

Caratteristiche di una statina di ultima generazione

Alberto Notarbartolo, Carlo M. Barbagallo

Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Università degli Studi, Palermo

Key words:

Cerivastatin;
Hypolipidemic effects;
Tolerability.

LDL cholesterol levels are directly related to increased risk of cardiovascular disease. Several classes of drugs are available for the reduction of high cholesterol levels, but the highest efficacy has been demonstrated by HMG-CoA reductase inhibitors (statins). Cerivastatin is a third generation, synthetic statin, characterized by the highest pharmacological and therapeutic potency among currently marketed statins, and whose lipid-lowering efficacy has been demonstrated in a number of large, multicenter trials. Along with improvements in triglycerides and HDL cholesterol, cerivastatin at the dosage of 0.4 mg/day achieved a mean 36% reduction in LDL cholesterol. Analysis of clinical trials indicates that the molecule has age and gender-related effects, with a greater cholesterol reduction in women than in men and in elderly than younger patients. Cerivastatin has a dual hepatic metabolism pathway, via the CYP3A4 and CYP2C8 isoenzymes of cytochrome P450; therefore no potentially significant drug interactions with other CYP3A4 inhibitors, for instance erythromycin and itraconazole, have been reported. Cerivastatin tolerability profile at dosages investigated is similar to that of placebo.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (3): 230-234)

© 2001 CEPI Srl

Relazione presentata al Simposio "L'evoluzione della terapia con statine: dosaggi, effetti ed impieghi terapeutici" - 61° Congresso Nazionale della Società Italiana di Cardiologia (Roma, 16-20 dicembre 2000).

Per la corrispondenza:

Prof. Alberto Notarbartolo

Istituto di Medicina
Interna e Geriatria
Università degli Studi
Policlinico "Paolo
Giaccone"
Via del Vespro, 141
90127 Palermo
E-mail: alberto@unipa.it

Elevati livelli di colesterolo LDL rappresentano il più potente fattore di rischio per le malattie cardiovascolari. I farmaci maggiormente attivi nel ridurre i livelli di colesterolo LDL sono rappresentati dagli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine), l'enzima chiave nel metabolismo intracellulare del colesterolo. Studi di prevenzione primaria e secondaria¹⁻⁵ hanno definito come sia possibile prevenire in maniera efficace le malattie cardiovascolari attraverso una drastica riduzione dei livelli di colesterolemia mediante terapia con statine. La prima generazione di statine che sono state immesse nel mercato mondiale era rappresentata dalla lovastatina, e dal suo derivato simvastatina, e dalla pravastatina. Queste erano molecole semi-sintetiche di origine microbica idrofobe o idrofile, mentre la prima statina completamente sintetica è stata la fluvastatina, definita per questo motivo di "seconda generazione". L'ulteriore generazione di statine, costituita dall'atorvastatina e dalla cerivastatina, comprende molecole completamente sintetiche ed enantiomericamente pure⁶. La cerivastatina differisce da tutte le altre statine, utilizzate in clinica a dosaggi che vanno da 10 a 80-160 mg/die, per il fatto che viene somministrata a dosaggi estremamente più bassi, nell'ordine dei microgrammi.

Proprietà farmacocinetiche

La cerivastatina somministrata oralmente viene assorbita nella sua quasi totalità (98% circa) e raggiunge un picco di concentrazione ematica entro 2-3 ore dalla somministrazione⁷. Dosi incrementali di farmaco inducono un proporzionale incremento delle concentrazioni massimali plasmatiche e dell'area sotto la curva (AUC)⁸. La biodisponibilità orale della cerivastatina è stata stimata essere circa il 60%⁷, mentre dati ottenuti in modelli animali hanno dimostrato come più del 99% del farmaco si trova legato a proteine plasmatiche⁹. Successivamente si concentra nel fegato dove esercita i suoi meccanismi di inibizione dell'HMG-CoA reduttasi. La specificità per il tessuto epatico garantisce un'efficacia elevata e riduce la possibilità di effetti collaterali a livello di altri organi.

