

Sistematični pregled učinkovitosti statinov pri zmanjševanju vrednosti holesterola LDL

Systematic review of statin efficacy in reducing LDL cholesterol values

Mitja Kos, Marko Obradović, Jernej Kristl

Povzetek

Namen: Namen analize je pripraviti aktualen sistematični pregled učinkovitosti statinov pri zmanjševanju vrednosti holesterola LDL.

Metode: Sistematični pregled učinkovitosti statinov smo osnovali na pregledu metaanaliz v bibliografski zbirki podatkov Medline, poleg tega pa tudi na pregledu samostojnih randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskavah, ki so bile objavljene v času po objavi metaanaliz.

Rezultati: Statini se razlikujejo med seboj v učinkovitosti zmanjšanja holesterola LDL. Najmanjšo učinkovitost izkazuje pravastatin jakosti 10 mg, s katerim lahko v povprečju dosežemo 29-odstotno znižanje holesterola LDL. Največjo učinkovitost izkazuje rosuvastatin jakosti 40 mg, ki v povprečju zniža holesterol LDL za 55-odstotkov.

Ključne besede: statini, holesterol LDL, učinkovitost, zaviralci reduktaze HMG CoA

Abstract

Objective: The aim of the analysis is an up-to-date systematic review of statin efficacy in reduction of LDL cholesterol values.

Methods: Systematic review of statin efficacy was based on the review of all meta-analyses and individual randomized controlled clinical studies that were published recently and therefore not being included in one of the meta-analysis. The search of literature was done in Medline.

Results: Statins differ in regards to their efficacy. Pravastatin, 10 mg had the lowest efficacy and on average a 29 percent reduction of LDL cholesterol. Rosuvastatin, 40 mg had the highest efficacy and on average a 55 percent reduction of LDL cholesterol.

Key words: statins, LDL cholesterol, efficacy, HMG CoA reductase inhibitors

1 Uvod

Maščobe v krvi so življenjsko pomembne biomolekule, ki jih v glavnem sestavljajo holesterol in trigliceridi. Holesterol je nujen gradnik celičnih membran ter prekursor steroidnih hormonov in žolčnih kislin, medtem ko trigliceridi zagotavljajo energijsko ravnovesje v posameznih delih telesa. Zaradi svoje kemične strukture maščobe niso topne v vodi in se po krvi prenašajo skupaj z apolipoproteini in fosfolipidi v obliki skupkov, ki jih imenujemo lipoproteini. Glede na gostoto ločimo štiri skupine lipoproteinov: hilomikroni, lipoproteini zelo majhne gostote (VLDL, *very low density lipoproteins*), lipoproteini majhne gostote (LDL, *low density lipoproteins*) in lipoproteini visoke

gostote (HDL, *high density lipoproteins*). Večino holesterola prenašajo lipoproteini majhne gostote (LDL), ki vodijo holesterol do celic, manjši delež pa lipoproteini velike gostote (HDL), ki prenašajo odvečni holesterol iz krvi v jetra, kjer se izloči iz telesa. S hrano vnešene trigliceride prenašajo hilomikroni, trigliceride, ki nastajajo v jetrih, pa lipoproteini zelo majhne gostote.

Presežek različnih oblik maščob v krvi je glavni dejavnik tveganja za razvoj ateroskleroze. Kadar je koncentracija krvnih maščob zvečana, govorimo o hiperlipidemiji (tudi o hiperlipoproteinemiji ter dislipidemiji). Glede na povečane koncentracije posameznih lipoproteinov delimo hiperlipidemije na pet skupin (1). Daleč

najpogostejše so hiperlipidemije tipa IIa, kjer je značilna povišana koncentracija holesterola LDL. Zdravljenje hiperlipidemij sodi med osrednje preventivne ukrepe za preprečevanje bolezni srca in ožilja. Na splošno velja, da zmanjšanje koncentracije LDL za 1 % zmanjša pojavnost srčno-žilnih zapletov za 1 % (2).

Uporaba statinov se je predvsem v primeru hiperholesterolemije izkazala kot zelo učinkovit način zmanjšanja koncentracije krvnih maščob (3, 4). Statini zmanjšujejo sintezo holesterola v telesu, ki poteka iz acetilkoencima-A. Korak, ki določa hitrost biokemijske reakcije sinteze holesterola, je reakcija 3-hidroksi-3-metilglutarilkoencima-A (HMG-CoA) reduktaze, ki katalizira reakcijo HMG-CoA do mevalonata. Statini s svojo stransko verigo strukturno posnemajo HMG-CoA in kompetitivno zavirajo delovanje HMG-CoA reduktaze. Poleg neposrednega delovanja na sintezo, zmanjšajo statini koncentracijo holesterola v krvi tudi s spodbujanjem izražanja receptorja za LDL (5). Novejši izsledki pa kažejo tudi na druge mehanizme delovanja statinov. Zaradi preprečevanja nastanka mevalonata in posledično kasnejših intermediatov izoprenoidov in drugih molekul onemogočajo statini aktivacijo majhnih G proteinov in učinke, ki vodijo do zmanjšanja količine vnetnih molekul, vzdraženja endotelne sinteze dušikovega oksida (NO), zaviranja migracije in deljenja gladkomišičnih celic ter zaviranja nastanka reaktivnih kisikovih spojin (6). Statini preko vseh omenjenih učinkov zavirajo razvoj ateroskleroze.

V klinični praksi se uporablja sedem statinov: atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, simvastatin in rosuvastatin. Vsi statini razen pitavastatina so v uporabi tudi v Sloveniji. Racionalni in optimalni pristop k zdravljenju hiperlipidemij zahteva poznavanje učinkovitosti posameznih statinov. V praksi se zaradi dobre korelacije s pojavnostjo srčno-žilnih zapletov kot nadomestni kazalec uporablja predvsem koncentracija holesterola LDL. S tem razlogom je smiseln sistematični pregled učinkovitosti statinov za zmanjšanje holesterola LDL z namenom njihove primerjave ter opredelitve vloge v klinični praksi.

Namen

Namen analize je pripraviti aktualen sistematični pregled učinkovitosti statinov pri zmanjšanju vrednosti holesterola LDL.

Metode

Sistematični pregled učinkovitosti statinov pri zmanjšanju vrednosti holesterola LDL smo osnovali na pregledu metaanaliz, poleg tega pa tudi na pregledu samostojnih randomiziranih kliničnih raziskav, ki so bile objavljene v času po objavi metaanaliz.

Identifikacija literature

Literaturne vire, ki vsebujejo informacijo o učinkovitosti posameznih statinov, smo sistematično pregledali v bibliografski zbirki MEDLINE, ki je prosto dostopna na spletnih straneh . Iskanje smo izvedli 15. februarja 2007. V ta namen smo uporabili naslednji iskalni profil:

(HMG CoA reductase inhibitors OR HMG CoA reductase inhibitor OR Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors OR statin OR statins

OR simvastatin OR lovastatin OR pravastatin OR fluvastatin OR atorvastatin OR rosuvastatin)

AND (effectiveness OR effectiveness OR efficacy OR efficiency OR response).

