

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI ORIGINAL STUDIES

Accelsiors CRO and Consultancy Services, Budapest, Hungary¹
Klinički centar "Novi Sad", Institut za laboratorijsku medicinu, Novi Sad²
Medicinski fakultet, Novi Sad
Zavod za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju³

Originalni naučni rad
Original study
UDK 615.27.03.001.6
DOI: 10.2298/MPNS0606213S

KLINIČKA ISPITIVANJA STATINA I FIBRATA: PRIKAZ METODOM META-ANALIZE

CLINICAL TRIALS OF STATINS AND FIBRATES - A META-ANALYSIS

Vid STANULOVIĆ¹, Mirjana ĐERIĆ² i Jovan POPOVIĆ³

Sažetak - Brojna velika klinička ispitivanja lekova za regulisanje nivoa lipoproteina krvi su pokazala smanjenje smrtnosti do 30-40%, ali i povećanje smrtnosti u nekim slučajevima. Pitanje je na osnovu kojeg ispitivanja zasnivati klinička prosuđivanja pri odabiru farmakoterapije hiperlipoproteinemija. Meta-analiza je metod za objedinjavanje rezultata više nezavisnih ispitivanja sličnih osobina za koje se smatra da se mogu kombinovati. Nakon sistematičnog pregleda literature i obrade metodom meta-analize procenjeno je delovanje statina i fibrata na smanjenje smrtnosti u poređenju sa placebo. Fibrati su pokazali gotovo potpuno odsustvo delovanja. Odnos verovatnoća smrtnosti 0,99 sa 95% rasponom poverenja 0,87-1,11. Statini su dali 13% sniženja smrtnosti sa odnosima 0,87, 0,80-0,95. Međutim, kriterijumi za uključivanje bolesnika u rana ispitivanja fibrata su uglavnom bili fokusirani na holesterol, dok je tek nedavno utvrđen značaj triglicerida kao nezavisnog faktora rizika od koronarne bolesti. Delovanje statina je potvrđeno, ali primetno niže nego u najintenzivnije promovisanim ispitivanjima. Značaj meta-analize je pokazan u sagledavanju sveukupnosti postojećih dokaza. Osnovano je koristiti je kao jedan od načina prikaza delovanja farmakološke intervencije.

Cljučne reči: Antilipemijski lekovi; Hiperlipoproteinemija; Klinička istraživanja; Meta analiza
Ne MeSH: Statini; Fibrati

Uvod

Inhibitori 3-hidroksi 3- metil glutaril koenzim A reduktaze (statini) imaju izraženo delovanje na sniženje nivoa holesterola, najizraženije delovanje na smanjenje smrtnosti, dobru podnošljivost i bezbednost uz ozbiljne ali retke slučajeve hepato- i rabdomiotoksičnosti [1]. Prvi su izbor u lečenju hiperlipoproteinemija u kojima je povišenje holesterola primarni poremećaj [2]. Derivati fibrične kiseline (fibrati) prvenstveno deluju na trigliceride, snižavajući nivo, i na HDL (lipoproteine visoke gustine), povišavajući nivo. Fibrati smanjuju smrtnost od koronarne bolesti srca, ali nekoliko ispitivanja je pokazalo povećanje ukupne smrtnosti. Otkrićem statina su značajno potisnuti u drugi plan. Novija ispitivanja, dokazi o značaju triglicerida HDL i malih gustih LDL čestica (lipoproteini niske gustine) za razvoj koronarne bolesti mogu ponovo dati značaja ovoj grupi lekova [3].

