

REVIEW ARTICLES

Third generation of statins: effects compared in clinical studies

V. Cobets

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology
20, Nicolae Testemitsanu Street, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: valcobe@mail.ru. Manuscript received February 19, 2013; accepted May 15, 2013

Abstract

Accordingly to data obtained in many large clinical studies especially belonging to Galaxy project rosuvastatin, the most recent statin has demonstrated, comparatively to atorvastatin, a stronger hypolipemiant effect emphasized thereby the circulating levels of total, LDL- and HDL cholesterol, triglycerides, apo-A, apo-B and apo-B/apo-A ratio as well as concerning the number of patients achieving lipid indices target. Rosuvastatin influenced better also the endothelial dysfunction, evidences basically being linked to atherosclerotic plaque regression, nonspecific systemic inflammation response, artery intima-media thickness and flow mediated artery dilation. A lower lipophilicity of rosuvastatin than atorvastatin is an important support ensuring a lesser risk of adverse affects such as: insulin secretion fall and insulin resistance boosting, rhabdomyolysis, myotoxicity, cognitive dysfunction and insomnia.

Key words: rosuvastatin, atorvastatin, hypolipemiant and pleiotropic effects.

Третье поколение статинов: сравнительные эффекты клинических исследований

В. Кобец

Реферат

Полученные результаты в многочисленных клинических исследованиях, относящихся в основном к проекту Galaxy, выявили более выраженный гиполипидный эффект розувастатина, по сравнению с аторвастатином. Исследователи оценивали результаты действия этих препаратов по динамике циркулирующих уровней общего холестерина, LD и HDL-холестерина, триглицеридов, apo-A, apo-B и соотношения apo-B/apo-A, а также по числу пациентов достигших целевых уровней липидных показателей. Розувастатин оказал и лучшее воздействие на эндотелиальную дисфункцию, обоснованное степенью регрессии атеромы, уменьшением системной неспецифической воспалительной реакции и толщины интимы артерии, а также увеличением индуцированной гемодинамическим стрессом артериальной дилатации. Меньшая липофильность розувастатина, чем у аторвастатина является важным свойством препарата, обеспечивающим снижение риска таких побочных эффектов, как уменьшение секреции инсулина и увеличение инсулинорезистентности, рабдомиолиз, миотоксичность, нарушение когнитивной функции и сна.

Ключевые слова: розувастатин, аторвастатин, гиполипидный и плеiotропный эффекты.

Introducere

Statinele au consolidat posibilități relevante privind profilaxia și tratamentul afecțiunilor cardiovasculare. Beneficiile inhibitorilor enzimei 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimreductazei A se datorează, pe de o parte, acțiunii lor de ameliorare a profilului lipidic, iar pe de altă parte, efectelor de modulare a evenimentelor fiziopatologice principale ale dishomeostaziei circulatorii (*i.e.* efectele pleiotrope) – disfuncției endoteliale, răspunsului inflamator, expresiei citokinelor și moleculelor de adeziune intercelulară, stresului oxidativ, statusului procoagulant etc. Inițial, țintele terapeutice principale ale statinelor erau dislipidemiile, prevenirea progresiei și regresia afecțiunilor vasculare aterosclerotice difuze, criteriul eligibilității pacienților față de administrarea acestora, fiind prezenți factorii de impact aterogen (*e.g.* elevarea nivelurilor circulante ale colesterolului LDL și trigliceridelor). Efectele pleiotrope au lărgit considerabil spectrul aplicabilității statinelor, iar datele acumulate vorbesc despre eficiența lor la pacienții cu insuficiență cardiacă, arit-

mii cardiace, tromboembolism venos, remodelarea arterelor periferice, cerebrale și coronariene, remodelarea miocardului, disfuncția endotelială, renală etc.

Totodată, este de menționat caracterul efectelor adverse ale statinelor, care limitează utilizarea lor *per se* sau în dozele curative indicate. Astfel, este oportună disponibilitatea unei statine cu efecte curative pronunțate și efecte adverse minimale, abordare care a constituit obiectivul mai multor trialuri clinice.

Cunoașterea priorităților terapeutice ale diferitor statine vizavi de entitățile patologice abordate înarmează clinicianul în vederea selecționii adecvate a statinei.

În prezent, rosuvastatina (Rss) și atorvastatina (Ats) sunt remediile sintetice care au câștigat sufragii notabile la conotația efectelor proiectate pe vas și cord, dovedite în studii clinice de calibr, multicentrice și randomizate (statinele mai vechi, cum ar fi pravastatina, lovastatina și simvastatina sunt derivate ale produselor naturale ale fungilor).

Scopul acestei relații a constat în evaluarea comparativă

a efectelor cardiovasculare ale rosuvastatinei și atorvastatinei atestate în diferite trialuri și studii clinice.

Trialul multicentric (182 de centre din SUA) STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) este unul din primele studii de calibr, care a evaluat comparativ efectele hipolipemiente ale Rss cu alte statine (simvastatina, pravastatina și Ats), inclusiv, în funcție de dozajul aplicat [1]. Evaluarea nivelului colesterolului LDL și HDL a fost obiectivul țintă al trialului și apreciat pe un lot de 2431 de pacienți cu dislipidemii: valorile $160 < \text{LDL} < 250 \text{ mg/dL}$ și trigliceridele $< 400 \text{ mg/dL}$. Dozele Rss și Ats au fost 10, 20, 40 sau 80 mg/zi, administrate pe o perioadă de 6 săptămâni. În diapazonul dozelor aplicate, rosuvastatina (sublot format din 643 de pacienți) a redus colesterolul LDL în medie cu 8,2% mai pronunțat față de valorile inerente lotului cu atorvastatină ($n = 631$). Incrementul relativ al colesterolului HDL pe fundalul administrării Rss în toate dozele a fost superior, comparativ cu efectul celorlalte statine: $+ 7,7\text{-}9,6\%$ vs $+ 2,1\text{-}6,8\%$ ($p < 0,01$).

Deși Rss a diminuat mai concludent și colesterolul total (discrepanța față de Ats este statistic semnificativă), declinul trigliceridelor în subloturi a fost cantitativ similar.