Pregled metaanaliz

V pregled smo vključili metaanalize, ki so podajale rezultate učinkovitosti statinov za holesterol LDL. Izmed nabora vseh metaanaliz smo izključili tiste, ki so:

- obravnavale učinkovitosti statinov na podlagi končnih izidov, kot so možganska kap, srčni infarkt in smrt zaradi srčno-žilnih bolezni, brez da bi podale podatek o učinkovitosti statinov na ravni nadomestnih kazalcev (v našem primeru holesterol LDL),
- zajele tudi raziskave, ki niso bile randomizirane kontrolirane kliničnih raziskave,
- zajele tudi raziskave z manj kot 20 bolniki na preiskovano zdravilo,
- obravnavale statine v relaciji do bolezenskih stanj, ki niso bile v neposredni povezavi s srčno-žilnimi boleznimi (npr. vpliv na kognitivne sposobnosti),
- vključevale raziskave, ki so ugotovljale učinkovitost hkratnega jemanja statinov z drugimi učinkovinami,
- bile objavljene v drugem jeziku kot v angleščini,
- zajele manj kot 3 klinične raziskave.

Izbor izhodiščne metaanalize

Izmed metaanaliz, ki so ustrezale zgoraj opisanim kriterijem, smo v nadaljevanju skušali izbrati eno ali več enakovrednih metaanaliz, ki bi jih označili kot časovno aktualne in njihove rezultate kot ustrezne za primerjavo učinkovitosti posameznih jakosti statinov. Za izbor smo določili naslednje kriterije:

- metaanaliza mora istočasno podajati rezultat znižanja holesterola LDL za čim več različnih statinov ter njihovih jakosti,
- metaanaliza mora vsebovati raziskave, ki podajajo rezultat znižanja LDL tudi za obdobje krajše od 6 mesecev,
- metaanaliza mora biti čim novejša.

V nadaljevanju to metaanalizo/e imenujemo izhodiščna/e metaanaliza/e.

Samostojne klinične raziskave

Za iskanje novejših samostojnih kliničnih raziskav, ki jih metaanalize niso zajele, smo uporabili zgoraj opisani iskalni profil ter naslednje vključitvene kriterije:

- raziskava je randomizirana kontrolirana klinična raziskava,
- raziskava je bila objavljena po letu 2001,
- raziskava mora podajati rezultate znižanja LDL za obdobje krajše od 6 mesecev.

Iz nadaljnje analize smo izključili klinične raziskave, ki so:

- obravnavale učinkovitosti statinov na podlagi končnih izidov, kot so možganska kap, srčni infarkt in smrt zaradi srčno-žilnih bolezni, brez da bi podale informacijo o učinkovitosti statinov na ravni nadomestnih kazalcev (v našem primeru holesterol LDL),
- vključile manj kot 20 bolnikov na preiskovano zdravilo (statin),
- obravnavale statine v odnosu do bolezenskih stanj, ki niso bila v

neposredni povezavi s srčno-žilnimi boleznimi (npr. vpliv na kognitivne sposobnosti),

- ugotavljale učinkovitost hkratnega jemanja statinov z drugimi učinkovinami,
- bile objavljene v drugem jeziku kot v angleščini.

Učinkovitost rosuvastatina

Raziskave, ki so ugotovljale učinkovitost rosuvastatina, so objavljene večinoma po letu 2003, objavljene metaanalize pa temeljijo večinoma na zgodnjih raziskavah z rosuvastatinom z majhno velikostjo vzorca. S tem namenom smo za rosuvastatin izvedli metaanalizo raziskav učinkovitosti zmanjševanja holesterola LDL. Pri tem smo uporabili zgoraj opisani iskalni profili ter vključitvene in izključitvene kriterije samostojnih kliničnih raziskav. S pomočjo utežnega povprečja (povprečje, ki se ga izračuna na podlagi velikosti vzorca) smo izračunali učinkovitost posameznih jakosti rosuvastatina.

Validacija rezultatov izhodiščne metaanalize

Rezultate izhodiščne metaanalize smo primerjali s povprečnimi rezultati metaanaliz, povprečjem samostojnih raziskav, objavljenih po letu 2001, ter rezultati Jones 2003 (STELLAR) raziskave (7). Pri računanju povprečja smo pri samostojnih raziskavah upoštevali velikost vzorca posamezne raziskave (utežno povprečje), medtem ko smo pri metaanalizah izračunali zgolj enostavno povprečje.

Raziskava STELLAR, ki je bila objavljena leta 2003, je primerjala učinkovitost znižanja holesterola LDL z rosuvastatinom, atorvastatinom, pravastatinom in simvastatinom. Velikost vzorca je bila pri vsakem odmerku posameznega statina večja od 150 bolnikov. Prednost raziskave je, da so avtorji neposredno primerjali večino statinov in upoštevali velik vzorec. Morebitna slabost pa je potencialen konflikt interesov, saj so raziskavo izvedli s finančno podporo proizvajalca zdravila z učinkovino rosuvastatin.

Posebej smo opozorili na odstopanja rezultatov izhodiščne metaanalize od ostalih rezultatov.

Rezultati

V bibliografski podatkovni zbirki Medline smo do 15. februarja 2007 na podlagi našega iskalnega profila poiskali 60 metaanaliz ter 1123 samostojnih kliničnih raziskav, od tega je bilo po letu 2001 objavljenih 614 samostojnih kliničnih raziskav. Po upoštevanju vključitvenih in izključitvenih kriterijev smo dobili 12 metaanaliz ter 36 samostojnih kliničnih raziskav, ki smo jih obravnavali v nadaljevanju. V večini primerov je bil razlog za izključitev raziskave ta, da v njej niso podali učinkovitosti na ravni nadomestnih kazalcev.

V nadaljevanju so predstavljeni rezultati izbranih metaanaliz in samostojnih raziskav po posameznih statinih.

Atorvastatin

Preglednice 1-4 prikazujejo metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za atorvastatin z jakostjo 10 mg, 20 mg, 40 mg ter 80 mg.

Preglednica 1: Metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za atorvastatin, 10 mg.