Postavka meta-analize je slična postavci kliničkog ispitivanja leka. Prvi korak u oba slučaja je uspostavljanje protokola ispitivanja u kojem se definišu ciljevi, kriterijumi za uključivanje/neuključivanje i metodi ocenjivanja. Razlika je što se u kliničkom ispitivanju postavljaju kriterijumi za uključivanje/neuključivanje bolesnika u ispitivanje, dok se u drugom slučaju postavljaju kriterijumi za uključivanje/neuključivanje ispitivanja u meta-ana-

lizu. Do koje mere se neka ispitivanja mogu kombinovati je pitanje procene pojedinačnog slučaja. Ne postoje apsolutne odrednice. Osnovno je da se kombinuju ispitivanja sa istim ciljem, te daju rezultate koji se mogu sabrati bez čega matematički ne bi moglo da se dođe do zbirne vrednosti [4].

Potreba za meta-analizom javila se tokom sedamdesetih godina 20. veka nakupljanjem sve više podataka dobijenih istraživanjima iz biomedicinskih nauka koje zahteva sistematizaciju u prikazivanju i analizi. Meta-analiza u kliničkoj farmakologiji se vrši da bi se:

- Kvantitativno procenilo stanje znanja u vezi sa delovanjem lečenja ili epidemiološkom povezanošću;
- Povećala preciznost procene;
- Dobila statistička masa da bi se ispitala značajnost ishoda;
- Rešile kontroverze ako ispitivanja vode suprotnim zaključcima;
- Odgovorilo na pitanja postavljena u pojedinačnim ispitivanjima za koja ona nemaju preciznost ili statističku masu da reše.

Materijal i metode

Metode pretraživanja

Sistematičnim pregledom literature po unapred zadatim kriterijumima odabrana su sva dostupna,

Skraćenice

HDL	- high density lipoprotein
LDL	- low density lipoprotein
OR	- odds ratio
CI	- confidence interval

uključujući i manje poznata ispitivanja sa negativnim rezultatima. Kao ključne reči za pretraživanje korištena su imena pojedinačnih lekova i relevantni dijagnostički izrazi (*hyperlipidemia*, *hyperlipoproteinemia*). Pretraživane su dve baze podataka, *Medline* [5] i *CENTRAL* [6]. Pored baza podataka, pretraživane su i bibliografije izdvojenih radova i savetovani su stručnjaci koji bi mogli da upute na dodatna ispitivanja koja se možda ne nalaze u bazama podataka. Isprva je pregledan sažetak objavljenog rada. Ako je sledilo da bi ispitivanje moglo

5. Kriterijumi za isključivanje iz analize nisu: starost ispitivanja, starost ispitanika, pol ispitanika, prateća terapija koju ispitanici primaju.

