in buone condizioni generali e affermava di assumere regolarmente le terapie farmacologiche, di seguire attentamente il programma dietetico e di attività fisica, oltre che di avere completamente abolito il fumo da circa due anni. L'esame obiettivo confermava una riduzione dell'indice di massa corporea (26,3 kg/m²), mentre la pressione arteriosa risultava nei limiti della norma (115/70 mmHg). La terapia antiretrovirale in corso era stata modificata con tenofovir/emtricitabina (nella coformulazione) associati ad atazanavir/ritonavir e gli esami ematici evidenziavano una viremia plasmatica costantemente soppressa con assetto immunologico stabile (HIV RNA < 50 copie/ml; conta linfociti T CD4+ = 818 cellule/mm³, pari al 32%) con colesterolemia ai limiti superiori della norma (colesterolo totale = 211 mg/dl; colesterolo HDL = 42 mg/dl; colesterolo LDL = 128 mg/dl) e persistente ipertrigliceridemia (325 mg/dl). Nel trattamento ipolipemizzante si associò allora a pravastatina una terapia con esteri etilici di acidi grassi poliinsaturi (3 g/die). Il rischio di infarto miocardico a 10 anni secondo l'equazione di Framingham [1] era ora del 4%.

Nel settembre 2008 gli esami ematici evidenziavano una riduzione della concentrazione plasmatica dei trigliceridi (227 mg/dl), ma la persistenza di lieve ipercolesterolemia (colesterolo totale = 224 mg/dl; colesterolo HDL = 46 mg/dl; colesterolo LDL = 135 mg/dl), per cui si incrementò il dosaggio di pravastatina a 80 mg/die.

Nel dicembre 2008 il paziente si recava al Pronto Soccorso del nostro Policlinico per la comparsa da 12 ore di tachipnea, dispnea

e dolore toracico ingravescenti. Gli esami laboratoristici e l'elettrocardiogramma evidenziavano un infarto miocardico acuto a sede inferiore, per cui si disponeva il ricovero nel reparto di Terapia Intensiva Cardiologica. La coronarografia dimostrava una placca fissurata con trombosi parietale del ramo interventricolare anteriore e una subocclusione della coronaria destra, che vennero trattate con angioplastica percutanea e posizionamento di stent. Gli esami ematochimici effettuati durante il ricovero evidenziavano: conta linfociti T CD4+ = 751 cellule/mm³ (pari al 31%); HIV RNA < 50 copie/ml; colesterolo totale = 210 mg/dl; colesterolo HDL = 41 mg/dl; colesterolo LDL = 113 mg/dl. Dopo 12 giorni di ricovero il paziente fu dimesso in buone condizioni generali con la seguente terapia: ticlopidina, isosorbide dinitrato, atenololo, ramipril/idroclorotiazide, tenofovir/emtricitabina, atazanavir/ritonavir, pravastatina (80 mg/die), esteri etilici di acidi grassi polinsaturi (3 g/die).

Nel gennaio 2009 il paziente si presentò alla visita di controllo nel nostro Ambulatorio. L'esame obiettivo generale non evidenziava segni particolari, l'indice di massa corporea era pari a 25,9 kg/m² e la pressione arteriosa era nella norma (110/80 mmHg). Gli esami di laboratorio confermarono un'ottima risposta immuno-virologica alla terapia antiretrovirale (conta linfociti T CD4+ = 894 cellule/mm³, pari al 34%; HIV RNA < 50 copie/ml), mentre l'assetto lipidico plasmatico evidenziava un valore di colesterolo LDL (120 mg/dl) superiore a quello auspicabile in un paziente con precedente infarto miocardico acuto (< 100 mg/dl), oltre alla persistenza di modesta ipertrigliceridemia (217 mg/dl).

Per tale motivo si decise di modificare la terapia ipolipemizzante sostituendo pravastatina con rosuvastatina (5 mg/die, dosaggio aumentato dopo 4 settimane a 10 mg/die).