Table 1: *Meta-analysis and individual randomized controlled trials (published after 2001) for atorvastatin, 10 mg.*

Raziskava in leto publikacije	Vrsta publikacije	Velikost vzorca	Trajanje raziskave	Znižanje LDL v %
Law 2003 (8)	Metaanaliza	386	> 2 tedna	37
Strutt 2004 (9)	Metaanaliza	393	12 tednov	36
Edwards 2003 (10)	Metaanaliza	1107	12-52 tednov	37
Hilleman 1999 (11)	Metaanaliza	/	≥6 tednov	37
Blasetto 2003 (12)	Metaanaliza	393	12 tednov	36
Hobbs 2005 (13)	Metaanaliza	393	12 tednov	36
Perreault 2000 (14)	Metaanaliza	1095	> 4 tedne	36
Cheung 2004 (15)	Metaanaliza	4491	6 mesecev	36
Jones 2003 (7)	Samostojna raziskava	158	6 tednov	37
Davidson 2002 (16)	Samostojna raziskava	127	12 tednov	35
Schneck 2003 (17)	Samostojna raziskava	43	6 tednov	38
Olsson 2002 (18)	Samostojna raziskava	139	12 tednov	39
Jones 2005 (19)	Samostojna raziskava	229	8 tednov	36
Stalenhoef 2005 (20)	Samostojna raziskava	155	6 tednov	36
Ballantyne 2006 (21)	Samostojna raziskava	389	8 tednov	37
Cheung 2005 (22)	Samostojna raziskava	240	16 tednov	39
Strandberg 2004 (23)	Samostojna raziskava	284	12 tednov	38
Jayaram 2004 (24)	Samostojna raziskava	45	6 tednov	30
Bays 2003 (25)	Samostojna raziskava	82	8 tednov	38
Wu 2002 (26)	Samostojna raziskava	79	8 tednov	43
Karalis 2002 (27)	Samostojna raziskava	639	6 tednov	37

Preglednica 2: Metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za atorvastatin, 20 mg.

Table 2: Meta-analysis and individual randomized controlled trials (published after 2001) for atorvastatin, 20 mg.

Raziskava in leto publikacije	Vrsta publikacije	Velikost vzorca	Trajanje raziskave	Znižanje LDL v %
Law 2003 (8)	Metaanaliza	41	> 2 tedna	43
Hilleman 1999 (11)	Metaanaliza	/	≥6 tednov	46
Jones 2003 (7)	Samostojna raziskava	155	6 tednov	43
Schneck 2003 (17)	Samostojna raziskava	39	6 tednov	43
Ballantyne 2006 (21)	Samostojna raziskava	383	8 tednov	43
Barrios 2005 (28)	Samostojna raziskava	214	6 tednov	20
Cheung 2005 (22)	Samostojna raziskava	299	16 tednov	44
Jones 2005 (19)	Samostojna raziskava	225	8 tednov	42
Wolfenbuttel 2005 (29)	Samostojna raziskava	132	6 tednov	41
Olsson 2003 (30)	Samostojna raziskava	552	8 tednov	46
Bays 2003 (25)	Samostojna raziskava	82	12 tednov	45
Clearfield 2005 (31)	Samostojna raziskava	498	6 tednov	43

Preglednica 3: Metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za atorvastatin, 40 mg.

Table 3: Meta-analysis and individual randomized controlled trials (published after 2001) for atorvastatin, 40 mg.

Raziskava in leto publikacije	Vrsta publikacije	Velikost vzorca	Trajanje raziskave	Znižanje LDL v %
Law 2003 (8)	Metaanaliza	32	> 2 tedna	49
Hilleman 1999 (11)	Metaanaliza	/	≥6 tednov	51
Jones 2003 (7)	Samostojna raziskava	156	6 tednov	48
Schneck 2003 (17)	Samostojna raziskava	42	6 tednov	48
Jones 2005 (19)	Samostojna raziskava	229	8 tednov	49
Wolfenbuttel 2005 (29)	Samostojna raziskava	132	6 tednov	46
Bays 2003 (25)	Samostojna raziskava	82	16 tednov	49

Preglednica 4: Metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za atorvastatin, 80 mg.

Table 4: Meta-analysis and individual randomized controlled trials (published after 2001) for atorvastatin, 80 mg.

Raziskava in leto publikacije	Vrsta publikacije	Velikost vzorca	Trajanje raziskave	Znižanje LDL v %
Law 2003 (8)	Metaanaliza	1634	> 2 tedna	55
Cannon 2004 (32)	Samostojna raziskava	1856	1 mesec	51
Jones 2003 (7)	Samostojna raziskava	165	6 tednov	51
Schneck 2003 (17)	Samostojna raziskava	41	6 tednov	54
Jones 2005 (19)	Samostojna raziskava	229	8 tednov	52
Wolfenbuttel 2005 (29)	Samostojna raziskava	132	6 tednov	48
Karalis 2002 (27)	Samostojna raziskava	207	6 tednov	53
Leiter 2005 (33)	Samostojna raziskava	432	8 tednov	52

Fluvastatin

Preglednici 5 in 6 prikazujeta metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za fluvastatin z jakostjo 40 mg in 80 mg.

Preglednica 5: Metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za fluvastatin, 40 mg.

Table 5: Meta-analysis and individual randomized controlled trials (published after 2001) for fluvastatin, 40 mg.

Raziskava in leto publikacije	Vrsta publikacije	Velikost vzorca	Trajanje raziskave	Znižanje LDL v %
Law 2003 (8)	Metaanaliza	867	> 2 tedna	27
Ballantyne 2004 (34)	Metaanaliza	1450	6 tednov	24
Edwards 2003 (10)	Metaanaliza	376	12-24 tednov	24
Hilleman 1999 (11)	Metaanaliza	/	≥6 tednov	26
Kong 1997 (35)	Metaanaliza	122	> 6 tednov	23
Perreault 2000 (14)	Metaanaliza	410	> 4 tedne	25
Peters 1994 (36)	Metaanaliza	978	/	27
		837	/	25
Wu 2005 (37)	Samostojna raziskava	30	12 tednov	23
Davidson 2003 (38)	Samostojna raziskava	167	6 tednov	23
Holdaas 2003 (39)	Samostojna raziskava	1045	6 tednov	25

Sistematični pregled učinkovitosti statinov pri zmanjševanju vrednosti holesterola LDL

Preglednica 6: Metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za fluvastatin, 80 mg.

Table 6: Meta-analysis and individual randomized controlled trials (published after 2001) for fluvastatin, 80 mg.

Raziskava in leto publikacije	Vrsta publikacije	Velikost vzorca	Trajanje raziskave	Znižanje LDL v %
Law 2003 (8)	Metaanaliza	48	> 2 tedna	33
Edwards 2003 (10)	Metaanaliza	175	24 tednov	34
Hilleman 1999 (11)	Metaanaliza	/	≥6 tednov	30
Wu 2005 (37)	Samostojna raziskava	31	12 tednov	30
Bruckert 2003 (40)	Samostojna raziskava	1229	2 meseca	33
Holdaas 2003 (39)	Samostojna raziskava	888	5,1 leta, pri 2 letih preklop iz 40 mg na 80 mg	32

Lovastatin

Preglednice 7-9 prikazujejo metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za lovastatin z jakostjo 20 mg, 40 mg ter 80 mg.

Preglednica 7: Metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za lovastatin, 20 mg.

Table 7: Meta-analysis and individual randomized controlled trials (published after 2001) for lovastatin, 20 mg.