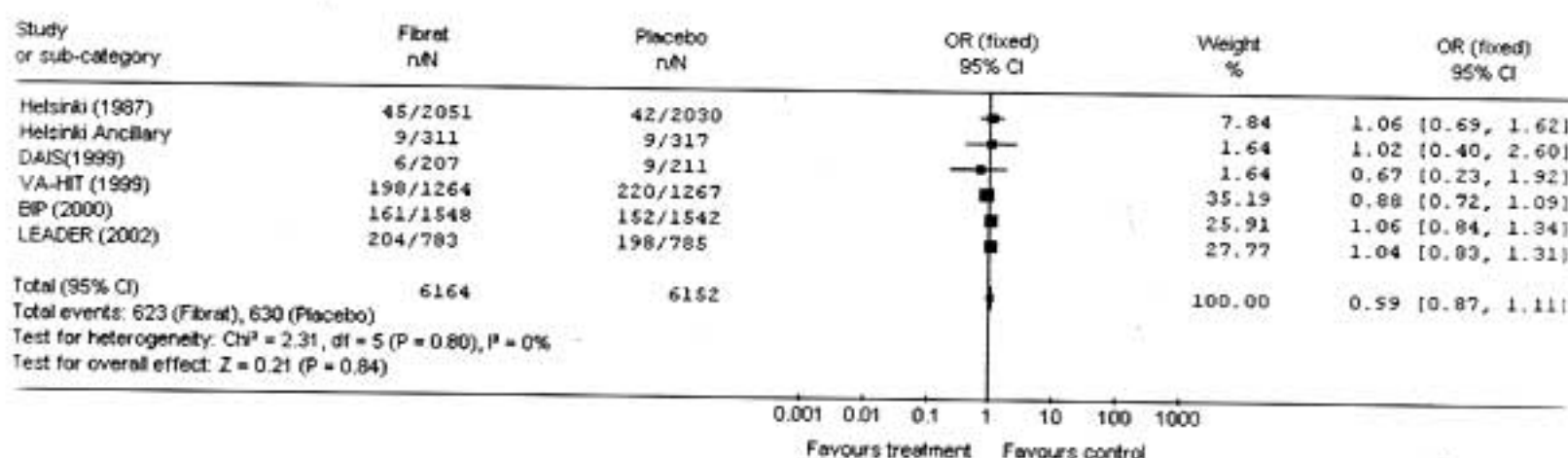
Statističke metode

Za računanje ukupnog delovanja korišten je program *RevMan* [7] verzija 4.2.7 *Kokrejn Kolaboracije*. Odabran je *Mantel-Haenszel* metoda fiksnih delovanja [8].

Rezultati**Fibrati**

Izdvojeno je 6 ispitivanja fibrata koja zadovoljavaju sve kriterijume: Helsinki [9], Helsinki Ancillary [10], DAIS [11], VA-HIT [12], BIP [13], LEADER [14] (Grafikon 1).

Review: FIBRATI
Comparison: 02 Fibrati vs placebo
Outcome: 02 Smrtnost ukupna



Grafikon 1. Odnos verovatnoća smrtnosti pri primeni fibrata, metoda fiksnih delovanja

Graph 1. Mortality odds ratio in patients using fibrates; fixed effects model

zadovoljiti kriterijume za uključivanje u meta-analizu, pregledan je celokupan tekst.

Ispitivanja uključena u meta-analizu su izdvojena pretraživanjem radova do 12. juna 2004. kad je napravljen konačni pregled baza podataka.

Kriterijumi za uključivanje/neuključivanje

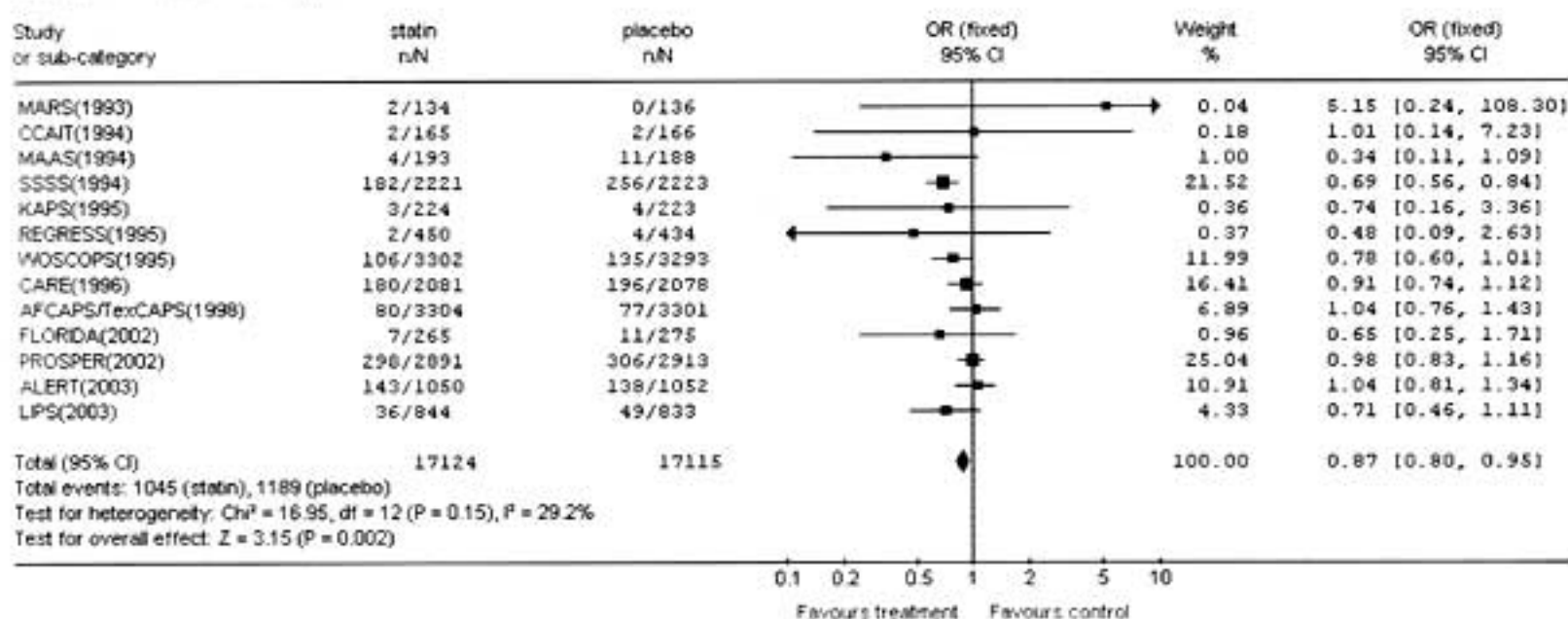
Odabir ispitivanja za uključivanje u ovu meta-analizu je vršen na osnovu sledećih kriterijuma:

1. Klinička ispitivanja lekova iz grupa statina i fibrata sa placebo grupom;
2. Ispitivanja koja zadovoljavaju osnovne kriterijume kvaliteta, tj ispravno i nepristrasno randomizovana ispitivanja;
3. Ispitivanja koja su uključila više od 100 bolesnika i pratila ih do pojave ciljnih kliničkih ishoda (smrtnosti) najmanje u proseku godinu dana;
4. Ispitivanja objavljena na engleskom, francuskom, srpskom ili hrvatskom jeziku;

Kolone grafikona:

- Ispitivanje ili potkategorija (*Study or sub-category*);
- Fibrati n/N: broj n/N pokazuje broj ishodišnih događaja naspram ukupnog broja ispitanika (Fibrati n/N);
- Placebo: kao i u prethodnoj koloni, sa tim da se ovi brojevi odnose na kontrolnu placebo grupu (Placebo n/N);
- Odnos verovatnoća: grafički prikaz odnosa verovatnoća i raspon poverenja 95%. Vodoravna crta odgovara rasponu poverenja. Uspravna crta označava podeok 1 logaritamske skale tj. mesto na kom intervencija ima delovanje podjednako placebo (OR(fixed) 95% CI);
- Težina: procenat kojim ovo ispitivanje doprinosi u proceni ukupnog delovanja. Odgovara površini kvadrata i romboida prikazanog u prethodnoj koloni (*Weight*);
- odnos verovatnoća: numerički prikazano (OR (fixed) 95% CI);

Review: Statini (Version 01)
Comparison: 01 statin vs placebo
Outcome: 02 smrtnost ukupna



Grafikon 2. Odnos verovatnoća smrtnosti pri primeni statina, metoda fiksnih delovanja

Graph 1. Mortality odds ratio in patients using statins; fixed effects model

Legenda: Tumačenje ovog grafikona opisano je u legendi Grafikona 1.

Redovi ispod grafikona:

- Ukupni broj ispitanika u svim obrađenim ispitivanjima i ukupni odnos verovatnoća (Total (95% CI));

- Ukupni broj ishodišnjih događaja (Total events);

- Test heterogenosti, koji prikazuje vrednost χ^2 - (hi kvadrat) testa (Test for heterogeneity). Stepenn slobode označen je kao df (degree of freedom);

- Test ukupnog delovanja, koji je odnos procene ukupnog delovanja i njene standardne greške (Test for overall effect).