Il metabolismo e l'eliminazione di molti farmaci avviene attraverso la via della superfamiglia degli enzimi del citocromo P450 (CYP). L'isoenzima più abbondante espresso dal fegato umano è il CYP3A4¹⁰, che contribuisce al metabolismo di moltissimi farmaci tra cui alcune statine, quali simvastatina, lovastatina e atorvastatina^{11,12}. La cerivastatina di contro viene metabolizzata attraverso due differenti vie, una di demetilazione e l'altra di idrossila-

zione. Solo la prima avviene attraverso il CYP34A e la duplice via di metabolismo inoltre riduce fortemente il rischio di interazioni farmacologiche con notevole incremento della tollerabilità del farmaco^{13,14}. Molte delle statine disponibili attualmente nel mercato presentano infatti possibili interazioni farmacologiche con le molecole metabolizzate attraverso il CYP34A¹⁵. Con la cerivastatina è stato dimostrato che il contemporaneo utilizzo di eritromicina, un potente inibitore del CYP34A, aumenta il picco plasmatico e l'AUC rispettivamente del 13% e del 21%, per il fatto che la cerivastatina, come detto precedentemente, utilizza anche vie di metabolismo alternative che possono compensare l'inibizione dell'enzima¹⁶. Allo stesso modo un altro potente inibitore del CYP34A, l'icotronazolo, ha aumentato l'AUC del 15% mentre la cimetidina, un inibitore non specifico del CYP34A, non ha nessun effetto sulla farmacocinetica della cerivastatina. Numerosi altri studi non hanno dimostrato interazioni farmacologiche con altre molecole (omeprazolo, nifedipina, digossina, warfarin) o minori interazioni rispetto ad altre statine (ciclosporina)¹⁷. Questo ovviamente è uno dei vantaggi di questa molecola, perché i farmaci sopra menzionati sono di largo impiego clinico, e molti di essi somministrati in pazienti cardiopatici che spesso necessitano di un contemporaneo trattamento con statine.

Potenza farmacologica

La potenza farmacologica di una statina è definita come la quantità di farmaco necessaria per ottenere una specifica riduzione dei livelli di colesterolo LDL. Ragionando in tale modo si può dimostrare come la cerivastatina sia la molecola con la potenza farmacologica e terapeutica maggiore tra tutte le statine disponibili¹⁸. La potenza relativa per ottenere una riduzione di colesterolo LDL del 30% è tra 20 e 200 volte superiore a tutti gli altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (Tab. I). Un'altra modalità di esprimere la potenza farmacologica è la quantità di farmaco necessaria ad inibire l'enzima *in vitro*. Così è stato dimostrato che la cerivastatina produce un'inibizione del 50% dell'attività dell'HMG-CoA reduttasi a concentrazioni significativamente infe-

Tabella I. Potenza relativa delle differenti statine basata sulla dose giornaliera necessaria per ottenere una riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL del 30%.

Statina	Dose giornaliera (mg)	Potenza relativa*
Fluvastatina	60	1
Pravastatina	30	2
Lovastatina	20	3
Simvastatina	10	6
Atorvastatina	5	12
Cerivastatina	0.3	200

* fluvastatina 60 mg = 1.

riori rispetto a simvastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina e pravastatina¹⁹.

Efficacia terapeutica

In contrasto alla potenza farmacologica, l'efficacia terapeutica si esprime come la massima percentuale di riduzione di colesterolo LDL ottenibile con la dose più elevata di farmaco. In tal modo, tra le molecole disponibili, i farmaci con maggiore efficacia alla massima dose utilizzata fino ad oggi nei trial clinici, sono: cerivastatina (-44% al dosaggio di 0.8 mg/die), atorvastatina (-54% al dosaggio di 80 mg/die) e simvastatina (-47% al dosaggio di 80 mg/die)¹⁸. I dati più attendibili riguardo all'efficacia della cerivastatina sono stati recentemente riassunti da Stein¹⁸ in una recensione nella quale ha analizzato dati di un largo numero di studi che includevano 1785 pazienti (40% donne) che avevano ricevuto cerivastatina per 8 settimane. Tutti gli studi erano disegnati in maniera comparabile con la cerivastatina a dosaggi variabili tra 0.1 fino a 0.4 mg/die paragonata in doppio cieco al placebo. I pazienti presentavano un'ipercolesterolemia da moderata a severa con livelli medi di colesterolemia totale e di colesterolemia LDL rispettivamente 290 e 200 mg/dl; i livelli di colesterolemia HDL erano 50 mg/dl e la trigliceridemia 170 mg/dl. Dopo 8 settimane di terapia la riduzione di colesterolo LDL era dose-dipendente, fra -22.4% (0.1 mg/die) fino a -36.1% (0.4 mg/die) (Fig. 1)¹⁸. In uno studio di 4 settimane con 0.8 mg/die di cerivastatina si è ottenuta una riduzione di colesterolo LDL del 44%²⁰, che rappresenta quindi l'attuale dato di riferimento riguardo all'efficacia terapeutica del farmaco, al dosaggio più elevato studiato fino ad oggi. Questi dati sono in linea con l'efficacia dose-dipendente delle altre statine e che dimostra un 6% aggiuntivo per ogni raddoppio del dosaggio dei differenti farmaci. Le riduzioni percentuali di colesterolo LDL non dipendono dai livelli basali di coleste-

