

PARAGH GYÖRGY DR., HARANGI MARIANN DR.

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-betegségek Tanszék, Debrecen

A PRAVASTATIN SZEREPE A KARDIOVASZKULÁRIS PREVENCIÓBAN

A SZERZŐK A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS RÖVID ÁTTEKINTÉSÉT ADJÁK. FELHÍVJÁK A FIGYELMET ARRA, HOGY A STATINOK, MINT LEGERÉLYESEBB KOLESZTERIN ÉS LDL-KOLESZTERINCÖKKENTŐ SZEREK JELENTŐS MÉRTÉKBEN CSÖKKENTETTÉK A KARDIOVASZKULÁRIS ÉS ÖSSZHALÁLOZÁST. A STATINOKKAL VÉGZETT MEGATRIAL-EK ALAPJÁN KAPOTT EREDMÉNYEK MÓDOSÍTOTTÁK A LIPIDCÉL-ÉRTÉKEKET. EZT KÖVETŐEN FELHÍVJÁK A FIGYELMET A STATINOK OSZTÁLYOZÁSÁRA FARMAKOLÓGIAI ÉS HATÁSTANI KÜLÖNB-SÉ-GÜKRE. MAJD A PRAVASTATINNAL VÉGZETT MEGATRIAL-EKEN KERESZTÜL MUTATJÁK BE A PRAVASTATIN KARDIOVASZKULÁRIS PRE-VENCIÓBAN BETÖLTÖTT SZEREPÉT ÉS FELHÍVJÁK A FIGYELMET ARRA, HOGY EZEN STATIN KÉSZÍTMÉNY IS HASZNOS ESZKÖZE LEHET A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉSNEK.

KULCSSZAVAK: PRAVASTATIN, KARDIOVASZKULÁRIS HALÁLOZÁS, WOSCOPS, CARE, LIPID

THE ROLE OF PRAVASTATIN IN CARDIOVASCULAR PREVENTION. THE AUTHORS BRIEFLY OVERVIEW THE PRINCIPLES OF LIPID LOWERING TREATMENT. THEY DRAW THE ATTENTION TO THE BENEFICIAL EFFECT OF STATINS ON CARDIOVASCULAR MORTALITY AND MORBIDITY THROUGH THEIR ABILITY OF MARKED LDL LOWERING. THE OUTCOME OF EARLIER STATIN MEGATRIALS RESULTED IN NEW TREATMENT GOALS. THE AUTHORS SUMMARIZE THE CURRENT KNOWLEDGE OF THE CLASSIFICATION OF STATINS AND HIGHLIGHT THE DIFFERENCES IN THEIR PHARMACOKINETICS AND EFFECTIVITY. THEN, THEY HIGHLIGHT THE ROLE OF PRAVASTATIN IN CARDIOVASCULAR PREVENTION AND EMPHASIZE THAT THIS STATIN MIGHT BE A PART OF THE UPTODATE LIPID LOWERING TREATMENT.

KEYWORDS: PRAVASTATIN, CARDIOVASCULAR MORTALITY, WOSCOPS, CARE, LIPID

Az ideális lipidcsökkentőtől azt várjuk el, hogy jelentős LDL- és trigliceridcsökkentő hatással rendelkezzen, növelje a HDL-koleszterinszintet, a betegek elérjék a terápiás célértéket, ne legyen kóros interakció más gyógyszerrel és a betegek számára elérhető áron kerüljön forgalomba. A ma rendelkezésre álló gyógyszerek közül ezeket a kívánalmakat a leginkább a statinok közelítik meg. A statinok megjelenését jelentős mértékben elősegítette az LDL-receptor felfedezése Goldstein és Brown által, amelyért 1985-ben orvosi Nobel-díjban részesültek (1, 2). Ez a felfedezés teremtette meg a későbbi hatékony lipidcsökkentő kezelésnek az alapját is. 1988–1989-ben az első természetes statin vi-