U poređenju odnosa verovatnoća (OR) smrtnosti pri primeni fibrata u odnosu na placebo sve vodoravne crte pojedinačnih ispitivanja, kao i romboid ukupnog delovanja seku uspravnu crtu. Dakle, nijedno pojedinačno ispitivanje niti ukupna procena delovanja nisu dosegli statističku značajnost sa rasponom poverenja (CI) od 95%. Ukupna procena delovanja fibrata na smrtnost daje OR(CI) 0,99 (0,87-1,11), tj. gotovo potpuno odsustvo delovanja.

Test heterogenosti je pokazao stepen značajnosti $p=0,80$. Dakle, ne postoji značajna heterogenost. Usled malog uzorka, kao što je ovde slučaj, test može imati malu snagu da pokaže statističku heterogenost, ali ovde izražena statistička značajnost rezultata govori u prilog male heterogenosti. Analizom Grafikona uočava se da postoji razlika u pravcu delovanja lečenja, tj. da je u nekim ispitivanjima smrtnost smanjena a u drugim povećana. I pored razlike u pravcu delovanja, uviđa se da se svi

rasponi poverenja (CI) preklapaju što je u skladu sa statističkom procenom niske heterogenosti uzorka.

Statini

Izdvojeno je 13 ispitivanja statina: MARS [15], CCAIT [16], MAAS [17], 4S [18], KAPS [19], REGRESS [20], WOSCOPS [21], CARE [22], AFCAPS/TexCAPS [23], FLORIDA [24], PROSPER [25], ALERT [26], LIPS [27], koja zadovoljavaju kriterijume za uključivanje u analizu i imaju kontrolnu grupu sa placebo kao jedinom intervencijom koja se poredi sa ispitivanim lekom u interventnoj grupi (Grafikon 2).

Procena ukupnog delovanja daje OR(CI) 0,87(0,80-0,95), tj. sniženje smrtnosti od 13%. Test heterogenosti daje vrednost od $p=0,15$, graničnu vrednost pri kojoj se i dalje ne konstatuje heterogenost. Rasponi pouzdanosti svih ispitivanja se ipak, makar granično, preklapaju što govori u prilog homogenosti uzorka. Gornja granica raspona pouzdanosti ispitivanja 4S [18] nalazi se na OR 0,84 dok se donje granice ispitivanja PROSPER [25] i ALERT [26] nalaze na OR 0,83 i 0,81, sa ivičnim preklapanjem. Nepreklapanje raspona poverenja bi tvrdilo da rezultati ispitivanja nisu posledica istog delovanja. Dakle, ispitivanje 4S svojim rezultatima primetno odstupa od ostatka uzorka.

Diskusija

Fibrati nisu pokazali delotvornost u ispitivanjima uključenim u ovu meta-analizu. Na osnovu VA-HIT [12] ispitivanja, sa najubedljivijom koristi prime-

njenog fibrata (gemfibrozila), sledi da bi mogli koristiti pri sniženom HDL ispod 1 mmol/L što je bio kriterijum za uključivanje u ovo ispitivanje. U *post-hoc* analizi BIP [13] ispitivanja je pronađeno sniženje kliničkih događaja u podgrupi ispitanika sa trigliceridima iznad 2,2 mmol/L, uz napomenu da nije bilo statistički značajnog delovanja na primarni ishod na nivou ukupnog ispitivanja. Nijedno do sad sprovedeno ispitivanje koje bi zadovoljilo kriterijume ove meta-analize nije uzelo povišene trigliceride kao cilj za intervenciju. Helsinki ispitivanja [9, 10] su kao lipidni kriterijum imala samo non-HDL holesterol bez obzira na trigliceride, BIP [13] ispitivanje je kao kriterijum za uključivanje imalo trigliceride ispod 3,4 mmol/L i HDL ispod 1,1 mmol/L, LEADER [14] ispitivanje je takođe vršilo odabir ispitanika samo na osnovu ukupnog holesterola, DAIS [11] je među složenim kriterijumima imalo i trigliceride iznad 1,7 mmol/L, VA-HIT trigliceride ispod 3,4 mmol/L i HDL ispod 1 mmol/L. Ubedljivi dokazi korist fibrata tek treba da se prikažu, možda ispitivanjima u kojima bi osnova postavke bila snižavanje triglicerida ili povišavanje HDL što je njihovo osnovno delovanje, u kom pogledu se VA-HIT ispitivanje pokazalo uspešnim.