Totuși, cea mai pertinentă particularitate demarcată în trialul STELLAR este, că nivelul țintă al LDL-colesterolului suspectat la persoanele cu dislipidemii și alți factori de risc cardiovascular, a fost atins la un număr semnificativ mai mare de pacienți, care au administrat Pss (10-40 mg/zi) față de Ats în aceleași doze:

Conform criteriilor NCEP (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III ($< 100 \text{ mg/dL}$ sau $< 2,6 \text{ mM/L}$): 82-89% versus 69-85%. De remarcat că atingerea în 89% cazuri a țintei de colesterol LDL s-a consemnat și în doza medie de Rss (20 mg/zi).

Conform criteriilor consensului European în vigoare la acel moment (Second Joint Task Force European guidelines ($< 116 \text{ mg/dL}$ sau $< 3 \text{ mM/L}$) diferența a fost și mai accentuată - 79-92% versus 52-81%.

Ambele statine s-au manifestat în mod analogic în ceea ce privește incidența (circa 46%) și profilul efectelor adverse (cefalee, faringită, mialgie etc.). Cel mai mic grup de pacienți care au acuzat mialgie ($< 2\%$) s-a depistat în sublotul care a administrat Rss (40 mg/zi).

Rezultatele trialului MERCURY I, realizat pe un lot de 3160 de pacienți (224 de centre din 16 țări) cu hipercolesterolemie asociată, cu sindromul metabolic sau afecțiuni coronariene aterosclerotice, au confirmat superioritatea Rss (10 mg/zi, perioada de administrare - 8 săptămâni) față de Ats (10 și 20 mg/zi), atestată în trialul STELLAR, privind numărul de pacienți care au atins nivelul țintă de LDL-colesterol conform criteriilor CNEP ATP III. Astfel, nivelul de LDL-colesterol $< 2,6 \text{ mM/L}$ a fost atins la o cotă de 80% de pacienți tratați cu Rss, aceasta fiind semnificativ mai mare față de rata de 63% ($p < 0,001$) în cazul administrării Ats (10 mg) și chiar față de rezultatul atins la administrarea Ats în doza de 20 mg (74%; $p < 0,01$).

J. Blasetto și colab. (2003) au analizat rezultatele obținute

în cadrul a 3 trialuri în care, de asemenea, s-a evaluat comparativ efectul hipolipemiant al Rss și Ats pe o perioadă de administrare până la 12 luni [2]. Drept urmare a fost tranșată superioritatea eficienței Rss în dozele 5 ($n = 390$) și 10 mg/zi ($n = 389$) privind reducerea colesterolului LDL față de efectul Ats ($n = 393$) în doza de 10 mg/zi: 41,9 și 46,7% vs 36,4% ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$). Diferențe semnificative s-au atestat și în contextul dinamicii trigliceridelor, colesterolului total, colesterolului HDL, apolipoproteinelor (apo) B și A.

Raportul apo-B/apo-A se estimează drept un predictor important al infarctului miocardic acut, creșterea acestuia semnificând progresarea aterosclerozei și riscul accidentelor vasculare. Trialul multicentric AMORIS a studiat, utilizând analiza multivariațională, valoarea predictivă a indicilor lipidici (colesterolul LDL și HDL, apo-B, apo-A și raportul apo-B/apo-A) la 98722 de bărbați și 76831 de femei privind riscul evoluției infarctului miocardic acut, pentru o perioadă de supraveghere de peste 5 ani (65,3 luni). Rezultatele demonstrează că apo-B, apo-A și apo-B/apo-A sunt predictorii veritabili ai riscului infarctului, mai ales la persoanele cu nivelurile normale de LDL.

În trialul CENTAURUS (Comparison of the Effects Noted in the ApoB: ApoA-1 ratio Using Rosuvastatin or Atorvastatin in Patients with Acute Coronary Syndrome) s-a estimat eficiența Rss și Ats, administrate timp de 3 luni pacienților cu sindrom coronarian acut asupra acestui raport, precum și asupra nivelului circulant de colesterol LDL [3]. De remarcat, că rosuvastatina în doza de 20 mg/zi ($n = 369$) a produs o reducere a raportului apo-B/apo-A (în medie 44,4%) și a concentrației serice a LDL (în medie 50%) similară acțiunii atorvastatinei ($n = 389$) administrată în doza agresivă de 80 mg.

Rezultatele trialului CENTAURUS confirmă, de fapt, evidențele constatate în trialul prospectiv desfășurat anterior (PULSAR), care a înrolat pacienții cu afecțiuni vasculare obstructive [4]. Administrarea rosuvastatinei în doză de 10 mg/zi s-a manifestat prin efecte superioare versus atorvastatina în doză de 20 mg/zi privind dinamica indicilor principali ai aterogenității: colesterolul LDL și HDL, trigliceridele, raportul apo-B/apo-A, ameliorarea cărora se corelează cu diminuarea riscului evenimentelor cardiovasculare.

Trialul prospectiv Britanic PDS (Prospective Diabetes Study) a demonstrat, în acest context, că majorarea colesterolului LDL cu 1 mM/L crește riscul relativ al afecțiunilor coronariene cu 57%. Pe de altă parte, trialul JUPITER a dovedit, că micșorarea concentrației sanguine a colesterolului LDL cu 1 mM/L prin administrarea rosuvastatinei condiționează reducerea riscului relativ de *stroke* cu 39%, beneficiul maxim fiind realizat în platoul LDL $< 1,8 \text{ mM/L}$. Diminuarea hazardului *stroke* pe fundalul acțiunii Rss se asociază, după cum demonstrează datele trialurilor ASTEROID, ORION și METEOR, cu atenuarea progresiei aterosclerozei arterei carotide, grosimea intima-media anunțându-se drept un predictor independent al aterosclerozei subclinice și al evoluției ateromului [5].

A. Nicholls și colab. (2011) au aplicat manevra de ultrasonografie intravasculară la 1039 de pacienți cu cardiopatie ischemică, inițial și după 104 săptămâni de tratament cu

rosuvastatină (40 mg/zi) și atorvastatină (80 mg/zi) pentru a determina dinamica volumului plăcii aterosclerotice în raport cu ameliorarea profilului lipidic [6]. Evaluările finale au evidențiat efecte superioare ale Rss manifestate prin: i) valori semnificative mai mici ale colesterolului LDL (62,6 vs 70,2 mg/dL sau 1,62 vs 1,82 mM/L, $p < 0,001$) și mai mari ale HDL (50,4 vs 48,6 mg/dL sau 1,30 vs 1,26 mM/L, $p = 0,01$); ii) o reducere mai marcată a mediei volumului ateromului: $-6,39 \text{ mm}^3$ vs $-4,42 \text{ mm}^3$ ($p < 0,01$). Regresia aterosclerozei, atestată prin declinul relativ al volumului ateromului, s-a constatat la 68,5% pacienți, care au administrați Rss și la 63,2% în cazul terapiei cu Ats. Efectele adverse decelate ale remediilor au avut fațete similare.