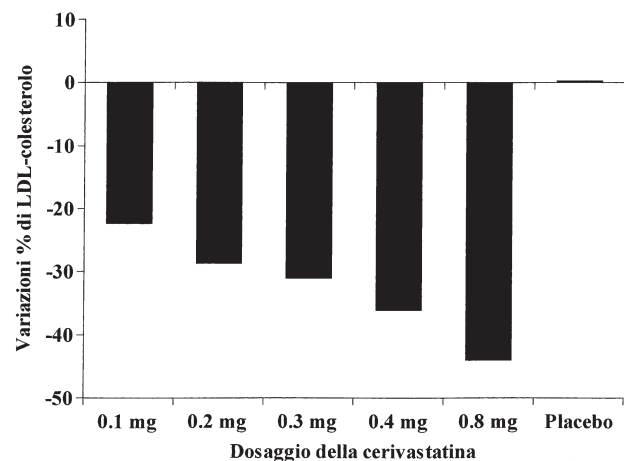


Figura 1. Variazioni percentuali medie dei livelli di colesterolo LDL dopo 8 settimane di terapia con cerivastatina a differenti dosaggi (0.8 mg/die 4 settimane) o placebo¹⁸.

rolo LDL. Lo stesso andamento infine si può dimostrare per quanto riguarda il colesterolo totale. Per quanto riguarda le altre frazioni lipidiche la somministrazione di cerivastatina 0.2 mg/die ha ridotto i livelli di trigliceridi fino al 17%, mentre dosaggi più alti sono arrivati fino al 36%. La riduzione della trigliceridemia, al contrario che per i livelli di colesterolemia LDL, è dipendente dai livelli basali (Fig. 2)¹⁸. Tutti i dosaggi di cerivastatina infine hanno prodotto un incremento di colesterolo HDL dose-dipendente (4-12%). Le dosi massimali studiate fino ad ora (0.8 mg/die) inoltre sembrano avere un'efficacia comparabile a quella di simvastatina e lovastatina e leggermente inferiore alla sola atorvastatina¹⁸. Inoltre in tre studi post-marketing condotti negli Stati Uniti per modificazioni del formulario, cerivastatina ha mostrato un'efficacia equivalente o superiore rispetto a tutte le altre statine, compresa atorvastatina, nel ridurre i livelli sierici di colesterolo LDL o nel raggiungimento degli obiettivi di colesterolo del NCEP²¹. Un altro aspetto importante della terapia con la cerivastatina è rappresentato dall'elevata percentuale di responder. Nella loro valutazione Stein et al.²² hanno calcolato che meno del 10% dei soggetti in trattamento con cerivastatina non risponde in maniera sufficiente alla terapia (riduzione di colesterolo LDL < 15%) mentre più del 15% ha riduzioni estremamente brillanti (> 40%).

Altri effetti della cerivastatina

Accanto alla riduzione dei livelli di colesterolemia è notorio che le statine esercitano anche una serie di altri effetti mediati o meno dal miglioramento del profilo lipidico. In particolare per quanto riguarda la cerivastatina è stato dimostrato un effetto significativo a livello della proliferazione delle cellule muscolari lisce. Questo effetto è mediato dall'inibizione diretta della sintesi

di colesterolo a livello miocitario ed è condiviso con numerose altre molecole della stessa categoria. Pur tuttavia dati *in vitro* prodotti da Corsini et al.²³ hanno dimostrato una potenza relativa della cerivastatina enormemente più elevata rispetto ad altre statine sia per quanto riguarda la sintesi di colesterolo che per quanto riguarda la proliferazione miocitaria. Questo dato è stato confermato *in vivo* successivamente in conigli sottoposti ad angioplastica nei quali la cerivastatina è stata in grado di inibire significativamente l'ispessimento neointimale a livello carotideo con un effetto principalmente mediato dalla riduzione della concentrazione intinale di miociti e macrofagi²⁴.