Raziskava in leto publikacije	Vrsta publikacije	Velikost vzorca	Trajanje raziskave	Znižanje LDL v %
Law 2003 (8)	Metaanaliza	2405	> 2 tedna	29
Edwards 2003 (10)	Metaanaliza	1967	16-48 tednov	24
Hilleman 1999 (11)	Metaanaliza	/	≥6 tednov	25
Kong 1997 (35)	Metaanaliza	2457	> 6 tednov	25
Perreault 2000 (14)	Metaanaliza	2431	> 4 tedne	27
Clauss 2005 (41)	Samostojna raziskava	54	4 tedni	23
Davidson 2003 (38)	Samostojna raziskava	164	6 tednov	27
Wu 2002 (26)	Samostojna raziskava	22	8 tednov	29
Crouse 2002 (42)	Samostojna raziskava	34	12 tednov	31

Preglednica 8: Metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za lovastatin, 40 mg.

Table 8: Meta-analysis and individual randomized controlled trials (published after 2001) for lovastatin, 40 mg.

Raziskava in leto publikacije	Vrsta publikacije	Velikost vzorca	Trajanje raziskave	Znižanje LDL v %
Law 2003 (8)	Metaanaliza	3541	> 2 tedna	37
Edwards 2003 (10)	Metaanaliza	3743	12-48 tednov	30
Hilleman 1999 (11)	Metaanaliza	/	≥6 tednov	32
Kong 1997 (35)	Metaanaliza	2136	> 6 tednov	30
Perreault 2000 (14)	Metaanaliza	1957	> 4 tedne	32
Clauss 2005 (41)	Samostojna raziskava	54	24 tednov	27
Davidson 2003 (38)	Samostojna raziskava	170	6 tednov	32
Crouse 2002 (42)	Samostojna raziskava	33	12 tednov	37

Preglednica 9: Metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za lovastatin, 80 mg.

Table 9: Meta-analysis and individual randomized controlled trials (published after 2001) for lovastatin, 80 mg.

Raziskava in leto publikacije	Vrsta publikacije	Velikost vzorca	Trajanje raziskave	Znižanje LDL v %
Law 2003 (8)	Metaanaliza	1899	> 2 tedna	45
Edwards 2003 (10)	Metaanaliza	1870	14 tednov – 2 leti	34
Hilleman 1999 (11)	Metaanaliza	/	≥6 tednov	40
Kong 1997 (35)	Metaanaliza	1821	> 6 tednov	40
Perreault 2000 (14)	Metaanaliza	1705	> 4 tedne	42

Pravastatin

Preglednice 10-12 prikazujejo metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za pravastatin z jakostjo 10 mg, 20 mg ter 40 mg.

Preglednica 10: Metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za pravastatin, 10 mg.

Table 10: Meta-analysis and individual studies (published after 2001) for pravastatin, 10 mg.

Raziskava in leto publikacije	Vrsta publikacije	Velikost vzorca	Trajanje raziskave	Znižanje LDL v %
Law 2003 (8)	Metaanaliza	268	> 2 tedna	20
Hilleman 1999 (11)	Metaanaliza	/	≥6 tednov	21
Kong 1997 (35)	Metaanaliza	896	> 6 tednov	19
Perreault 2000 (14)	Metaanaliza	1081	> 4 tedne	20
Jones 2003 (7)	Samostojna raziskava	160	6 tednov	20
Zhang 2005 (43)	Samostojna raziskava	23	3 mesece	21

Preglednica 11: Metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za pravastatin, 20 mg.

Table 11: Meta-analysis and individual randomized controlled trials (published after 2001) for pravastatin, 20 mg.

Raziskava in leto publikacije	Vrsta publikacije	Velikost vzorca	Trajanje raziskave	Znižanje LDL v %
Law 2003 (8)	Metaanaliza	2306	> 2 tedna	24
Edwards 2003 (10)	Metaanaliza	889	12-52 tednov	27
Blasetto 2003 (12)	Metaanaliza	252	12 tednov	27
Hilleman 1999 (11)	Metaanaliza	/	≥6 tednov	26
Kong 1997 (35)	Metaanaliza	1482	> 6 tednov	26
Hobbs 2005 (13)	Metaanaliza	252	12 tednov	27
Perreault 2000 (14)	Metaanaliza	633	> 4 tedne	26
Jones 2003 (7)	Samostojna raziskava	164	6 tednov	24
Brown 2002 (44)	Samostojna raziskava	116	12 tednov	27

Preglednica 12: Metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za pravastatin, 40 mg.

Table 12: Meta-analysis and individual randomized controlled trials (published after 2001) for pravastatin, 40 mg.

Raziskava in leto publikacije	Vrsta publikacije	Velikost vzorca	Trajanje raziskave	Znižanje LDL v %
Law 2003 (8)	Metaanaliza	2775	> 2 tedna	29
Edwards 2003 (10)	Metaanaliza	8716	12 tednov – 5 let	28
Hilleman 1999 (11)	Metaanaliza	/	≥6 tednov	28
Kong 1997 (35)	Metaanaliza	4644	> 6 tednov	27
Perreault 2000 (14)	Metaanaliza	635	> 4 tedne	31
Cheung 2004 (15)	Metaanaliza	2891	3 mesece	34
Cannon 2004 (32)	Samostojna raziskava	1844	1 mesec	22
Jones 2003 (7)	Samostojna raziskava	161	6 tednov	30
Cheung 2005 (22)	Samostojna raziskava	253	16 tednov	32

Simvastatin

Preglednice 13-16 prikazujejo metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za simvastatin z jakostjo 10 mg, 20 mg, 40 mg ter 80 mg.

Preglednica 13: Metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za simvastatin, 10 mg.

Table 13: Meta-analysis and individual studies (published after 2001) for simvastatin, 10 mg.

Raziskava in leto publikacije	Vrsta publikacije	Velikost vzorca	Trajanje raziskave	Znižanje LDL v %
Law 2003 (8)	Metaanaliza	512	> 2 tedna	27
Edwards 2003 (10)	Metaanaliza	126	24-52 tednov	29
Hilleman 1999 (11)	Metaanaliza	/	≥6 tednov	29
Kong 1997 (35)	Metaanaliza	723	> 6 tednov	29
Perreault 2000 (14)	Metaanaliza	2886	> 4 tedne	29
Jones 2003 (7)	Samostojna raziskava	165	6 tednov	28
Bays 2003 (25)	Samostojna raziskava	76	8 tednov	28
Wu 2002 (26)	Samostojna raziskava	78	8 tednov	35

Preglednica 14: Metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za simvastatin, 20 mg.

Table 14: Meta-analysis and individual randomized controlled trials (published after 2001) for simvastatin, 20 mg.