Impactul statusului proaterogen asupra vasului este, îndeosebi, accentuat în diabetul zaharat, care constituie un factor de risc independent al leziunilor și disfuncției endoteliale.

Studiul ANDROMEDA, efectuat pe pacienții cu diabet zaharat, tip II, a evidențiat o reducere mai pronunțată a colesterolului LDL și total, precum și a nivelului de apo-B la pacienții, care au administrat rosuvastatină în doze de 10 și 20 mg/zi, comparativ cu atorvastatina utilizată în aceleași doze [7]. Ca și în trialul STELLAR, s-a stabilit un număr mai mare de pacienți din lotul cu Rss, care au atins nivelul țintă de LDL constatat la pacienții cu risc cardiovascular înalt ($< 70 \text{ mg/dL}$ sau $< 1,8 \text{ mM/L}$), față de indicele din lotul cu Ats.

Efecte similare s-au obținut și în trialul CORALL (Cholesterol Lowering Effects of Rosuvastatin compared with Atorvastatin in patients with type 2 diabetes), în care reducerea mai considerabilă a colesterolului LDL și total la pacienții cu diabet zaharat, tip II sub acțiunea Rss *versus* Ats a fost asociată de un declin superior al raportului apo-B/apo-A [8].

Studiul URANUS a evaluat acțiunea Rss (10-40 mg/zi) și Ats (10-80 mg/zi) asupra indicilor aterogenității la pacienții cu diabet zaharat, tip II [9]. În lotul cu Rss ($n = 232$) rata de micșorare a nivelului circulant al colesterolului LDL după 16 luni de tratament a fost mai mare față de indicele lotului cu Ats ($n = 233$): 52,3% vs 45,5% ($p < 0,001$). Deprecierea conținutului sanguin al trigliceridelor față de valoarea inițială ($< 6,0 \text{ mM/L}$) a fost de asemenea mai mare în grupul cu rosuvastatină, dar decalajul dintre loturi nu depășea marja erorii admisibile. Trigliceridele sunt actualmente vizate sub aspectul aterogenității și prin corelarea autentică a hipertrigliceridemieii cu cantitatea apolipoproteinei-CIII (polipeptid cu masa moleculară 8,8 kDa), care stimulează adeziunea monocitelor la celulele endoteliale, augmentează răspunsul inflamator și sunt cantonate nu numai pe suprafața trigliceridelor, dar și a lipoproteinelor cu densitate înaltă, joasă și foarte joasă. Nivelul majorat de apo-CIII determină inhibiția lipazei hepatice, fapt care afectează capturarea trigliceridelor în ficat și rezultă în elevarea conținutului seric al acestora. Defectul genei codate în cromozomul 11, care reglează sinteza celor 3 izoforme ale apo-CIII, este frecvent asociat cu hipercolesterolemia familială, care *per se* augmentează riscul evoluției afecțiunilor cardiovasculare.

Pe un lot de 623 de pacienți cu hipercolesterolemie familială, randomizați în 2 subploturi în funcție de tratamentul

aplicat pe o perioadă de 18 săptămâni (Rss, $n = 436$ și Ats, $n = 187$, doza inițială de 20 mg/zi majorat la fiecare 6 săptămâni până la 80 mg), s-au evaluat modificările indicilor lipidici [10]. Valorile colesterolului LDL s-au redus considerabil pe fundalul Rss ($-57,9$ vs $-50,4\%$; $p < 0,001$), iar cota de elevare în sânge a colesterolului HDL a fost de circa 3 ori mai însemnată ($12,4$ vs $2,9\%$; $p < 0,001$). La finele tratamentului s-a constatat o creștere semnificativ mai mare a conținutului seric al apo-A și o diminuare semnificativ mai concludentă a apo-B la pacienții care au administrat rosuvastatină. Beneficiul superior al Rss s-a manifestat și prin prezența unui număr considerabil mai mare de pacienți care au atins, conform algoritmului de evaluare NCEP ($< 100 \text{ mg/dL}$ sau $< 2,6 \text{ mM/L}$) nivelul țintă de colesterol LDL, Rss 40 și 80 mg vs Ats 80 mg: 17 și 24% vs 4,5%.

Impactul cardiovascular potențat al hipercolesterolemiei asociate de hipertrigliceridemie este condiționat în parte de creșterea expresiei receptorilor LOX-1 (Lectin-like Oxi-LDL receptor), prin intermediul cărora moleculele oxidate de LDL influențează evoluția aterosclerozei și remodelarea vasculară. Trialul MERCURY II a demonstrat superioritatea beneficiului rosuvastatinei (10 și 20 mg) comparativ cu patternul hipolipemiant al atorvastatinei (10 și 20 mg) și simvastatinei (20 și 40 mg), vizând în acest context reducerea mai pronunțată a colesterolului LDL, trigliceridelor și apo-B, iar pe de altă parte, elevarea colesterolului HDL. Una din proprietățile dovedite ale Rss se remarcă prin acțiunea de atenuare a expresiei receptorilor AT₁ și LOX-1, indusă de către Ang II prin mecanismul *feed-back* pozitiv, beneficiu proiectat atât asupra remodelării vasculare, cât și miocardice.

Trialul STARSHIP anunță diminuarea semnificativ mai mare a trigliceridelor sub acțiunea Rss vs Ats în doze echivalente (10 sau 20 mg/zi), fapt care s-a asociat cu o reducere semnificativă a colesterolului LDL și apo-B. Nivelurile țintă ale colesterolului LDL, potrivit criteriilor CNEP, au fost constatate după 6 săptămâni de tratament la un număr mai mare de pacienți din lotul cu rosuvastatină: + 30% (5 mg/zi) și + 20,5% (20 mg/zi).