La placca aterosclerotica è costituita da un core lipidico interno circondato da alcuni strati costituiti da cellule di diversa derivazione (cellule infiammatorie, cellule muscolari lisce) e quindi da un cappuccio fibroso. Non tutte le placche aterosclerotiche conferiscono lo stesso rischio di eventi clinici acuti. Le placche maggiormente a rischio sono quelle particolarmente instabili, costituite da un ampio core lipidico, generalmente eccentrico, e da un sottile cappuccio fibroso. Tali lesioni sono più prone alla rottura e conseguentemente a fenomeni di emorragia o trombosi che determinano gli eventi clinici. L'evento scatenante della rottura sembrerebbe ricondursi ad una flogosi degli strati superficiali con rilascio da parte delle cellule macrofagiche di enzimi litici nei confronti del collagene del cappuccio fibroso. La cerivastatina si è dimostrata in grado di ridurre sia il core lipidico che la componente cellulare infiammatoria in placche di conigli naturalmente ipercolesterolemici e di rendere quindi tali lesioni maggiormente stabili²⁵. La migliore stabilità delle placche in corso di terapia con statine è una delle motivazioni che spiegano la precoce riduzione degli eventi clinici che si osserva nei trial clinici con questa categoria di farmaci. Recentemente in uno studio condotto *in vivo* sempre su animali spontaneamente ipercolesterolemici Pauletto et al.²⁶ hanno dimostrato che la cerivastatina inibisce l'aterosclerosi spontanea di questi animali attraverso una riduzione dell'accumulo nelle lesioni ateromatose di cellule muscolari lisce e di macrofagi.

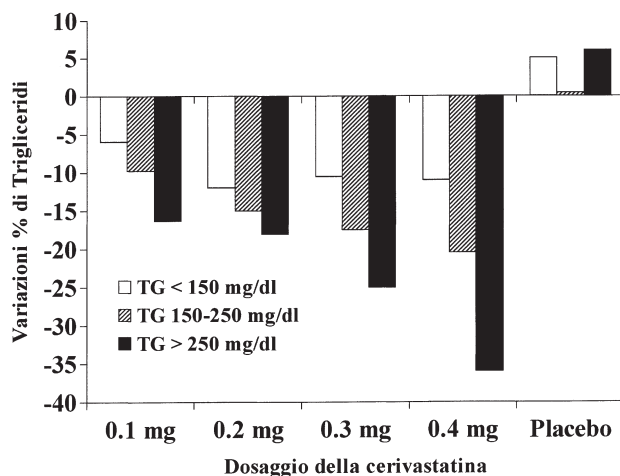


Figura 2. Variazioni percentuali medie dei livelli di trigliceridemia (TG) dopo 8 settimane di terapia con cerivastatina a differenti dosaggi o placebo in relazione ai livelli di TG pre-trattamento¹⁸.

Tollerabilità

La cerivastatina è generalmente ben tollerata, meglio delle altre statine che rappresentano peraltro una delle categorie di farmaci meglio tollerati dai pazienti soprattutto a lungo termine. I dati sembrano non riportare differenze di effetti avversi tra i gruppi trattati con placebo oppure con cerivastatina a dosaggi fino a 0.4 mg/die. Anche l'incidenza di sospensioni della terapia dovute ad effetti collaterali è in genere sovrapponibile a quella dei pazienti trattati con placebo e perfino minore rispetto a quella di altre statine¹⁸. Gli effetti collaterali più frequenti (aumento di transaminasi ossalacetica e piruvica e creatinfosfochinasi) sono rari e non

correlati alla dose. In ogni caso non sono superiori rispetto a quelli osservati con il placebo o con altre statine. Infine nessuna modificazione è stata documentata per quanto riguarda i livelli di fibrinogenemia.