Raziskava in leto publikacije	Vrsta publikacije	Velikost vzorca	Trajanje raziskave	Znižanje LDL v %
Law 2003 (8)	Metaanaliza	3292	> 2 tedna	32
Edwards 2003 (10)	Metaanaliza	1313	12 tednov – 4 leta	37
Blasetto 2003 (12)	Metaanaliza	249	12 tednov	36
Hilleman 1999 (11)	Metaanaliza	/	≥6 tednov	34
Kong 1997 (35)	Metaanaliza	895	> 6 tednov	34
Hobbs 2005 (13)	Metaanaliza	249	12 tednov	36
Perreault 2000 (14)	Metaanaliza	193	> 4 tedne	33
Jones 2003 (7)	Samostojna raziskava	162	6 tednov	35
Brown 2002 (44)	Samostojna raziskava	120	12 tednov	35
Ballantyne 2006 (21)	Samostojna raziskava	387	8 tednov	34
Corti 2005 (45)	Samostojna raziskava	29	6 tednov (do 18 tednov)	36
Cheung 2005 (22)	Samostojna raziskava	250	16 tednov	37
Grundy 2005 (46)	Samostojna raziskava	197	12 tednov	26
Park 2005 (47)	Samostojna raziskava	46	8 tednov	39
Bays 2003 (25)	Samostojna raziskava	76	12 tednov	35
Olsson 2003 (30)	Samostojna raziskava	535	8 tednov	40
Karalis 2002 (27)	Samostojna raziskava	641	6 tednov	35

Sistematični pregled učinkovitosti statinov pri zmanjševanju vrednosti holesterola LDL

Preglednica 15: Metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za simvastatin, 40 mg.

Table 15: Meta-analysis and individual randomized controlled trials (published after 2001) for simvastatin, 40 mg.

Raziskava in leto publikacije	Vrsta publikacije	Velikost vzorca	Trajanje raziskave	Znižanje LDL v %
Law 2003 (8)	Metaanaliza	519	> 2 tedna	37
Edwards 2003 (10)	Metaanaliza	10952	24 tednov -3,5 let	34
Hilleman 1999 (11)	Metaanaliza	/	≥6 tednov	39
Kong 1997 (35)	Metaanaliza	297	> 6 tednov	41
Davidson 2000 (48)	Metaanaliza	539	24 tednov	40
Jones 2003 (7)	Samostojna raziskava	158	6 tednov	39
Ballantyne 2006 (21)	Samostojna raziskava	391	8 tednov	41
Bays 2003 (25)	Samostojna raziskava	76	16 tednov	39

Preglednica 16: Metaanalize in samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave (objavljene po letu 2001) za simvastatin, 80 mg.

Table 16: Meta-analysis and individual randomized controlled trials (published after 2001) for simvastatin, 80 mg.

Raziskava in leto publikacije	Vrsta publikacije	Velikost vzorca	Trajanje raziskave	Znižanje LDL v %
Law 2003 (8)	Metaanaliza	219	> 2 tedna	42
Edwards 2003 (10)	Metaanaliza	669	24 tednov	47
Hilleman 1999 (11)	Metaanaliza	/	≥6 tednov	53
Davidson 2000 (48)	Metaanaliza	1376	24 tednov	46
Jones 2003 (7)	Samostojna raziskava	163	6 tednov	46
Corti 2005 (45)	Samostojna raziskava	22	6 tednov (do 18 tednov)	46
Karalis 2002 (27)	Samostojna raziskava	207	6 tednov	47

Metaanaliza učinkovitosti rosuvastatina

V metaanalizi učinkovitosti rosuvastatina smo obravnavali 19 samostojnih randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskav. Preglednica 17 prikazuje posamezne samostojne raziskave z rosuvastatinom za vsako jakost posebej ter povprečni rezultat, ki je izračunan kot utežno povprečje glede na velikost vzorca posamezne raziskave.

Preglednica 17: Samostojne randomizirane kontrolirane klinične raziskave za rosuvastatin, 10, 20 in 40 mg.

Table 17: Individual randomized controlled trials for rosuvastatin, 10, 20 and 40 mg.

Jakost (mg)	Raziskava	Št. bolnikov	Trajanje raziskave	Znižanje LDL v %	
10	Paoletti 2001 (49)	110	12 tednov	49	
	Brown 2002 (44)	116	12 tednov	47	
	Davidson 2002 (16)	129	12 tednov	43	
	Olsson 2002 (18)	132	12 tednov	50	
	Schwartz 2004 (50)	128	12 tednov	47	
	Jones 2003 (7)	156	6 tednov	46	
	Schneck 2003 (17)	45	6 tednov	47	
	Stalenhoef 2005 (20)	164	6 tednov	42	
	Cheung 2005 (22)	521	16 tednov	48	
	Strandberg 2004 (23)	627	12 tednov	47	
	Mabuchi 2004 (51)	37	6 tednov	49	
	Jayaram 2004 (24)	45	6 tednov	40	
	Clearfield 2005 (52)	498	6 tednov	45	
	Povprečna vrednost glede na velikost vzorca				46
	20	Olsson 2001 (53)	13	12 tednov	57
		Schneck 2003 (17)	39	6 tednov	52
Jones 2003 (7)		160	6 tednov	52	
Ballantyne 2006 (21)		383	8 tednov	52	
Wolffenbuttel 2005 (29)		131	6 tednov	46	
Povprečna vrednost glede na velikost vzorca				51	
40	Olsson 2001 (53)	34	12 tednov	63	
	Schneck 2003 (17)	45	6 tednov	57	
	Jones 2003 (7)	157	6 tednov	55	
	Lamedola 2005 (54)	20	3 mesece	55	
	Wolffenbuttel 2005 (29)	131	6 tednov	51	
	Ballantyne 2004 (34)	147	6 tednov	52	
	Leiter 2005 (33)	428	8 tednov	56,	
	Povprečna vrednost glede na velikost vzorca				55

Izhodiščna metaanaliza

Izmed nabora metaanaliz smo izbrali metaanalizo Law 2003 (8), ki je ustrezala vsem navedenim kriterijem.

Validacija rezultatov izhodiščne metaanalize

Rezultate metaanalize Law 2003 (8) smo primerjali s povprečnimi rezultati metaanaliz ter povprečjem samostojnih raziskav, objavljenih po letu 2001. Preglednica 18 prikazuje povprečno znižanje LDL pri metaanalizah ter povprečno znižanje LDL pri posameznih samostojnih raziskavah, ki so bile objavljene po letu 2001 v primerjavi z rezultati metaanalize Law 2003.

Razprava

Sestavek prikazuje sistematični pregled učinkovitosti pri zmanjšanju vrednosti holesterola LDL za šest statinov, ki jih v Sloveniji uporabljamo v klinični praksi. Literaturne podatke smo črpali iz bibliografske zbirke podatkov Medline, ki vključuje nabor vseh pomembnejših strokovno-znanstvenih virov s področja biomedicine. Ugotovimo lahko, da so objavljene številne raziskave, ki so do zdaj s

Preglednica 18: Povprečno znižanje LDL (v %) objavljeno v metaanalizah, samostojnih raziskavah (objavljenih po letu 2001) ter v STELLAR raziskavi v primerjavi z rezultati metaanalize Law 2003 ter metaanalizo učinkovitosti rosuvastatina.