Evidențe similare au fost obținute și în trialul randomizat DISCOVERY, desfășurat în cadrul colaborării a 210 centre din Finlanda, Islanda și Irlanda. 1024 de pacienți (vârsta ≥ 18 ani) cu hipercolesterolemie primară (colesterolul LDL $> 3,5 \text{ mM/L}$ sau $> 135 \text{ mg/dL}$) și risc cardiovascular înalt au administrat Rss (10 mg) sau Ats (10 mg) pentru o perioadă de 12 săptămâni [11]. Rosuvastatina a redus semnificativ nivelurile circulante ale colesterolului LDL și trigliceridelor, fiind, totodată, semnificativ mai mare și incremențul colesterolului HDL. Statistic veritabilă a fost și majorarea numărului de pacienți, care au atins după 12 luni de tratament cu Rss valorile țintă ale indicilor lipidici: pentru colesterolul LDL 83,4 vs 68,3% ($p < 0,001$) și pentru trigliceride 76,4 vs 59,5% ($p < 0,001$).

Acțiunea dislipidemiei asupra leziunilor vasculare este augmentată prin răspunsul inflamator, iar markerii inflamației sistemice nespecifice sunt predictorii veritabili ai afecțiunilor cardiovasculare. Unul din aspectele beneficiului terapeutic al statinelor constă în atenuarea inflamației peretelui vascular,

trialul JUPITER, aducând în acest context dovezi importante privind rolul reducerii nivelului circulant al proteinei C reactive (PCR) prin administrarea Rss asupra micșorării riscului tromboembolismului venos la persoanele fără modificări notabile ale profilului lipidic. Prin urmare, algoritmul estimării de ansamblu al eficienței statinelor include nu numai dinamica indicilor lipidici, dar și a markerilor inflamației și disfuncției endoteliale.

Sunt deja anunțate unele rezultate ale studiului SATURN (Study of Coronary Atheroma by In Trvascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin), care pe un eșantion de 1385 de pacienți cu aterom coronarian confirmat angiocoronarografic, a estimat efectele Rss (40 mg/zi) și Ats (80 mg/zi), administrate timp de 24 de luni asupra volumului plăcii coronariene, indicilor profilului lipidic și markerilor inflamației [12]. La sfârșitul tratamentului, nivelurile circulante ale colesterolului LDL erau semnificativ mai reduse în lotul pacienților cu rosuvastatină: 62,6 vs 70,2 mg/dL sau 1,62 vs 1,82 mM/L ($p < 0,001$), iar cele ale colesterolului HDL – semnificativ majorate: 50,4 vs 48,6 mg/dL sau 1,30 vs 1,26 mM/L ($p = 0,01$). Valorile serice medii ale PCR în cazul administrării Rss s-au decelat sub platoul Ass: $2,14 \pm 0,017$ vs $2,76 \pm 0,013$ mg/L ($p < 0,01$). Important de menționat în acest context și revirimentul superior al ateromului coronarian sub acțiunea Rss, identificat prin ultrasonografia intravasculară (IVUS). Astfel, volumul ateromului s-a redus după 24 de luni cu 6,39 mm³, ceea ce consemnează un decrement semnificativ ($p = 0,01$) față de reculul atestat în lotul cu atorvastatină, egal în medie cu 4,42 mm³. Mai mult decât atât, rata pacienților, la care s-a estimat ameliorarea ateromului coronarian, conform criteriilor de apreciere a riscului destabilizării plăcii, a fost veritabil mai mare în lotul cu Rss: 71,3 vs 64,3% ($p = 0,02$).

Un efect superior al rosuvastatinei asupra regresiei aterosclerozei coronariene este semnalat de către C. Lee și colab. (2012) în baza datelor obținute în cadrul studiului ARTMAP, care a înrolat 271 de pacienți cu aterom coronarian mediu (20-50%), examinați prin IVUS inițial și după 6 luni de tratament cu statine: Rss (40 mg/zi), $n = 141$ și Ats (80 mg/zi), $n = 128$ [13]. Unul din punctele finale ale studiului, *percentila* reducerii volumului total al plăcii, a fost semnificativ mai mare în lotul pacienților cu Rss: 7,4% vs 3,9% ($p = 0,018$). Regresia aterosclerozei coronariene s-a asociat cu reducerea conținutului seric al citokinelor proinflamatoare (TNF-alpha și IL-6) față de nivelul bazal (pre-tratament). Acest declin s-a consemnat prin valori semnificativ mai mari în cazul administrării Rss: 11,54 vs 8,23% ($p = 0,04$) și, respectiv, 15,22 vs 12,43% ($p = 0,05$).

Creșterea proeminentă a ateromului și, în primul rând, destabilizarea plăcii prin liza capsulei fibrinice, impactul LDL oxidat și al radicalilor liberi de oxigen reprezintă substratul patogenetic al sindromului coronarian acut (SCA). Trialul LUNAR a evaluat efectele hipolipemiente ale Rss (20 sau 40 mg/zi) și Ats 80 (mg/zi), administrate timp de 12 săptămâni la 825 de pacienți cu SCA (spitalizați în primele 48 de ore de la debutul primului simptom inerent) la distanța de 2, 6 și 12 săptămâni [14]. Eficacitatea Rss (40 mg) privind reducerea colesterolului LDL după 6 și 12 săptămâni a fost superioară

acțiunii Ats (80 mg): 46,8 vs 42,7% ($p = 0,02$), iar efectul Rss utilizată în doza de 20 mg a fost egal cu cel al Ats (80 mg). Privind gradul de creștere a colesterolului HDL, rosuvastatina în ambele doze s-a manifestat mai efectivă față de Ats: 9,7% ($p < 0,01$) și 11,9% ($p < 0,001$) vs 5,6%. Remedierile profilului lipidic mai pronunțate pe fundalul acțiunii rosuvastatinei au condiționat și o evoluție clinică mai benefică a pacienților cu SCA. La această conotație merită atenție și reducerea marcată (în medie cu 15,6%, $p = 0,043$) a concentrației serice a PCR. Efectele adverse ale statinelor, documentate în trialul LUNAR, au fost similare.