Delotvornost statina je dokazana među različitim grupama bolesnika, rasponima vrednosti lipoproteina i pratećom patologijom, sa različitim primenjenim dozama i dodatnim lekovima. Najpromovisanije ispitivanje statina, simvastatinsko 4S [18] je pokazalo sniženje smrtnosti sa OR 0,69(CI 0,56-0,84). Kao kontrast, ova meta-analiza je pokazala da je OR 0,87(CI 0,80-0,95) u poređenju sa placebom. Ispitivanje 4S svojim rezultatima odudara od većine ostalih, iako se rasponi poverenja ipak preklapaju. Razlog što su pozitivni ishodi poznatiji u javnosti je verovatno težnja ka prikazivanju pozitivnih ishoda koja postoji na raznim nivoima.

Značajno je navesti da je dijetetska intervencija zasnovana na povećanom unosu n-3 polinezasićenih masnih kiselina u jednom ispitivanju tzv. *Lionsko*

dijetetsko ispitivanje srca (Lyon Diet Heart Study) [28,29] postigla sniženje smrtnosti koje prevazilazi i najizrazitije sniženje u 4S ispitivanju. Ova meta-analiza je pokazala koliko je pogrešno uzeti samo jedan od dokaza, tj. jedno ispitivanje i na njemu zasnivati kliničko prosuđivanje. Stoga i ovi značajni rezultati dobijeni dijetetskom intervencijom zavreduju dalje istraživanje i meta-analizu.

Ispravno izvedene meta-analize omogućavaju objektivnije sagledavanje podataka nego tradicionalni narativni pregledi, pružaju precizniju procenu delotvornosti lečenja i pružaju osnovu da se analizira heterogenost između pojedinačnih ispitivanja. Loše sprovedene analize, sa druge strane, mogu da favorizuju jedan od ishoda. Mogu se izbeći ako se poštuju osnovna načela nepristrasnosti.

Zaključak

Fibrati nisu pokazali delovanje na smanjenje smrtnosti. I pored nekoliko decenija upotrebe fibrata, ubedljivi dokazi za njihovu korist tek treba da se prikažu. Ishodi pojedinačnih ispitivanja upućuju na pretpostavke o njihovoj mogućoj koristi u nekim slučajevima i predlažu pravac daljeg ispitivanja.

Delovanje statina na sniženje smrtnosti usled koronarne bolesti i ukupne smrtnosti je potvrđeno i u ovoj meta-analizi.

Upadljiva je razlika u ukupnom delovanju statina pokazana meta-analizom svih ispitivanja i rezultata pojedinačnih ispitivanja najpoznatijih u stručnoj javnosti. Time je pokazana stvarna sveukupnost njihovog delovanja.

Takođe je utvrđen značaj meta-analize u sagledavanju svih podataka, svih postojećih, tj. dostupnih dokaza i njenu ulogu u praksi medicine zasnovane na dokazima. Treba je koristiti kao jedan od načina sticanja uvida u delotvornost leka, grupe lekova tj. terapijsko-farmakoterapijskog poduhvata kao što je, na primer, snižavanje lipida.