lágyszerre forgalomba került. 1994-ben elkezdődtek azok a nagy megatrial-ok, a már korábban említett primer, szekunder prevenció és regressziós tanulmányok, amelyek igazolták a statinok hasznát (3). Az elmúlt 13 év alatt több mint 50 millió beteget kezeltek statinnal. Ez lehetőséget adott arra, hogy megfelelő klinikai tapasztalatot szerezzünk a hatékonyság és a mellékhatás tekintetében. Ennek eredményeként igazolódott a lipidteória, az, hogy a statinkezelés mellett valamennyi kiindulási koleszterinszintnél a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás, össz-mortalitás csökkent, és az ateroszklerotikus plakk progresszió gátlását lehetett megfigyelni. Ezen klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy egyre

alacsonyabb LDL-célértéket kell elérni annak érdekében, hogy a megfelelő klinikai hatást érjük el. Ezen klinikai tanulmányok alapján módosultak a korábbi terápiás irányelvek, amelyet a későbbiek során részletezünk. Az igen jelentős eredmények azt az aktuális problémát vetik fel, hogy a gyógyszeres terápiát nagyobb mértékben ki kell terjeszteni. Minél korábban kell felismerni azokat a betegeket, akik lipidcsökkentő kezelést igényelnek. Legalább 30%-os LDL-koleszterincsökkentés szükséges a hatékony kezelés érdekében. A lipidcsökkentő kezelés mellett a mennyiségi változásokon kívül figyelni kell a lipidrészecskék minőségi összetételére, a HDL-szubfrakciókra, a small dense LDL arányára

1. TÁBLÁZAT: A STATINOK LIPEDEKRE GYAKOROLT HATÁSAI

	ATORVASTATIN	FLUVASTATIN	LOVASTATIN	PRAVASTATIN	SIMVASTATIN	ROSUVASTATIN
KOLESZTERIN	↓17–46%	↓13–21%	↓17–34%	↓11–28%	↓20–40%	↓30–50%
LDL	↓35–61%	↓17–31%	↓24–40%	↓17–35%	↓28–45%	↓36–65%
HDL	↓3–↑12%	↓3–↑10%	↑5–9%	↑3–10%	↑5–15%	↓9–15%
TRIGLICERID	↓10–45%	↓1–13%	↓2–19%	↓10–24%	↓10–20%	↓20–45%

(4). Ugyanakkor arra kell törekedni, hogy az alkalmazott lipidcsökkentő biztonságos, hosszú távon is jól tolerálható legyen a beteg számára. Ezen követelményeknek jelenleg a legjobban a statinok felelnek meg.

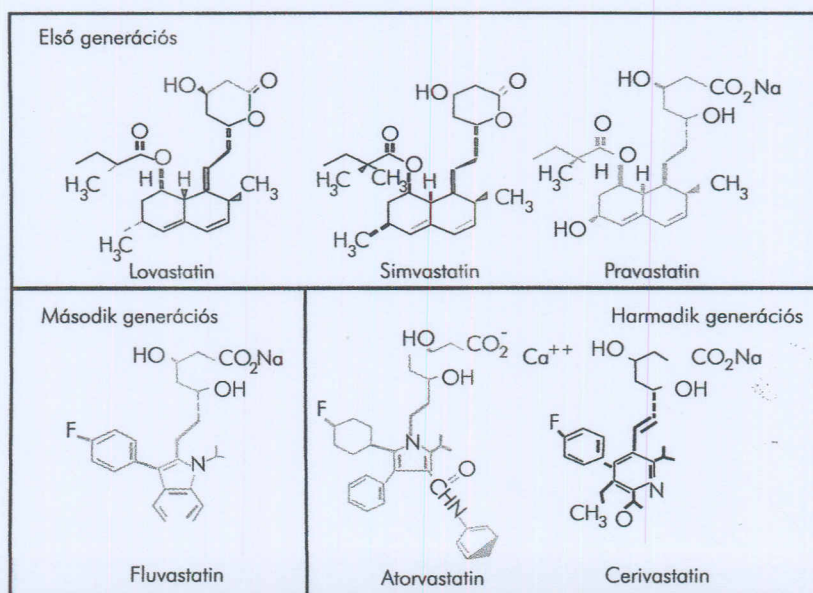
A STATINOK CSOPORTOSÍTÁSA ÉS TULAJDONSÁGAI