Important de menționat, că administrarea periprocedurală a rosuvastatinei (40 mg) la pacienții cu SCA, expuși angioplastiei cu implantare de stent, a cauzat, potrivit rezultatelor trialului ROSEMARY, reducerea nu numai a incidenței complicațiilor cardiovasculare majore (infarct miocardic acut fatal și non-fatal, tromboză coronariană acută și subacută, *stroke*, restenoză intra-stent), dar și a zonei de necroză a miocardului. Evoluția acestor evenimente este în conexiune strânsă cu funcționalitatea endotelului și a remodelării peretelui arterial, procese indispensabile de inflamația sistemică nespecifică și activitatea kinazei rho. De remarcat, că activarea ultimei reprezintă un mecanism crucial al progresiei aterosclerozei, disfuncției endoteliale, afecțiunilor cardiace și este dependentă de produsele intermediare ale metabolismului izoprenoidului, formarea căruia poate fi inhibată prin intermediul statinelor.

B. Liu și colab. (2011) au estimat activitatea kinazei rho și rata dilatării arterei brahiale mediate prin flux la pacienții cu ateroscleroză și dislipidemii, care au administrat pe o perioadă de 4 săptămâni Rss (10 mg/zi) sau Ats (20 mg/zi) [15]. Rosuvastatina s-a manifestat printr-un efect semnificativ mai pronunțat (cu circa 19%) privind inhibiția kinazei rho. Mai concludent a fost și efectul exercitat asupra reactivității vasculare mediate prin oxidul nitric, deși incrementul ratei de dilatare a arterei brahiale vs Ats nu a depășit marja erorii admisibile: $7,92 \pm 2,13\%$ vs $6,57 \pm 2,68\%$. Autorii au stabilit că efectul de inhibiție a kinazei rho este independent de reducerea colesterolului LDL și poate fi, deci, calificat drept efect pleiotrop. Acesta este oportun, fiind cunoscut beneficiul inhibiției kinazei rho, manifestat prin relaxarea mediei musculare, diminuarea migrării și proliferării miocitelor netede vasculare, a expresiei citokinelor proinflamatoare și moleculelor de adeziune intercelulară, precum și prin creșterea sintezei de oxid nitric. Inhibiția kinazei rho ameliorează evoluția clinică a cardiopatiei ischemice, augmentează rezerva funcțională coronariană și limitează impactul stresului oxidativ.

Unul din mecanismele atribuite beneficiilor statinelor asupra afecțiunilor cardiovasculare este determinat de capacitatea lor de a modula conținutul sanguin al adiponectinei. La acest capitol, sunt reprezentative datele relatate de H. Qu și colab. (2009) privind acțiunea Rss (10 mg/zi) și Ats (10 mg/zi) asupra modificării nivelului ei seric, estimat la pacienții cu hipercolesterolemie după 12 săptămâni de tratament [16]. Rezultatele obținute au evidențiat distincții clare privind capacitatea statinelor de a influența acest marker al patologiei vasculare. Astfel, rosuvastatina a majorat semnificativ, cu 67%

($p < 0,01$), nivelul circulant al adiponectinei, în timp ce atorvastatina – numai cu 15% ($p > 0,05$). Privind dinamica altor predictorii cardiovasculari evaluați, cum ar fi TNF- α , activatorul tisular al plasminogenului, inhibitorul activatorului plasminogenului, metaloproteinaza matricei 9 (*i.e.* gelatinaza B) și endotelina 1 trebuie trecut în evidență efectul superior al Rss, deși diferențele ce se referă la ultimii 2 factori n-au fost statistic semnificative.

Acțiunea fiziologică a adiponectinei în cadrul homeostaziei circulatorii este în consonanță cu metabolismul glucidic, aceasta fiind implicată, de asemenea, și în reglarea procesului non-enzimatic de glicare a proteinelor diferitor structuri vasculare și cardiace, iar produsele finale ale glicării sunt consemnate drept predictorii ai periclitării complianței vasculare și funcției lusitrope a cordului.

În acest context, sunt de valoare datele obținute în studiul efectuat de către N. Thongtang și colab. (2011) vizavi de acțiunea Rss (40 mg) și Ats (80 mg) asupra markerilor metabolismului glucidic, inflamației și glicării proteice, după 6 luni de administrare la 252 de pacienți (randomizați numeric egal) cu alterarea profilului lipidic [17]. Autorii au stabilit o creștere mai mare la sfârșitul perioadei de supraveghere a concentrației sanguine a insulinei sub acțiunea rosuvastatinei (7,8 vs 5,2%), fenomen care n-a fost asociat cu apariția sau accentuarea valorilor indicatorilor de predicție a insulinorezistenței. Mai mult, acest beneficiu s-a urmărit pe fundalul reducerii concentrației albuminei glicate care în lotul cu Ats, dimpotrivă, s-a decelat majorată în raport cu valoarea medie bazală (pre-tratament).

Reducerea activității procesului de glicare non-enzimatică (indicii de bază fiind hemoglobina și albumina glicată, produsele finale ale glicării) la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare (nu numai de origine diabetică) ar fi, în primul rând, o consecință a sporirii utilizării intracelulare a glucozei, determinată de creșterea afinității receptorilor față de insulină și/sau a cantității hormonului. Dinamica opusă a albuminei glicate în dislipidemii sub acțiunea Rss și Ats se consemnează pe fundalul unei elevări (deși neînsemnate) a insulinei în sânge, fapt care indică asupra acțiunii benefice a Rss asupra sensibilității receptorilor față de insulină, fenomen ce se corelează cu o elevare net superioară a adiponectinei.

În diabetul zaharat, tip II restabilirea sensibilității receptorilor față de insulină, determinată de majorarea conținutului de adiponectină sau reducerea leptinei rezultă în micșorarea gradului de hiperinsulinemie. Dar, contrar leptinei, adiponectina influențează benefic răspunsul inflamator, efect determinat de creșterea expresiei IL-10, citokinei proinflamatoare și micșorarea expresiei MCP-1, proteinei chemoatractante a monocitelor.