Table 18: Average reduction of LDL cholesterol (in %) published in meta-analysis, individual studies (published after 2001) and STELLAR study in comparison with the meta-analysis Law 2003 and meta-analysis of rosuvastatin efficacy.

Učinkovina	Odmerek (mg)	Law 2003	Povprečne metaanaliz	Povprečne samostojnih raziskav (po letu 2001)	STELLAR	Metaanaliza za rosuvastatin
atorvastatin	10	37	37	36	37	/
	20	43	45	42	43	/
	40	49	50	48	48	/
	80	55	*55	51	51	/
fluvastatin	40	27	25	25	NP	/
	80	33	32	33	NP	/
lovastatin	20	29	26	27	NP	/
	40	37	32	31	NP	/
	80	45	40	NP	NP	/
pravastatin	10	20	20	20	20	/
	20	24	26	25	24	/
	40	29	29	29	30	/
rosuvastatin	10	43	47	46	46	46
	20	48	*48	51	52	51
	40	53	*53	54	55	55
simvastatin	10	27	29	30	28	/
	20	32	34	36	35	/
	40	37	38	40	39	/
	80	42	47	46	46	/

NP: ni podatka; /: ni relevantno; *Objavljena je bila samo ena metaanaliza za statin te jakosti (Law 2003), ki je zadoščala vključitvenim kriterijem.

svojimi posebnostmi pri vključitvenih in izključitvenih kriterijih prispevale k vpogledu v primerjalno učinkovitost statinov. Glede na veliko število metaanaliz je vprašanje učinkovitosti statinov smiselno osnovati na njihovem pregledu, ovrednotenju aktualnosti, njihove rezultate pa oceniti s primerjalno analizo samostojnih raziskav, ki so bile objavljene v zadnjem času in jih še niso preučili v metaanalizah. Pomen metaanaliz v medicini, vključujoč njihove prednosti in slabosti, je med drugim predstavljen v članku Ščuka L v letu 2005 (55).

Razlog za odločitev, da izberemo za izhodiščne vrednosti rezultate učinkovitosti ene metaanalize (izhodiščna metaanaliza) in ne povprečja metaanaliz je v tem, da se nekatere raziskave pojavljajo v več metaanalizah, druge pa ne. Na ta način naredimo z uporabo povprečja metaanaliz napako, ki je odvisna od frekvence pojavljanja posameznih raziskav v več metaanalizah in s tem potenciranja njihovega vpliva.

Izmed metaanaliz, ki so ustrezale predhodno postavljenim vključitvenim kriterijem, smo kot izhodiščni vir podatkov o učinkovitosti statinov izbrali metaanalizo Law 2003 (8). Metaanaliza zajema raziskave, objavljene do vključno leta 2001, in podaja rezultate znižanja holesterola LDL za vse statine in njihove jakosti, ki so registrirane v Sloveniji in jih uporabljamo v klinični praksi. Metaanaliza vključuje raziskave, ki so trajale od 2 do 6 tednov. S tem zadošča pogoju po vključevanju samo tistih metaanaliz, ki so analizirale raziskave učinkovitosti zmanjševanja holesterola LDL v obdobju krajšem od 6 mesecev. Ta kriterij smo uporabili z namenom, da na rezultate učinkovitosti ne bi vplivala z navodili neskladna uporaba zdravil (t.i. vodljivost oz. komplanca bolnikov) pri zdravljenju skozi daljši čas. Tako je na primer raziskava Huser in sod. pokazala, da je po devetih mesecih na terapiji s statini vztrajalo 56 % bolnikov, po 12 mesecih pa samo še 35 % (56).

V okviru metaanalize Law 2003 so rezultat znižanja holesterola LDL izračunali na podlagi regresijske enačbe, pri čemer so določili funkcijsko odvisnost znižanja holesterola LDL v odnosu do odmerka. Pri tem so predpostavili, da je naraščanje učinkovitosti z višanjem odmerka preko registriranih jakosti, npr. 10 mg, 20 mg, 40 mg in 80 mg, linearno. Na ta način so se izognili nesmiselnim rezultatom, kjer lahko pride do večjega znižanja holesterola LDL pri nižjem odmerku v primerjavi z višjim odmerkom. Do tega lahko pride zaradi upoštevanja različnih raziskav pri preračunu učinkovitosti posameznih odmerkov. Tak rezultat je pridobljen v metaanalizi Edwards 2003 (10), kjer je izračunana povprečna učinkovitost znižanja LDL pri simvastatinu 20 mg (37 %) višja kot pri simvastatinu 40 mg (34 %), čeprav raziskave, ki neposredno primerjajo učinkovitosti teh dveh odmerkov, kažejo nasprotno (Jones 2003 (7), Ballyntyne 2006 (21), Bays 2003 (25)).

Metaanaliza Law 2003 je zajela 164 kliničnih raziskav, ki so večinoma vključevale ljudi s povišanimi vrednostmi holesterola LDL in niso imeli predhodnih srčno-žilnih dogodkov. Pri analizi avtorji niso razlikovali med bolniki z različnimi vrednostmi začetnega holesterola LDL, kar bi bil možni razlog pristranosti analize. Kljub temu pa s tem niso naredili bistvene napake, saj relativna učinkovitost (% znižanja) ni odvisna od začetnih vrednosti holesterola LDL (8).

Primerjava rezultatov metaanalize Law 2003 (8) in ostalih metaanaliz pokaže razlike predvsem pri višjih vrednostih znižanja holesterola LDL pri lovastatinu ter nižjih vrednostih pri simvastatinu. Pri ostalih statinih ni bistvenih razlik. Učinkovitost atorvastatina, jakosti 80 mg, so ovrednotili samo v metaanalizi Law 2003, zato tukaj tudi ni možnih razlik.

Razlike med rezultati metaanalize Law 2003 ter samostojnimi raziskavami, objavljenimi po letu 2001, so podobne kot zgoraj. V

metaanalizi Law 2003 so navedene višje vrednosti znižanja holesterola LDL pri lovastatinu ter nižje vrednosti pri simvastatinu. Pri atorvastatinu, 80 mg, je pri metaanalizi Law 2003 znižanje holesterola LDL višje od povprečja samostojnih raziskav, objavljenih po letu 2001, in je enako znižanju holesterola LDL za rosuvastatin, 40 mg (55-odstotno znižanje). Vendar pa tega ne potrjujejo neposredne primerjave učinkovitosti atorvastatina, 80 mg, z rosuvastatinom, 40 mg, saj le-te konstantno kažejo večjo učinkovitost rosuvastatina, 40 mg:

- Jones 2003 (7): rosuvastatin, 40 mg: 55 %; atorvastatin, 80 mg: 51 %,
- Schneck 2003 (17): rosuvastatin, 40 mg: 57 %; atorvastatin, 80 mg: 54 %,
- Wolffenbuttel 2005 (29): rosuvastatin, 40 mg: 54 %; atorvastatin, 80 mg: 48 %,
- Leiter 2005 (33): rosuvastatin, 40 mg: 56 %; atorvastatin, 80 mg: 52 %.