A legerélyesebb koleszterinszint-csökkentő hatással rendelkező gyógyszerek a 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim-A (HMG-CoA) reduktáz-gátlók, amelyek az intracelluláris koleszterinszintézis kulcsenzimének gátlásán keresztül csökkentik a koleszterinszintet, arra kényszerítve a sejteket, hogy a számukra szükséges koleszterint az extracelluláris térből vegyék fel. A statinokat eredetük alapján természetes és szintetikus statinokra oszthatjuk. A természetes statinok közé tartozik a lovastatin, pravastatin, míg a szintetikus statinokat a fluvastatin, cerivastatin és atorvastatin képviseli. A simvastatint a félszintetikus statinok közé sorolják (1. ábra). Ezenkívül egyéb osztályozást is alkal-

maznak, mint pl. első, második és harmadik generációs statinok. Az első generációs statinok közé a lovastatin, pravastatin, simvastatin, a második generációs statinok közé a fluvastatin, és a harmadik generációs statinok közé az atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin, itavastatin, nisvastatin tartozik. A második és harmadik generációs statinok szintetikus statinok. A különböző eredetű statinok kémiai szerkezete, farmakokinetikája, lipoproteinek a lipidmetabolizmusra kifejtett hatása eltérő (5). A statinok közül a pravastatin és a rosuvastatin hidrophil, míg a többi lipofil. A leghosszabb féléletidővel az atorvastatin rendelkezik (6). Az atorvastatinnak 2%-a, míg a fluvastatinnak 6%-a választódik ki a vesén keresztül, de meg kell jegyezni azt, hogy az atorvastatin 2%-a aktív metabolit, míg a fluvastatin 6%-a inaktív metabolit, ami a vesén keresztül kiválasztódik (7). A lipidcsökkentő és az előbb említett egyéb hatások komplexen eredményezik azt a hatást, amelynek eredményeként a statinok a primer, a szekunder prevenció, valamint a regresszió

tanulmányok során igen jelentős kardiovaszkuláris rizikót csökkentő hatást fejtettek ki. A statinok legnagyobb ereje a jelentős koleszterin- és LDL-C-szint csökkentés. A ma hazánkban forgalomban lévő statinok között a rosuvastatin a leghatékonyabb LDL-szintet csökkentő szer (8) (1. táblázat). A statinok alkalmazását a mellékhatások korlátozhatják. Ezen mellékhatások közül az egyik legnagyobb jelentőséggel a rhabdomyolysis bír. A rhabdomyolysis kialakulásában a mitokondriális légzésben fontos ubiquinon szintjének csökkenése játszhat szerepet, amely az izomsejtek sérülékenyebbé válásához vezet, mások az izomsejtek permeabilitásának fokozódását írták le (9). A mellékhatásokat nagymértékben befolyásolja a gyógyszerek metabolizmusa. Ez hatással lehet egyéb gyógyszerekkel történő kölcsönhatásra. A veseműködés beszűkülése, hypothyreosis, akut lázas állapot, idősor, immunszuppresszív kezelés növeli a lipidcsökkentő gyógyszerek nem kívánt mellékhatásait a myopathia veszélyét (10).

1. ÁBRA: A STATINOK SZERKEZETE ÉS GENERÁCIÓI



A PRAVASTATIN HATÉKONYSÁGA A KLINIKAI TANULMÁNYOKBAN

A pravastatinnal több mint negyven jól tervezett, nagy betegszámot vizsgáló tanulmányt végeztek, amelyek bizonyítják a pravastatin hatékonyságát és biztonságos alkalmazhatóságát a kardiovaszkuláris prevencióban. A legfontosabbakat az alábbiakban ismertetjük.