O altă adipokină recunoscută astăzi drept un predictor al afecțiunilor cardiovasculare metabolice este rezistina (polipeptid bogat în cisteină), creșterea căreia în sânge influențează detrimental metabolismul glucidic și comensurabil efectului indus de micșorarea adiponectinei. Legătura strânsă dintre expresivitatea insulinorezistenței, a manifestărilor ei clinice și nivelul adipokinei a fost și motivația principală pentru nu-

mirea acesteia rezistină (2001). Mai mult, nivelurile circulante crescute ale rezistinei stimulează producerea colesterolului LDL în ficat, degradarea receptorilor LDL prin intermediul cărora se reglează capturarea lipoproteinei din sânge și, astfel, leziunile peretelui vascular. Prin urmare rezistina, definită și ca o moleculă de semnalizare proinflamatoare, devine o țintă importantă a formulelor terapeutice aplicate în prevenirea și corecția sindromului metabolic, dislipidemiilor, aterosclerozei, disfuncției endoteliale etc. Rezultatele mai multor studii fundamentale au raportat deja capacitatea Rss de a reduce efectiv sinteza rezistinei de către macrofagii țesutului adipos, progresarea injuriilor coronariene și a expresiei mieloperoxidazei. Este importantă în acest context și abilitatea Rss de a induce apoptoza celulelor T/CD4(+)/SD28(0), subpopulații viabile și agresive, care se infiltrează activ în placa aterosclerotică coronariană, declanșând destabilizarea ei și evoluția evenimentelor coronariene. Se consideră că acțiunea proapoptotică a Rss față de celulele T/CD4(+)/SD28(0) este datorată reglării în jos a proteinei antiapoptotice Bcl-2 și, sub acest aspect, se justifică perspectivele terapeutice ale rosuvastatinei, în special, la pacienții cu sindrom coronarian acut.

Există și unele relatări clinice care indică eficiența superioară a Rss față de Ats privind gradul de micșorare a concentrației serice a rezistinei, acompaniată de ameliorarea dinamicii markerilor insulinorezistenței, inflamației, disfuncției endoteliale și stresului oxidativ la pacienții cu insuficiență cardiacă [18].

Asociația dislipidemiei cu hiperglicemia, care evoluează pe fundalul insulinorezistenței, are un impact cardiovascular accentuat, iar corecția acestora la pacienții cu sindromul metabolic rămâne o abordare atractivă a cardiologiei.

Studiul COMETS a evaluat efectele hipolipemice ale Rss (10 mg/zi) și Ats (10 mg/zi), administrate pentru o perioadă de 6 luni și alte 6 luni în doză de 20 mg/zi la pacienții cu sindromul metabolic, la care conținutul bazal al colesterolului LDL $\geq 3,36$ mM/L sau ≥ 130 mg/dL [19]. Efectele Rss privind reducerea colesterolului LDL au fost net mai pronunțate vs Ats, atât după 6, cât și după 12 luni de tratament: 41,7 vs 35,7% ($p < 0,001$) și, respectiv, 48,9 vs 42,5% ($p < 0,001$). Mai mulți pacienți au atins țintele scontate ale indicilor lipidici în cadrul acțiunii rosuvastatinei.

S. Adsule și colab. (2009) au relatat eficiența superioară a acțiunii hipolipemice a Rss (10 mg/zi) vs Ats (10 mg/zi) și la pacienții cu diabet zaharat, tip II și dislipidemie, care au administrat statine pe o perioadă de 12 luni [19]. Merită atenție în acest context, rata de creștere a colesterolului HDL de peste 2,5 ori mai mare în cazul Rss (+18,31 vs 7,11%), precum și rata de micșorare a colesterolului LDL cu 24% peste decrementul Ats (-44,25 vs -35,56%). Declinul trigliceridelor față de platoul bazal, de asemenea, a fost mai marcat sub acțiunea rosuvastatinei (-20,13% vs -13,14%). Acțiunea Rss s-a impus, de asemenea, printr-o reducere evidentă a complexului sanguin format din moleculele de LDL oxidate și glicoproteina I-beta2, tratat drept un predictor al leziunilor vasculare diabetogene incipiente. Capturat de macrofagii peretelui arterial, acest complex este activ utilizat în formarea

celulelor „foam”, determinând astfel exacerbarea evoluției ateromului și disfuncției endoteliale. Un mecanism oportun al beneficiului statinelor în diabet constă în micșorarea ratei de formare a complexului LDL-oxi+glicoproteina I-beta2 datorită reducerii eliberării speciilor agresive de oxigen și azot implicate în oxidarea moleculelor de LDL.

Efectul statinelor asupra statusului diabetogen a fost, îndeosebi, evaluat prin prisma modificării insulinorezistenței, obiectiv abordat în 16 trialuri clinice. O meta-analiză a acestora indică că ameliorarea markerilor specifici (glicemia bazală, gradul insulinemiei, indicii HOMA, Matsuda, Stumvoll și Avignon, hemoglobina și albumina glicată etc.) a fost mai accentuată la pacienții care au administrat rosuvastatină, comparativ cu atorvastatina [21]. Sunt importante dovezile cu referire la acțiunea statinelor asupra procesului de eliberare a insulinei, dat fiind faptul că funcționalitatea sistemului transmembranar de căraș al hormonului spre celulele beta ale pancreasului endocrin este dependentă de conținutul colesterolului în structura membranei (rata lui normală în stocul general de lipide constituie circa 20%). Complexul colesterol-sfingolipide reglează activitatea canalelor Ca^{2+} -voltaj dependente, implicate nemijlocit în eliberarea insulinei.

Rosuvastatina, spre deosebire de alte statine, menține în structura sa un grup polar stabil de *methane-sulphonamide*, fapt care-i conferă proprietăți importante:

- * lipofilitate redusă;
- * penetrare extrahepatică foarte joasă, condiționată pre-dilect de proprietățile hidrofille;
- * afinitate sporită față de centrele active ale reductazei (e.g. vs Ats afinitatea este de 3-4 ori mai mare) propice atingerii efectelor scontate la doze mai mici.

Ultimul aspect poate fi datorat de asemenea și: 1) biodisponibilității mai mari a Rss vs Ats (20 vs 12%), fapt determinat în parte de formarea complexului Ats cu glicoproteina-P intestinală, care periclitează pasajul transintestinal al statinei în sânge; 2) eliminării mai întârziate din organism a Rss cu 4-5 ore. În plus, metabolizarea rosuvastatinei în ficat este minimală (până la cote de 10% este degradată sub acțiunea izoenzimelor CYP2C9 și CYP2C19 din sistemul citochromului P450), iar efectele Ats, din contra, sunt determinate de acțiunea metabolizatorilor (orto- și parahidroxilați) formați în cadrul interacțiunii ei hepatice cu izoenzima CYP3A4. De notat în acest context, că insuficiența renală conduce la o majorare semnificativă a timpului *clearance*-lui Rss în organism, iar afecțiunile hepatice condiționează o metabolizare precară a Ats în detrimentul atingerii platoului cantitativ de metabolizi activi, care inhibă sinteza mavalonatului și, respectiv, a colesterolului.