Studi in corso

Rispetto ad altre statine di generazioni precedenti la cerivastatina manca di grandi trial in grado di dimostrare sul campo l'efficacia della terapia sugli endpoint che interessano il paziente: gli eventi clinici. Questo è dovuto alla gioventù della molecola, solo di recente immessa nel mercato. Pur tuttavia questo gap rispetto ai suoi predecessori verrà annullato quando si arriverà alla conclusione di alcuni importanti studi attualmente in corso con la cerivastatina. Questi studi tra l'altro sono stati disegnati in modo da colmare alcune lacune esistenti in tema di terapia ipolipidizzante. In particolare il Lipids in Diabetes Study, effettuato in 5000 pazienti diabetici trattati per 5 anni con cerivastatina e/o fenofibrato, mira a determinare se un trattamento ipolipidizzante possa ridurre la mortalità e la morbilità cardiovascolare in una categoria di soggetti particolarmente a rischio quali i diabetici di tipo II. Tale studio, in particolare nel braccio di trattamento associato di cerivastatina e fenofibrato, potrà chiarire se anche se una statina ben tollerata può essere somministrata contemporaneamente ad un fibrato e se con i due farmaci insieme si potrà ottenere un maggiore aumento dei livelli di colesterolo HDL, tipicamente basso nei diabetici, con un ulteriore vantaggio sulla riduzione degli eventi clinici. Lo studio RESPECT si sta occupando di un altro gruppo di pazienti, gli ipertesi. I soggetti con ipercolesterolemia e ipertensione costituiscono una popolazione ad elevato rischio di eventi clinici aterosclerotici. Lo studio RESPECT sta quindi valutando in prevenzione primaria gli effetti clinici del trattamento con cerivastatina a dosaggi fra 0.4 e 0.8 mg/die per 4 anni in un largo numero (circa 10 000 soggetti) di pazienti anziani sugli endpoint cardiovascolari, lo stroke e le funzioni cognitive. Gli studi ENCORE (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin on the Recovery of Endothelial Function) si stanno occupando infine di un aspetto particolare della terapia con statine e cioè del ripristino della funzione endoteliale, tipicamente alterata nei soggetti ipercolesterolemici (ENCORE I), ma anche di come questa si associa alle modificazioni morfologiche delle arterie coronariche valutate attraverso l'ultrasonografia intravascolare (ENCORE II). In entrambi questi studi il disegno prevede la terapia con cerivastatina in combinazione o meno con calcioantagonista.

La conclusione di questi studi attesa per i prossimi anni mira a confermare l'efficacia clinica del trattamento ipocolesterolemizzante con la cerivastatina.

Conclusioni

I dati disponibili attualmente in larghe popolazioni di pazienti ipercolesterolemici hanno dimostrato come la cerivastatina sia una molecola estremamente interessante la cui efficacia a dosaggi elevati sembra essere sovrapponibile a quella di altre statine anche di ultima generazione. La presenza di effetti pleiotropici al di là della semplice riduzione della colesterolemia rappresenta dei fattori antiaterogeni aggiuntivi. La grande tollerabilità ed i peculiari meccanismi di eliminazione ne indicano l'uso nei pazienti ipercolesterolemici sottoposti a multiple farmaco-terapie. I dati dei trial randomizzati attualmente in corso infine sono attesi per una definitiva documentazione della sua efficacia nel prevenire gli eventi clinici.

Riassunto

I livelli di colesterolo LDL sono direttamente correlati con un aumentato rischio di eventi cardiovascolari. Esistono più classi di farmaci che si sono dimostrati in grado di ridurre i livelli alterati di colesterolo, ma la massima dimostrazione di efficacia si è avuta con le statine. Cerivastatina è una statina di terza generazione, completamente di sintesi, caratterizzata dalla massima potenza farmacologica e terapeutica tra le statine attualmente disponibili, e la cui efficacia in termini di riduzione dei lipidi è stata dimostrata in un ampio numero di studi clinici multicentrici. Insieme alla riduzione dei livelli alterati di trigliceridi e all'incremento del colesterolo HDL, cerivastatina al dosaggio da 0.4 mg/die si è dimostrata in grado di ridurre marcatamente il colesterolo LDL, con una riduzione media del 36%. Dall'analisi degli studi clinici disponibili si evidenzia inoltre che la molecola possiede un'efficacia ancora superiore nei soggetti di sesso femminile e nei pazienti anziani. Cerivastatina è caratterizzata da una duplice via metabolica a livello del citocromo P450, che coinvolge sia l'isoenzima CYP3A4 che il CYP2C8; pertanto viene notevolmente ridotto il rischio di interazioni farmacologiche con altri farmaci che inibiscono il CYP3A4, quali ad esempio eritromicina ed itraconazolo. Infine il profilo di tollerabilità di cerivastatina, ai dosaggi studiati, risulta sovrapponibile a placebo, senza incremento degli eventi avversi parallelamente alla dose.