Nel marzo 2009 il paziente si presentò alla visita di controllo apparendo in buone condizioni generali e completamente asintomatico. L'indice di massa corporea era pari a 25,5 kg/m² e la pressione arteriosa era nella norma (110/75 mmHg). Gli esami laboratoristici di controllo evidenziarono la completa normalizzazione dei parametri lipidici plasmatici (colesterolo totale = 176 mg/dl; colesterolo HDL = 45 mg/dl; colesterolo LDL = 89 mg/dl; trigliceridi = 175 mg/dl), così come risultavano nella norma la creatina-fosfochinasi (CPK) e gli indici di funzionalità epatica e renale.

Nel marzo 2010, dopo 15 mesi dall'inizio della terapia ipolipemizzante con rosuvastatina, il paziente si presentava sempre asintomatico, in condizioni cliniche stabili, senza alcun evento avverso riconducibile alla terapia farmacologica in corso. Gli esami di laboratorio, oltre a confermare la persistente soppressione della viremia plasmatica con costante incremento della conta dei linfociti T CD4+, dimostravano un assetto lipidico stabile con concentrazione di colesterolo e trigliceridi nella norma, oltre alla persistente normalità degli indici di funzionalità epato-renale e della CPK. La determinazione della concentrazione di valle (C_{trough}) di atazanavir, effettuata con cromatografia liquida abbinata alla spettrometria di massa (HPLC/MS-MS), risultò pari a 221 ng/ml, ovvero entro il range terapeutico suggerito dagli studi di farmacocinetica relativi a questo farmaco [3].

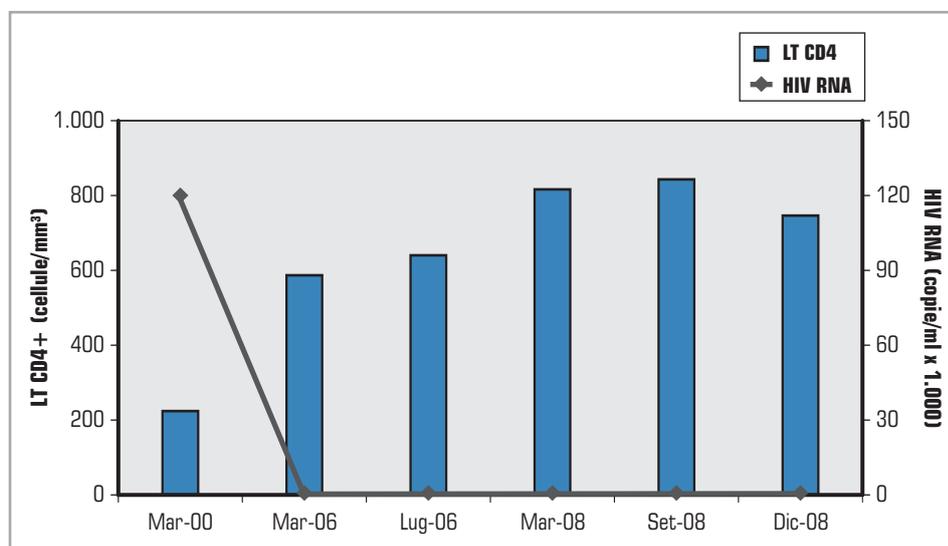
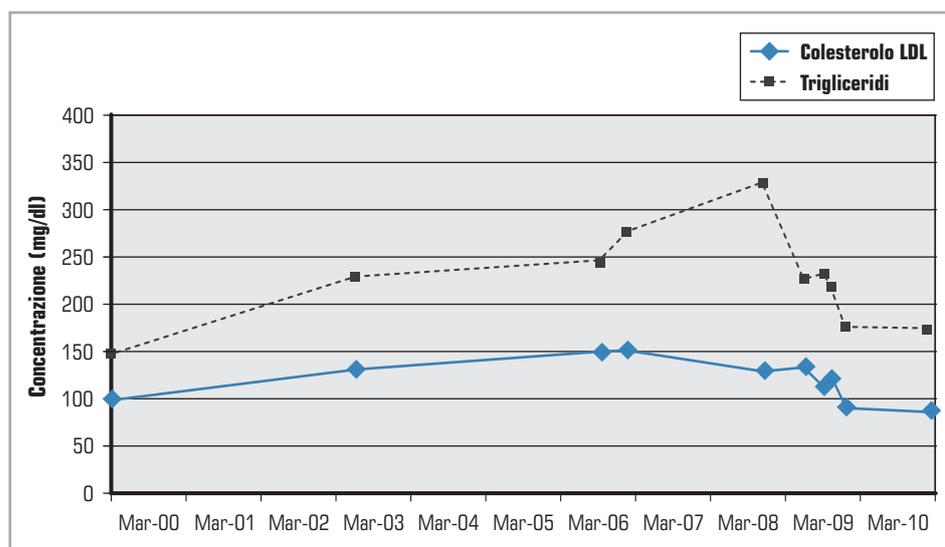