Cel mai mic grad de lipofilitate este atribuit pravastatinei, aceasta fiind urmată de rosuvastatină, poziția următoare aparținând fluvastatinei. Atorvastatina se impune printr-o lipofilitate mai mare și potrivit acestui criteriu are dezavantaje certe față de rosuvastatină.

Întrucât lipofilitatea Rss este foarte joasă, aceasta nu influențează notabil sinteza *de novo* a colesterolului în structurile membranare pancreatice, fapt ce asigură fezabilitatea sistemului de transport al hormonului în granulele endocrine.

Totodată, produsele intermediare ale sintezei colesterolului (în primul rând fosfatul geranilgeranil) stimulează procesul de secreție a insulinei mediat prin glucoză (*feed-back* pozitiv).

Este abordată în continuare problema hazardului administrării de durată a statinelor, în special a celor cu lipofilitate avansată, vizavi de creșterea riscului evoluției statusului diabetogen chiar pe fundalul ameliorării profilului lipidic și a dinamicii predictorilor cardiovasculari, iar rezultatele obținute în ultimele 6 trialuri de estimare a incidenței diabetului zaharat, tip II sub acțiunea statinelor sunt controversate.

Important de menționat, că spre deosebire de Ats, rosuvastatina nu micșorează expresia carierului glucozei în celulă (GLUT4, translocarea căruia în celulele adipoase și musculaturii scheletice este reglată de insulină) și, astfel, nu condiționează pe această cale, dezvoltarea insulinorezistenței.

Gradul lipofilității statinelor influențează în proporții directe și accentul rabdomiolizei, unul din efectele lor adverse, manifestat prin degenerări și injurii ale musculaturii scheletice.

Cota de reducere cantitativă a mevalonatului în mușchi în cadrul sintezei colesterolului se corelează cu capacitatea de penetrare a statinelor, dependentă de gradul de lipofilitate. Inhibiția activității reductazei rezultă în micșorarea conținutului izoprenoizilor (e.g. coenzima Q10 și dolicolii), fenomen ce declanșează evoluția leziunilor musculare cum ar fi efectul de rabdomioliză sau mioliză. Coenzima Q10 este importantă în defensiva antioxidantă, respirația mitocondrială și controlul scurtării telomerilor, iar dolicolul se anunță oportun în procesele de comunicare și identificare celulară, sinteză glicoproteică și imunoprotecție.

Lipofilitatea statinei este un factor determinant al gradului ei de penetrare tisulară și, respectiv, al deficienței izoprenoizilor în mușchii scheletici, iar pe de altă parte, al inhibiției activității mioblaștilor și pompelor ionice din sarcolemă, fenomene ce au rol notabil în patogenia rabdomiolizei. Expresia și activitatea pompei Na-K-ATP-azei sunt în raport direct cu conținutul colesterolului în structura sarcolemei. Alterarea pompelor ionice duce la progresarea acumulării cationilor de sodiu și calciu în celulele musculare, condiționând apariția crampelor musculare și a mialgiei.

Evaluarea incidenței simptomelor inerente fenomenului de miopatie (e.g. rabdomioliza) sub acțiunea diferitor statine a fost realizată în trialul PRIMO (2005, Rss n-a fost inclusă în acest studiu), care a semnalat efectul defavorabil în acest sens al Ats lipofile față de statinele cu lipofilitate joasă sau hidrofille (pravastatină și fluvastatină).

Rezultatele studiilor mai recente au concluzionat că Rss poate fi indicată la pacienții cu toleranță afectată la alte statine.

Sub aspectul efectelor adverse este stabilită și acțiunea detrimentală a statinelor cu lipofilitate înaltă asupra funcției cognitive și somnului, îndeosebi marcată la persoanele în vârstă. Perturbarea cognitivă și insomnia pot fi rezultatul acțiunii nemijlocite a statinei cu pasajul facil prin bariera hematoencefală asupra structurilor cerebrale, cât și al reducerii conținutului de colesterol în membranele neuronilor. Este demonstrat faptul, că Ats lipofilică reduce semnificativ rata

de sinteză a colesterolului în creier, iar Rss hidrofila, datorită pasajului compromis, nu afectează conținutul acestuia.

R. Rawlings și colab. (2009) consideră că lipofilitatea inferioară a rosuvastatinei ar fi și o cauză importantă a micșorării mai pronunțate vs atorvastatină (de 2,5 ori; $p = 0,0006$) a activității receptorilor rho și rho-kinazei [22]. Activitatea receptorilor rho și rho-kinazei este invers dependentă de conținutul produselor intermediare ale sintezei izoprenoidului, nu este în conexiune cu efectul hipolipemiant și agravează în proporție directă disfuncția endotelială, evoluția aterosclerozei, răspunsul inflamator și vasodilatator, mediat prin oxidul nitric. Pe fundalul administrării Rss (10 mg/zi) autorii au stabilit o creștere semnificativ mai mare a dilatării arterei brahiale mediate prin flux comparativ cu acțiunea Ats (40 mg/zi).

Deși rosuvastatina este una din cele mai recente statine adresate managementului terapeutic al dislipidemiilor, disfuncției endoteliale și inflamației sistemice nespecifice, eficiența căreia este validată în mai multe trialuri, FDA (Food and Drug Association) din SUA anunță importanța expansiunii utilizării acestei statine în prevenirea primară a afecțiunilor cardiovasculare. Temeiul recomandărilor se bazează, în primul rând, pe rezultatele încurajatoare ale trialului JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), care au adus la apel capacitatea Rss de a preveni evoluția infarctului miocardic acut și *stroke*-ului.