Literatura

1. Kreisberg RA, Oberman A. Medical management of hyperlipidemia/dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2445-61.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III): 3rd report and final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
3. Fruchart JC, Brewer HB, Leitersdorf E. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998;81(7):912-7.
4. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ* 1997;315:1533-7.
5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>.
6. <http://www.update-software.com/cochrane/>.
7. <http://www.cc-ims.net/RevMan> pristupljeno 12/Jun /2004
8. Deeks J, Higgins J, Altman DG, editors. *Cochrane reviewers' handbook* 4.2.2 The Cochrane collaboration; 2004.
9. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki heart study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
10. Frick MH, Heinonen OP, Huttunen JK, Koskinen P, Manttari M, Manninen V. Efficacy of gemfibrozil in dyslipidaemic subjects with suspected heart disease: an ancillary study in the Helsinki heart study frame population. *Ann Med* 1993; 25:41-5.
11. Steiner G, and Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study: a randomised study. *Lancet* 2001; 357:905-10.

12. Bloomfield RH, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
13. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):21-7.
14. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325(7373):1139.
15. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN, et al. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS): research group. *Ann Intern Med* 1993;119(10):969-76.
16. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Kimball B, Le May M, Boccuzzi SJ, et al. Effects of monotherapy with HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography: the Canadian coronary atherosclerosis trial. *Circulation* 1994;89:959-68.
17. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma. *Lancet* 1994;344:633-8.
18. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994;344:1383-9.
19. Salonen R, Nyyssonen K, Porkkola E, Rummakainen J, Belder R, Park JS, et al. Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS): a population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758-64.
20. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995;91(10):2528-40.
21. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
22. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. Cholesterol and recurrent events trial investigators: the effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
23. Downs IR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. For the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998;279:1615-22.
24. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJGM, Withagen AJ, Robles de Medina RM, Tijssen JGP, et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J* 2002;23(24):1931-7.
25. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Prospective study of pravastatin in the elderly at risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623-30.
26. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT): study investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2024-31.
27. Saia F, de Feyter P, Serruys PW, Lemos PA, Arampatzis CA, Hendrickx GR, et al. Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Effect of fluvastatin on long-term outcome after coronary revascularization with stent implantation. *Am J Cardiol* 2004;93(1):92-5.
28. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.
29. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin J-L, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;143:1454-9.

Summary

Introduction

Several clinical trials of hypolipidemics showed a decrease in mortality by 30-40%, while others showed detrimental or no effects. The question remains: which trial should be the basis of clinical decision making in the choice of hypolipidemic therapy?

Material and methods

Meta-analysis is a method for combining research results of several studies. Effects of statins and fibrates with respect to placebo, were assessed by systematic literature review and meta-analysis. Medline and CENTRAL databases were searched using the following keywords: hyperlipoproteinemia, hypolipidemic agents and individual drug names. The main inclusion criteria were as follows: statin or fibrate, placebo controlled randomized trial, at least one year treatment on average, at least 100 patients per study arm and reported mortality.

Results

Fibrates showed almost complete absence of treatment effects on mortality with odds ratio of 0.99 and 95% confidence

Key words: Antilipemic Agents; Hyperlipoproteinemia; Clinical Trials; Meta-Analysis
Non MeSH: Statins; Fibrates

interval 0.80 - 1.11. The odds for statins were 0.87, 0.80 - 0.95.

Discussion

Despite the absence of treatment effects of fibrates, it is noteworthy that inclusion criteria of early fibrate trials focused mainly on cholesterol with recent identification of elevated triglycerides as an independent risk factor. As fibrates exert the most pronounced effect on triglycerides, they still may show effect in target populations. Effects of statins are confirmed, but they are noticeably lower than in individual trials which are given most publicity.

Conclusion

Even after several decades of fibrate use, conclusive evidence of their beneficial effects still needs to be elucidated in appropriately designed trials. However, a beneficial effect of statins on mortality decrease has been proven. Meta-analysis has an important role in estimating true treatment effects and in the practice of evidence-based medicine.

Rad je primljen 24. III 2005.

Prihvaćen za štampu 31. V 2005.

BIBLID.0025-8105:(2006):LIX:5-6:213-218.