WOSCOPS-TANULMÁNY

A WOSCOPS-tanulmányban 4 mmol/l-nél nagyobb és 6 mmol/l-nél kisebb LDL-koleszterin értékkel rendelkező 6595 középkorú férfit (45 és 64 év között) vizsgáltak. A betegek egy része 40 mg pravastatin kezelésben részesült naponta, míg más része nem

2. TÁBLÁZAT: A WOSCOPS-VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

ESEMÉNYEK	PLACEBO (N=3293)	PRAVA- STATIN) (N=3302)	P-ÉRTÉK	RIZIKO- CSÖKKENÉS (%)
DEFINITÍV KORONÁRIA ESEMÉNYEK				
NEMHALÁLÓS MI VAGY KOSZORÚÉR-BETEGSÉG HALÁLOZÁS	248	174	<0,001	31
NEMHALÁLÓS MI KOSZORÚÉR-BETEGSÉG HALÁLOZÁS	204	143	<0,001	31
	52	38	0,13	28
EGYÉB ESEMÉNYEK				
KORONÁRIA-ANGIOGRÁFIA	128	90	0,007	31
PTCA VAGY CABG	80	51	0,009	37
HALÁLÓS VAGY NEMHALÁLÓS STROKE	51	46	0,57	11
DAGANAT ELŐFORDULÁSA	106	116	0,55	-8
HALÁLOZÁS MÁS OKBÓL				
EGYÉB KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK, MAGÁBA FOGLALVA A STROKE-OT	12	9	-	-
ÖNGYILKOSSÁG	1	2	-	-
TRAUMA	5	3	-	-
DAGANAT	49	44	0,56	11
ÖSSZES EGYÉB ESEMÉNY	7	7	-	-
ÖSSZES KARDIOVASZKULÁRIS HALÁLOZÁS	73	50	0,033	32
NEM KARDIOVASZKULÁRIS HALÁLOZÁS	62	56	0,54	11
EGYÉB OKBÓL TÖRTÉNŐ HALÁLOZÁS	135	106	0,051	22

kapott pravastatint. Átlagosan 5 évig követték a betegeket. A bevont betegek anamnézisében nem szerepelt AMI, egy része dohányzott, hipertóniás volt, más részének diabetes mellitusa és anginás panaszja volt. A kezelt betegcsoportban 31%-kal csökkent a nemhalálós miokardiális infarktus, 28%-kal csökkent az iszkémiás halálozás, 31%-kal csökkent az angiográfia elvégzésének szükségessége, 37%-kal csökkent a PTCA és CABG iránti igény. Az összes kardiovaszkuláris halálozás 32%-kal és az összes halálozás 22%-kal csökkent. Ezek a különbségek a kezelést követően 6 hónap múlva már jelentkeztek. A kezelt csoportban nem növekedett a nem kardiovaszkuláris halálozás (daganatos betegségből, illetve öngyilkosságból származó halálozás). Az 1062 mérsékelt hypercholesterinaemiás, kettőnél több rizikófaktorral rendelkező betegnél szignifikánsan csökkent a kardiális események száma a gyógyszerrel kezelt csoportban a kontrollcsoportéhoz képest. Ez a klinikai javulás párhuzamot mutatott az LDL-csökkentés mértékével. Érdekes módon a tanulmányban azt találták, hogy a pravastatin ugyanolyan előnyt jelentett a dohányosok számára, mint

a nemdohányosok számára, az 55 évnél fiatalabb és 55 évnél idősebb egyének számára, valamint a több rizikófaktorral rendelkezők és az egyéb rizikófaktorral nem rendelkező egyének számára (11) (2. táblázat).

CARE-TANULMÁNY

A CARE-tanulmány lehetőséget adott arra, hogy vizsgálják a kapcsolatot a lipidszintek és a klinikai események között infarktuson átesett olyan egyénekben, akiknek relatíve alacsony volt a kiindulási koleszterin és LDL-koleszterinszintje. 4159 korábban infarktuson átesett beteget vizsgáltak, akiknek a koleszterinszintje kisebb volt mint 6,2 mmol/l és az LDL-koleszterin szintje 3,0–4,5 mmol/l volt, a triglicerid kisebb volt mint 3,9 mmol/l. A betegeket randomszerűen osztották két csoportra. Az egyik csoport 2078 beteg alkotta a placebót, a másik csoport, amelybe 2081 beteg tartozott 40 mg pravastatin kezelésben részesült. Vizsgálták a koronária-halálózást vagy a nemhalálós miokardiális infarktust, mint primer végpontot és szekunder végpontként a koronária-revaszkularizációt. A magasabb LDL-koleszterin nagyobb kardiális eseménnyel társult.