Figura 1
Andamento temporale dei parametri immuno-virologici del paziente (conta dei linfociti T CD4+ e HIV RNA)

Figura 2

Andamento temporale della concentrazione dei parametri lipidici del paziente (colesterolo LDL e trigliceridi)



L'andamento nel tempo dei parametri immuno-virologici e lipidici del paziente è rappresentato nelle Figure 1 e 2.

DISCUSSIONE

Il riscontro di iperlipidemia è un evento avverso molto frequente nei pazienti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) sottoposti a terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART).

L'iperlipidemia può essere rappresentata da ipertrigliceridemia, da ipercolesterolemia o da entrambe queste alterazioni, e si associa spesso ad anomalie del metabolismo glucidico (insulino-resistenza, ridotta tolleranza al glucosio e diabete mellito) e a una ridistribuzione del tessuto adiposo corporeo, configurando la cosiddetta sindrome lipodistrofica. Queste alterazioni metaboliche e morfologiche possono essere osservate in associazione alla terapia con tutti i farmaci antiretrovirali, ma specialmente con alcuni inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa o NRTI (stavudina, didanosina, zidovudina) e con gli inibitori della proteasi o PI [4,5].

Poiché l'introduzione dell'HAART nella pratica clinica a partire dal 1996 ha notevolmente ridotto la mortalità per sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) e sensibilmente prolungato l'aspettativa media di vita dei pazienti con infezione da HIV, la persistenza di queste alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico può influire sulla prognosi a lungo termine dei pazienti HIV-positivi, favorendo in particolare l'insorgenza di malattie cardiovascolari. Recenti

studi di coorte e osservazionali hanno infatti dimostrato un significativo aumento dell'incidenza di infarto miocardico acuto e malattie cerebrovascolari nei suddetti pazienti in associazione a una prolungata esposizione alla terapia antiretrovirale di combinazione, anche se il rischio assoluto di complicanze cardiovascolari rimane contenuto e certamente controbilanciato dagli indubbi vantaggi indotti dalla terapia in termini di riduzione della mortalità per AIDS [6-8].

Anche se la correzione della dieta e dello stile di vita rimane l'intervento primario e imprescindibile nel caso di significativa iperlipidemia associata all'HAART, l'inizio di una terapia farmacologica ipolipemizzante diviene necessario nei soggetti con iperlipidemia marcata e persistente, qualora anche la modifica dello schema antiretrovirale in corso (ricorrendo a farmaci con un minore impatto sul profilo lipidico) sia inefficace o non praticabile. La scelta del farmaco ipolipemizzante più appropriato in questi pazienti si rivela però alquanto difficoltosa per il rischio di interazioni farmacologiche con gli agenti antiretrovirali (in particolare con i PI) e di una minore aderenza del paziente a schemi posologici sempre più complessi.