Parole chiave: Cerivastatina; Effetti ipolipidizzanti; Tollerabilità.

Bibliografia

1. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
2. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women

- with average cholesterol levels: results of AFCAPS/ TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
3. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
 4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
 5. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
 6. Farnier M, Davignon J. Current and future treatment of hyperlipidemia: the role of statins. *Am J Cardiol* 1998; 82: 3J-10J.
 7. Muck W, Ritter W, Dietrich H, Frey R, Kuhlmann J. Influence of the antacid Maalox and the H₂-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics of cerivastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 261-4.
 8. Krol GJ, Beck GW, Ritter W, Lettieri JT. LC separation and induced fluorometric detection of rivastatin in blood plasma. *J Pharm Biomed Anal* 1993; 11: 1269-75.
 9. Boberg M, Angerbauer R, Kanhai WK, et al. Biotransformation of cerivastatin in mice, rats, and dogs in vivo. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 640-52.
 10. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 414-23.
 11. Guengerich FP. In vitro techniques for studying drug metabolism. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24: 521-33.
 12. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on cerivastatin pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 851-5.
 13. Bischoff H, Angerbauer R, Boberg M, et al. Preclinical review of cerivastatin sodium - a step forward in HMG-CoA reductase inhibition. *Atherosclerosis* 1998; 139 (Suppl 1): S7-S13.
 14. Boberg M, Angerbauer R, Fey P, et al. Metabolism of cerivastatin by human liver microsomes in vitro. Characterization of primary metabolic pathways and of cytochrome P450 isozymes involved. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 321-31.
 15. Spach DH, Bauwens JE, Clark CD, Burke WG. Rhabdomyolysis associated with lovastatin and erythromycin use. *West J Med* 1991; 154: 213-5.
 16. Muck W, Ochmann K, Rohde G, Unger S, Kuhlmann J. Influence of erythromycin pre- and co-treatment on single-dose pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53: 469-73.
 17. Tikkanen MJ. Cerivastatin: the low-dose HMG-CoA reductase inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9: 161-6.
 18. Stein EA. Extending therapy options in treating lipid disorders: a clinical review of cerivastatin, a novel HMG-CoA reductase inhibitor. *Drugs* 1998; 56 (Suppl 1): 25-31.
 19. Bischoff H, Angerbauer R, Bender J, et al. Cerivastatin: pharmacology of a novel synthetic and highly active HMG-CoA reductase inhibitor. *Atherosclerosis* 1997; 135: 119-30.
 20. Stein E, Isaacsohn J, Stoltz R, et al. Pharmacodynamics, safety, tolerability, and pharmacokinetics of the 0.8-mg dose of cerivastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1433-6.
 21. Plosker GL, Dunn CI, Figgitt DP. Cerivastatin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of hypercholesterolaemia. *Drugs* 2000; 60: 1179-206.
 22. Stein E, Schopen U, Catagay M. A pooled efficacy analysis of cerivastatin in the treatment of primary hyperlipidaemia. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 433-44.
 23. Corsini A, Arnaboldi L, Raiteri M, et al. Effect of the new HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin (BAY W 6228) on migration, proliferation and cholesterol synthesis in arterial myocytes. *Pharmacol Res* 1996; 33: 55-61.
 24. Igarashi M, Takeda Y, Mori S, et al. Suppression of neointimal thickening by a newly developed HMG-CoA reductase inhibitor, BAYw6228, and its inhibitory effect on vascular smooth muscle cell growth. *Br J Pharmacol* 1997; 120: 1172-8.
 25. Shiomi M, Ito T. Effect of cerivastatin sodium, a new inhibitor of HMG-CoA reductase, on plasma lipid levels, progression of atherosclerosis, and the lesional composition in the plaques of WHHL rabbits. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 961-8.
 26. Pauletto P, Puato M, Faggini E, Sartore S. Low-dose cerivastatin inhibits spontaneous atherogenesis in heterozygous Watanabe hyperlipidemic rabbits. *J Vasc Res* 2000; 37: 189-94.