Apanajul de rigoare acceptă în acest sens, la persoanele cu un risc cardiovascular relevant (vârsta ≥ 50 de ani pentru bărbați și ≥ 60 pentru femei, PCR înalt senzitivă $\geq 2,0$ mg/L, tabagismul, diminuarea colesterolului HDL, patternul familial de evoluție prematură a patologiei cardiace, hipertensiunea arterială) administrarea Rss cu scopul de a reduce:

- riscul accidentului vascular cerebral;
- riscul infarctului miocardic acut;
- riscul evenimentelor coronariene care solicită manevra de revascularizare (*i.e.* angioplastia).

În prezent nu sunt încă cert definite valorile țintă ale colesterolului LDL și HDL vizavi de estimarea efectelor statinelor asupra prevenirii eficiente a *stroke*-ului, mai ales celui secundar. M. Igase și colab. (2012) consideră în acest sens, că raportul LDL/HDL > 2 după o lună de tratament cu rosuvastatină a pacienților ce au suportat AVC, este un predictor semnificativ al recurenței insultului cerebral [23]. În cazul atingerii valorii LDL/HDL $\leq 1,5$ riscul *stroke*-ului secundar se micșorează.

Concluzii

1. Efectul hipolipemiant al rosuvastatinei, evaluat în diferite studii și trialuri clinice multicentrice, randomizate prospective la pacienții cu dislipidemii, inclusiv asociate de alți factori de risc, se anunță superior față de acțiunea atorvastatinei, suportul afirmației fiind bazat pe compararea modificărilor colesterolului LDL și HDL, trigliceridelor, apo-B, apo-A și ale raportului apo-B/apo-A.

2. Superioritatea efectului antiaterogen al rosuvastatinei față de atorvastatină se asociază cu un reviriment notabil privind răspunsul inflamator sistemic nespecific, disfuncția

endotelială, reactivitatea vasculară mediată prin oxidul nitric, regresarea aterosclerozei coronariene și nivelurilor circulante ale adiponectinei.

3. Patternul hidrofilic al rosuvastatinei impune efecte adverse și indezirabile semnificativ mai atenuate, comparativ cu inerențele atorvastatinei lipofilice, oportune fiind menținerea adecvată a ratei de eliberare a insulinei și sensibilității receptorilor față de hormon, micșorarea rabdomiolizei, miototoxicității și a declinului disfuncției cognitive. Tolerabilitatea mai bună a Rss *versus* Ats este determinată de o hepatoselecție superioară și o penetrare extrahepatică diminuată.

References

1. Jones P, Davidson M, Stein E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am. J. Cardiol.* 2003;93:152-160.
2. Blasetto J, Stein E, Brown W, et al. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am. J. Cardiol.* 2003;93:3C-10C.
3. Lablanche J, Danchin N, Farnier M, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on the apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with an acute coronary syndrome: The CENTAURUS trial design. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2008;101:399-406.
4. Clearfield MB, Amerena J. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia. A prospective study to evaluate the use of low doses of the statins – Atorvastatin and rosuvastatin (PULSAR). *Am. J. Cardiol.* 2006;7:35-43.
5. Luvai A, Hall A, Barth J. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin. Med. Insights. Cardiol.* 2012;6:17-33.
6. Nicholls A, Ballantyne C, Barter Ph, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:2078-2087.
7. Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin *versus* atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (< 70 mg/dL) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). *Am. J. Cardiol.* 2007;100:1245-1248.
8. Wolfenbittel BH, Franken AA, Vincent HH. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes – CORALL study. *J. Intern. Med.* 2005;257:531-539.
9. Berne C, Siewert-Delle A. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2005;4:7-13.
10. Stein E, Strutt K, Southworth H, et al. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 2003;92(11):1287-1293.
11. Strandberg T, Feely J, Sigurdsson E, et al. Twelve-week, multicenter, randomized, open-label comparison of the effects of rosuvastatin 10 mg/d and atorvastatin 10 mg/d in high-risk adults: a DISCOVERY study. *Clin. Ther.* 2004;26(11):1821-1833.
12. Nicholls S, Borgman M, Nissen S, et al. Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SATURN (Study of Coronary Atheroma by In Trvascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin). *Curr. Med. Res. Opin.* 2011;27:1119-1129.
13. Lee C, Kang S, Ahn J, et al. Comparison of effects of Atorvastatin (20 mg) versus rosuvastatin (10 mg) therapy on mild coronary atherosclerotic plaques (from the ARTMAP Trial). *Am. J. Cardiol.* 2012;109(12):1700-1704.
14. Pitt B, Loscalzo J, Monyak J, et al. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *Am. J. Cardiol.* 2012;109(9):1239-1246.
15. Liu B, Cao H, Li G, et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity and endothelial function in patients with atherosclerosis. *J. Int. Med. Res.* 2011;39(6):2314-2322.

16. Qu H, Xiao Y, Jiang G, et al. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on levels of serum lipids, inflammatory markers and adiponectin in patients with hypercholesterolemia. *Pharm. Res.* 2009;26(4):958-964.
17. Thongtang N, Otokoza S, Himbergen T, et al. Effects of maximal atorvastatin and rosuvastatin treatment on markers of glucose homeostasis and inflammation. *Am. J. Cardiol.* 2011;107(3):387-392.
18. Balagopal P, Ferranti S, Cook S, et al. Nontraditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: mechanistic, research and clinical considerations. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:2749-2769.
19. Stalenoef A, Ballantyne C, Sart C, et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur. Heart. J.* 2005;26(24):2664-2672.
20. Adsule A, Baig M, Khandelwal P. A comparative evaluation of safety and efficacy of rosuvastatin, simvastatin and atorvastatin in patients of type 2 diabetes mellitus with dyslipidemia. *Int. J. Diab. Dev. Countries.* 2009;29(2):74-79.
21. Abbas A, Milles J. Rosuvastatin and atorvastatin: comparative effects on glucose metabolism in non-diabetic patients with dyslipidaemia. *Clin. Med. Insights. Endocrinol. Diabetes.* 2012;5:13-30.
22. Rawlings R, Nohria A, Liu P, et al. Comparison of effects of rosuvastatin (10 mg) versus atorvastatin (40 mg) on Rho Kinase (ROCK) activity in men with a previous atherosclerotic event. *Am. J. Cardiol.* 2009;103(4):437-441.
23. Igase M, Kohara K, Katagi R, et al. Predictive value of the low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio for the prevention of stroke recurrence in Japanese patients treated with rosuvastatin. *Clin. Drug. Invest.* 2012;32(8):513-521.