Gli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasi, o statine, sono i farmaci di prima scelta nel trattamento dell'ipercolesterolemia e dell'iperlipidemia mista, risultando efficaci nella popolazione generale nel ridurre significativamente la concentrazione plasmatica di colesterolo totale e LDL e, di conseguenza, l'incidenza di eventi coronarici. Alcuni di questi composti, tuttavia, essendo metabolizzati prevalentemente dal citocromo

P450 3A4 epatico, presentano il rischio di rilevanti interazioni farmacocinetiche con altri farmaci metabolizzati attraverso la stessa via, tra i quali gli inibitori della proteasi. Per tale motivo statine quali simvastatina e lovastatina sono controindicate nei pazienti in terapia antiretrovirale con inibitori della proteasi, mentre statine quali pravastatina e fluvastatina (che presentano una diversa via metabolica) possono essere utilizzate anche in associazione ai suddetti farmaci [9]. Recentemente un nuovo composto di questa classe, pitavastatina, è stato approvato negli Stati Uniti dalla *Food and Drug Administration* per l'uso clinico. Negli studi di registrazione pitavastatina ha evidenziato una buona efficacia clinica associata a una soddisfacente tollerabilità, anche se dovrà essere ulteriormente valutata sotto il profilo delle interazioni farmacocinetiche [10].

Rosuvastatina è un composto ipolipemizzante di sintesi appartenente alla classe delle statine e introdotto in commercio nel 2004 che ha evidenziato *in vitro* e *in vivo* una potente inibizione competitiva della HMG-CoA reduttasi. Negli studi clinici questa statina ha dimostrato un'efficacia nella riduzione del colesterolo totale e LDL significativamente superiore a quella evidenziata da dosaggi equivalenti di atorvastatina, simvastatina e pravastatina, in associazione a evidenti riduzioni del livello dei trigliceridi e aumenti di quello del colesterolo HDL. Anche la sua tollerabilità è risultata generalmente buona e sovrapponibile a quella delle altre statine, mentre rari casi di rhabdomiolisi sono stati descritti in pazienti con nefropatie croniche e a dosaggi elevati (80 mg/die) [11,12].

Poiché rosuvastatina non è metabolizzata dagli isoenzimi del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), ma solo in minima parte da quelli del citocromo 2C9 (CYP2C9), non sono attese significative interazioni farmacocinetiche con composti metabolizzati in prevalenza attraverso questa via, tra i quali gli inibitori della proteasi. A tale riguardo, rosuvastatina acquista un notevole interesse per il trattamento dell'ipercolesterolemia nei pazienti HIV-positivi in terapia antiretrovirale [13].

Uno studio clinico randomizzato condotto su 85 pazienti HIV-positivi in terapia con inibitori della proteasi e affetti da ipercolesterolemia ha confrontato efficacia e sicurezza di un trattamento ipolipemizzante con rosuvastatina (10 mg/die), pravastatina (20 mg/die) o atorvastatina (10 mg/die).

Dopo un follow-up di 12 mesi, tutti e tre i trattamenti risultavano ben tollerati, ma quello con rosuvastatina aveva prodotto una riduzione significativamente maggiore dei livelli di colesterolo totale e LDL [14]. Un recente studio randomizzato ha valutato a confronto una terapia con rosuvastatina (10 mg/die) e con pravastatina (40 mg/die) in 83 pazienti HIV-positivi in trattamento con inibitori della proteasi e iperlipidemia. Dopo 45 giorni di terapia con le statine, nel gruppo di rosuvastatina si è osservata anche in questo studio una riduzione significativamente maggiore delle concentrazioni di colesterolo LDL e trigliceridi, con un profilo di eventi avversi sovrapponibile nei due gruppi [15].

Alcuni studi di farmacocinetica hanno però evidenziato potenziali interazioni di rosuvastatina con alcuni inibitori della proteasi. In particolare sono stati evidenziati significativi incrementi delle concentrazioni plasmatiche di questa statina (C_{min} , C_{max} e AUC) quando assunta in associazione a lopinavir/ritonavir [16,17], atazanavir/ritonavir [18] e tipranavir/ritonavir [19], mentre i livelli plasmatici degli inibitori della proteasi non hanno subito rilevanti modificazioni in associazione alla statina. A questo proposito sembra dunque opportuno raccomandare di usare con cautela rosuvastatina nei pazienti in terapia con inibitori della proteasi, iniziando sempre con bassi dosaggi (5 mg/die, con graduale incremento ma senza mai superare i 10-20 mg/die) e monitorando frequentemente l'eventuale insorgenza di eventi avversi (tra cui soprattutto l'aumento dei livelli sierici della CPK).