Pri simvastatinu so razlike med metaanalizo Law 2003 ter STELLAR raziskavo podobne kot razlike med metaanalizo Law 2003 ter ostalimi metaanalizami oz. samostojnimi raziskavami, objavljenimi po letu 2001. Vrednosti znižanja holesterola LDL so pri metaanalizi Law 2003 konstantno nižje kot pri STELLAR raziskavi. Razlike so navedene tudi pri učinkovitosti atorvastatina, 80 mg, kjer je vrednost pri metaanalizi Law 2003 višja kot pri STELLAR raziskavi, ter pri rosuvastatinu, kjer so vrednosti pri metaanalizi Law 2003 nižje kot pri STELLAR raziskavi.

Raziskave učinkovitosti rosuvastatina, ki je najnovejši statin v uporabi, so objavili večinoma po letu 2003. Zaradi tega smo za rosuvastatin izvedli metaanalizo rezultatov vseh samostojnih kliničnih raziskav. Metaanaliza Law 2003 (8) je namreč vključevala le zgodnje raziskave z rosuvastatinom z majhno velikostjo vzorca. Rezultati metaanalize vseh samostojnih raziskav za rosuvastatin se ne razlikujejo bistveno od povprečja samostojnih raziskav, objavljenih po letu 2001, ter od rezultatov STELLAR raziskave. V primerjavi z objavljenimi metaanalizami so rezultati naše metaanalize vseh samostojnih raziskav za rosuvastatin nekoliko višje za rosuvastatin jakosti 10 mg ter nekoliko nižje za rosuvastatin jakosti 20 ter 40 mg. Pri tem velja omeniti, da so za rosuvastatin 20 ter 40 mg objavili samo eno metaanalizo in sicer Law 2003, za rosuvastatin 10 mg pa poleg metaanalize Law 2003 še pet drugih metaanaliz.

Sklep

Statini se med seboj razlikujejo v učinkovitosti zmanjšanja holesterola LDL. Najmanjšo učinkovitost izkazuje pravastatin jakosti 10 mg, s katerim lahko v povprečju dosežemo 29-odstotno znižanje holesterola LDL. Največjo učinkovitost izkazuje rosuvastatin jakosti 40 mg, s katerim v povprečju lahko dosežemo 55-odstotno znižanje holesterola LDL.

Literatura

1. Fredrickson, D.S., Lees, R.S. A System for Phenotyping Hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1965; 31: 321-327.
2. Bucher, H.C., Griffith, L.E., Guyatt, G.H. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1999; 19 (2): 187-195.
3. Baigent, C., Keech, A., Kearney, P.M., et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data

from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366 (9493): 1267-1278.

4. Hebert, P.R., Gaziano, J.M., Chan, K.S., Hennekens, C.H. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *Jama* 1997; 278 (4): 313-321.
5. Vaziri, N.D., Liang, K. Effects of HMG-CoA reductase inhibition on hepatic expression of key cholesterol-regulatory enzymes and receptors in nephrotic syndrome. *American journal of nephrology* 2004; 24 (6): 606-613.
6. Pahan, K. Lipid-lowering drugs. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63 (10): 1165-1178.
7. Jones, P.H., Davidson, M.H., Stein, E.A., et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92 (2): 152-160.
8. Law, M.R., Wald, N.J., Rudnicka, A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2003; 326 (7404): 1423.
9. Strutt, K., Caplan, R., Hutchison, H., Dane, A., Blasetto, J. More Western hypercholesterolemic patients achieve Japan Atherosclerosis Society LDL-C goals with rosuvastatin therapy than with atorvastatin, pravastatin, or simvastatin therapy. *Circ J* 2004; 68 (2): 107-113.
10. Edwards, J.E., Moore, R.A. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. *BMC family practice* 2003; 4: 18.
11. Hilleman, D.E., Phillips, J.O., Mohiuddin, S.M., Ryschon, K.L., Pedersen, C.A. A population-based treat-to-target pharmacoeconomic analysis of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemia. *Clin Ther* 1999; 21 (3): 536-562.
12. Blasetto JW, S.E., Brown WV, Chitra R, Raza A. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups *Am J Cardiol* 2003; 91 (5A): 3C-10C; discussion 10C.
13. Hobbs, F.D., Southworth, H. Achievement of English National Service Framework lipid-lowering goals: pooled data from recent comparative treatment trials of statins at starting doses. *Int J Clin Pract* 2005; 59 (10): 1171-1177.
14. Perreault, S., Levinton, C., Le Lorier, J. Efficacy and cost of HMG-CoA reductase inhibitors in the treatment of patients with primary hyperlipidemia. *Can J Clin Pharmacol* 2000; 7 (3): 144-154.
15. Cheung, B.M., Lauder, I.J., Lau, C.P., Kumana, C.R. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *British journal of clinical pharmacology* 2004; 57 (5): 640-651.
16. Davidson, M., Ma, P., Stein, E.A., et al. Comparison of effects on low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol with rosuvastatin versus atorvastatin in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 89 (3): 268-275.
17. Schneck, D.W., Knopp, R.H., Ballantyne, C.M., McPherson, R., Chitra, R.R., Simonson, S.G. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin across their dose ranges in patients with

- hypercholesterolemia and without active arterial disease. *Am J Cardiol* 2003; 91 (1): 33-41.
18. Olsson, A.G., Istad, H., Luurila, O., et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia. *Am Heart J* 2002; 144 (6): 1044-1051.
19. Jones, P.H., McKenney, J.M., Karalis, D.G., Downey, J. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. *Am Heart J* 2005; 149 (1): e1.
20. Stalenhoef, A.F., Ballantyne, C.M., Sarti, C., et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *European heart journal* 2005; 26 (24): 2664-2672.
21. Ballantyne, C.M., Bertolami, M., Hernandez Garcia, H.R., et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY) II. *Am Heart J* 2006; 151 (5): 975 e971-979.
22. Cheung, R.C., Morrell, J.M., Kallend, D., Watkins, C., Schuster, H. Effects of switching statins on lipid and apolipoprotein ratios in the MERCURY I study. *International journal of cardiology* 2005; 100 (2): 309-316.
23. Strandberg, T.E., Feely, J., Sigurdsson, E.L. 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.
24. Jayaram, S., Jain, M.M., Naikawadi, A.A., Gawde, A., Desai, A. Comparative evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of rosuvastatin 10 mg with atorvastatin 10 mg in adult patients with hypercholesterolaemia: the first Indian study. *J Indian Med Assoc* 2004; 102 (1): 48-50, 52.
25. Bays, H.E., Dujovne, C.A., McGovern, M.E., et al. Comparison of once-daily, niacin extended-release/lovastatin with standard doses of atorvastatin and simvastatin (the ADVICOR Versus Other Cholesterol-Modulating Agents Trial Evaluation [ADVOCATE]). *Am J Cardiol* 2003; 91 (6): 667-672.
26. Wu, C.C., Sy, R., Tanphaichitr, V., Hin, A.T., Suyono, S., Lee, Y.T. Comparing the efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in Asians with elevated low-density lipoprotein-cholesterol—a multinational, multicenter, double-blind study. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 2002; 101 (7): 478-487.
27. Karalis, D.G., Ross, A.M., Vacari, R.M., Zarren, H., Scott, R. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 89 (6): 667-671.
28. Barrios, V., Amabile, N., Paganelli, F., et al. Lipid-altering efficacy of switching from atorvastatin 10 mg/day to ezetimibe/simvastatin 10/20 mg/day compared to doubling the dose of atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with atherosclerosis or coronary heart disease. *Int J Clin Pract* 2005; 59 (12): 1377-1386.
29. Wolffenbuttel, B.H., Franken, A.A., Vincent, H.H. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes — CORALL study. *Journal of internal medicine* 2005; 257 (6): 531-539.
30. Olsson, A.G., Eriksson, M., Johnson, O., et al. A 52-week, multicenter, randomized, parallel-group, double-blind, double-dummy study to assess the efficacy of atorvastatin and simvastatin in reaching low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride targets: the treat-to-target (3T) study. *Clin Ther* 2003; 25 (1): 119-138.
31. Clearfield M, K.D., Palmer M in sod. Efficacy and safety of rosuvastatin 10 MG versus atorvastatin 20 MG: Results of the PULSAR study. *Atherosclerosis Supplements* 2005; 6 (1): W16-P-014, 104.
32. Cannon, C.P., Braunwald, E., McCabe, C.H., et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine* 2004; 350 (15): 1495-1504.
33. Leiter, L.A., Palmer, M., Kallend, D., al, e. Rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolaemia: Early results of POLARIS study. *Atheroscler Suppl* 2005; 6 (1): 133 Abs W116-P-051.
34. Ballantyne CM, M.E., Chitra R. Efficacy and safety of rosuvastatin alone and in combination with cholestyramine in patients with severe hypercholesterolemia: a randomized, open-label, multicenter trial. *Clin Ther* 2004; 26 (11): 1855-1864.
35. Kong, S.X., Crawford, S.Y., Gandhi, S.K., et al. Efficacy of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors in the treatment of patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of clinical trials. *Clin Ther* 1997; 19 (4): 778-797.
36. Peters, T.K., Muratti, E.N., Mehra, M. Fluvastatin in primary hypercholesterolemia: efficacy and safety in patients at high risk. An analysis of a clinical trial database. *Am J Med* 1994; 96 (6A): 79S-83S.
37. Wu, C.C., Hsu, T.L., Chiang, H.T., Ding, P.Y. Efficacy and safety of slow-release fluvastatin 80 mg daily in Chinese patients with hypercholesterolemia. *J Chin Med Assoc* 2005; 68 (8): 353-359.
38. Davidson, M.H., Palmisano, J., Wilson, H., Liss, C., Dicklin, M.R. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial comparing the low-density lipoprotein cholesterol-lowering ability of lovastatin 10, 20, and 40 mg/d with fluvastatin 20 and 40 mg/d. *Clin Ther* 2003; 25 (11): 2738-2753.
39. Holdaas, H., Fellstrom, B., Jardine, A.G., et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361 (9374): 2024-2031.
40. Bruckert, E., Lievre, M., Giral, P., et al. Short-term efficacy and safety of extended-release fluvastatin in a large cohort of elderly patients. *Am J Geriatr Cardiol* 2003; 12 (4): 225-231.
41. Clauss, S.B., Holmes, K.W., Hopkins, P., et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2005; 116 (3): 682-688.
42. Crouse, J.R., 3rd, Lukacsko, P., Niecestro, R., Friedhoff, L. Dose response, safety, and efficacy of an extended-release formulation of lovastatin in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 89 (2): 226-229.
43. Zhang, B., Noda, K., Matsunaga, A., Kumagai, K., Saku, K. A comparative crossover study of the effects of fluvastatin and pravastatin (FP-COS) on circulating autoantibodies to oxidized

- LDL in patients with hypercholesterolemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2005; 12 (1): 41-47.
44. Brown, W.V., Bays, H.E., Hassman, D.R., et al. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, 52-week trial. *Am Heart J* 2002; 144 (6): 1036-1043.
45. Corti, R., Fuster, V., Fayad, Z.A., et al. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46 (1): 106-112.
46. Grundy, S.M., Vega, G.L., Yuan, Z., Battisti, W.P., Brady, W.E., Palmisano, J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; 95 (4): 462-468.
47. Park, S., Kang, H.J., Rim, S.J., et al. A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of pitavastatin compared with simvastatin in Korean patients with hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2005; 27 (7): 1074-1082.
48. Davidson, M.H., Stein, E.A., Hunninghake, D.B., et al. Lipid-altering efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day: worldwide long-term experience in patients with hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10 (5): 253-262.
49. Paoletti, R., Fahmy, M., Mahla, G., Mizan, J., Southworth, H. Rosuvastatin demonstrates greater reduction of low-density lipoprotein cholesterol compared with pravastatin and simvastatin in hypercholesterolaemic patients: a randomized, double-blind study. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8 (6): 383-390.
50. Schwartz, G.G., Bolognese, M.A., Tremblay, B.P., et al. Efficacy and safety of rosuvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and a high risk of coronary heart disease: a randomized, controlled trial. *Am Heart J* 2004; 148 (1): e4.
51. Mabuchi, H., Nohara, A., Higashikata, T., et al. Clinical efficacy and safety of rosuvastatin in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2004; 11 (3): 152-158.
52. Clearfield, M.B., Amerena, J., Bassand, J.P., et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia—Prospective study to evaluate the Use of Low doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin (PULSAR). *Trials* 2006; 7: 35.
53. Olsson, A.G., Pears, J., McKellar, J., Mizan, J., Raza, A. Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001; 88 (5): 504-508.
54. Lamendola, C., Abbasi, F., Chu, J.W., et al. Comparative effects of rosuvastatin and gemfibrozil on glucose, insulin, and lipid metabolism in insulin-resistant, nondiabetic patients with combined dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2005; 95 (2): 189-193.
55. Ščuka L. Pomen metaanalize v medicini. *Zdrav Vestn* 2005; 74: 39-48.
56. Huser, M.A., Evans, T.S., Berger, V. Medication adherence trends with statins. *Adv Ther* 2005; 22 (2): 163-171.