Le possibili interazioni tra rosuvastatina e inibitori della proteasi sono probabilmente riconducibili non agli isoenzimi CYP3A4 o CYP2C9, ma al sistema dei trasportatori di membrana degli anioni organici (*Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1*, OATP1B1). OATP1B1 è un trasportatore localizzato sulla membrana basolaterale degli epatociti coinvolto nel trasporto all'interno di queste cellule di numerosi farmaci, tra i quali statine e inibitori della proteasi [20]. La rimozione delle statine dal plasma e la loro azione farmacologica all'interno degli epatociti dipende dunque dal corretto funzionamento di questo trasportatore. Alcuni inibitori della proteasi, come ritonavir, inibiscono l'attività dell'OATP1B1, e, di conseguenza, ostacolano il trasporto negli epatociti delle statine, riducendo così la loro efficacia clinica e causando un aumento dei

Farmaco	Dosaggio (mg/die)	Dosaggio consigliato in associazione con	
		PI	NNRTI
Pravastatina	20-80	Considerare il dosaggio più elevato	Considerare il dosaggio più elevato
Fluvastatina	20-80	Considerare il dosaggio più elevato	Considerare il dosaggio più elevato
Atorvastatina	10-80	Usare un basso dosaggio (10-40 mg/die)	Considerare il dosaggio più elevato
Rosuvastatina	5-40	Usare un basso dosaggio (5-20 mg/die)	Usare un basso dosaggio (5-20 mg/die)
Simvastatina	10-80	Controindicata	Considerare il dosaggio più elevato

Tabella I
Statine consigliate per il trattamento dell'ipercolesterolemia nei pazienti con infezione da HIV in terapia antiretrovirale [21]

NNRTI = inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa;
 PI = inibitori della proteasi

loro livelli plasmatici e del rischio di tossicità [16,20].

Nel caso clinico da noi descritto, l'ipercolesterolemia associata alla terapia con inibitori della proteasi in un paziente con elevato rischio cardiovascolare (pregresso infarto miocardico acuto) non era adeguatamente controllata con una statina abitualmente utilizzata nei pazienti in terapia antiretrovirale (pravastatina) a dosaggio pieno (80 mg/die). Solo l'introduzione di rosuvastatina al dosaggio di 10 mg/die ha consentito di ridurre significativamente i livelli sierici di colesterolo totale e LDL riportandoli al di sotto dei valori considerati ottimali nei soggetti con questo tipo di rischio cardiovascolare. L'uso di rosuvastatina a questo dosaggio è risultato, oltre che pienamente efficace, ben tollerato dopo oltre un anno di trattamento, senza il riscontro di eventi avversi rilevanti (tra cui innalzamenti del valore sierico della CPK).

CONCLUSIONI

Il profilo lipidico plasmatico (colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi) deve essere periodicamente monitorato nei pazienti con infezione da HIV in terapia antiretrovirale per la frequente insorgenza di iperlipidemia associata agli inibitori della proteasi e per

le potenziali complicanze cardiovascolari a lungo termine a essa correlate. Il trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia in questi pazienti impone *in primis* l'uso di statine che, per la loro via metabolica, presentano un basso rischio di interazioni farmacocinetiche con i suddetti farmaci, quali pravastatina e fluvastatina. Nel caso in cui queste si rivelino inefficaci, può essere considerato il ricorso ad atorvastatina o a rosuvastatina a basso dosaggio, che hanno evidenziato un più marcato effetto ipolipemizzante. L'uso di rosuvastatina va però effettuato con cautela (utilizzando dosaggi non superiori a 10-20 mg/die) e richiede un frequente monitoraggio degli eventuali eventi avversi (tra cui soprattutto tossicità epatica e tossicità muscolare con aumento della CPK) per il possibile incremento dei livelli plasmatici del farmaco quando associato alla terapia con inibitori della proteasi.

Le statine consigliate in associazione alla terapia antiretrovirale, con i relativi dosaggi raccomandati, sono elencate nella Tabella I.

DISCLOSURE

L'Autore dichiara di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Risk Assessment Tool for Estimating 10-year Risk of Developing Hard CHD (Myocardial Infarction and Coronary Death). Disponibile su: <http://hp2010.nhlbihin.net/atpiiii/calculator.asp?usertype=prof>
2. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-32
3. Cleijns RM, van de Ende ME, Kroon FP, Lunel FV, Koopmans PP, Gras L et al. Therapeutic drug monitoring of the HIV protease inhibitor atazanavir in clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 897-900

4. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, Balks HJ, Brabant G, Körner T et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: 63-70
5. Graham NM. Metabolic disorders among HIV-infected patients treated with protease inhibitors: a review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25(Suppl 1): S4-S11
6. Mary-Krause M, Cotte L, Simon A, Partisani M, Costagliola D; Clinical Epidemiology Group from the French Hospital Database. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. *AIDS* 2003; 17: 2479-86
7. DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007; 356: 1723-35
8. Iloje UH, Yuan Y, L'italien G, Mauskopf J, Holmberg SD, Moorman AC et al. Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *HIV Med* 2005; 6: 37-44
9. Penzak SR, Chuck SK, Stajich GV. Safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hyperlipidemia in patients with HIV infection. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1066-71
10. Watson KE. Pitavastatin: the newest HMG-CoA reductase inhibitor. *Rev Cardiovasc Med* 2010; 11: 26-32
11. Cheng JW. Rosuvastatin in the management of hyperlipidemia. *Clin Ther* 2004; 26: 1368-87
12. Cheng-Lai A. Rosuvastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor for the treatment of hypercholesterolemia. *Heart Dis* 2003; 5: 72-8
13. Calza L. Long-term use of rosuvastatin: a critical risk benefit appraisal and comparison with other antihyperlipidemics. *Drug Health Pat Saf* 2009; 1: 25-33
14. Calza L, Manfredi R, Colangeli V, Pocaterra D, Pavoni M, Chiodo F. Rosuvastatin, pravastatin, and atorvastatin for the treatment of hypercholesterolaemia in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Curr HIV Res* 2008; 6: 572-8
15. Aslangul E, Assoumou L, Bittar R, Valantin MA, Kalmykova O, Peytavin G et al. Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1-infected patients receiving protease inhibitors: a randomized trial. *AIDS* 2010; 24: 77-83
16. van der Lee M, Sankatsing R, Schippers E, Vogel M, Fätkenheuer G, van der Ven A et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2007; 12: 1127-32
17. Kiser JJ, Gerber JG, Predhomme JA, Wolfe P, Flynn DM, Hoody DW. Drug/drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 570-8
18. Busti AJ, Bain AM, Hall RG 2nd, Bedimo RG, Leff RD, Meek C et al. Effects of atazanavir/ritonavir or fosamprenavir/ritonavir on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51: 605-10
19. Pham PA, la Porte CJ, Lee LS, van Heeswijk R, Sabo JP, Elgadi MM et al. Differential effects of tipranavir plus ritonavir on atorvastatin or rosuvastatin pharmacokinetics in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 4385-92
20. Kis O, Zastre JA, Ramaswamy M, Bendayan R. pH dependence of OATP2B1 transporter in Caco-2 cells: potential role in antiretroviral drug oral bioavailability and drug-drug interactions. *J Pharmacol Exp Ther* 2010 May 27 [Epub ahead of print]
21. European AIDS Clinical Society. Guidelines: prevention and management of non-infectious comorbidities in HIV. Version 5, November 2009. Disponibile su: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org>