A placebocsoportban minden 0,6 mmol/l-es LDL-emelkedés 28%-os rizikónövekedést eredményezett a primer végpontban. A HDL-koleszterin és a kardiális események között mind a placebo-, mind a pravastatin csoportban inverz összefüggést találtak. 0,2 mmol/l HDL-csökkentés 10%-os koronária-halálozás vagy nemhalálós AMI-növekedéssel társult. A tanulmány azt igazolta, hogy a pravastatin 24%-os koronária-halálozás-csökkentést és nemhalálós AMI-kialakulást eredményezett. A CARE-tanulmány azt mutatta, hogy a koleszterincsökkentés az átlag koleszterinértékkel rendelkező betegeknél is terápiás haszonnal jár. A magasabb koleszterinértékeknek a rizikócsökkentés nagyobb, mint az alacsonyabbaknál. A CARE-tanulmányba tartozó betegek 1/3-a olyan lipidértékekkel rendelkezett, mint a 4S-tanulmány betegei. Az azonos összkoleszterin (>5,5 mmol/l) értékkel rendelkező csoportok elemzése azt mutatta, hogy a pravastatin klinikai hatékonysága hasonló volt, mint a simvastatiné. A CARE-tanulmányba bevont betegek 2/3-ánál a koleszterin alacsonyabb volt, mint a 4S-be bevont betegeknél és ebben a csoportban 18%-os koronária-halálozás vagy nemhalálós miokardiális infarktus csökkenését észlelték a pravastatinnal kezelt csoportban (12).

LIPID-TANULMÁNY

A Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) placebokontrollált, randomizált, kettős vak, multicentrikus tanulmányban 9014 beteget vizsgáltak 5 éven keresztül. A betegek egyik fele 40 mg pravastatin-, a másik fele placebokezelésben részesült. 31–75 év közötti olyan betegeket vontak be, akik koleszterinszintje 4–7 mmol/l között volt és korábban akut miokardiális infarktusok vagy instabil angínájuk volt. A 11.106 betegből 9014 beteget randomizáltak. A tanulmányba 1511 nő beteget vontak be és 3516 beteg 65 éves vagy annál idősebb volt. 777 diabéteszes beteg került bevonásra. A bevont betegek közül 3829 betegnek a kiindulási szérum koleszterinszintje 5,5 mmol/l vagy az alatti volt. A tanulmány primer végpontja a koszorúér-halálozás vizsgálata volt. A vizsgálati idő alatt azt találták, hogy a pravasta-

tinnal kezelt csoportban 18%-kal csökkent a koszorúér-halálozás a placebo-csoporthoz képest (13).

A pravastatin hatását vizsgálták az összhálalozásra és a kardiovaszkuláris halálozásra a LIPID-, a CARE- és a WOSCOPS-tanulmány adatai alapján. 13.173 koronáriabetegét vizsgáltak, 6595 hypercholesterinaemiás, nem koronária férfibeteg szedett naponta 40 mg pravastatint vagy placebót átlagban 5-6 évig. A pravastatint szedő csoportban a halálozás szignifikánsan kisebb volt 7,9%, míg a placebo-csoportban 9,8% volt. Átlagban 20%-kal csökkent (12-27%; $p < 0,0001$) a rizikó a pravastatint szedő csoportban. A koronária-halálozás 24%-kal csökkent. A jelentősebb abszolút rizikócsökkenés azon betegcsoportban volt megfigyelhető, akiknek korábban koronáriabetegségük volt a koronáriabetegségben nem szenvedőkhöz képest.

PROSPEKTÍV PRAVASTATIN POOLING PROJEKT

A Prospektív Pravastatin Pooling projektet 1992-ben kezdték annak érdekében, hogy megítéljék a pravastatin hatását az összhálalozásra, a koronária-halálozásra és az össz-koronária-eseményre a különböző populációkban. 19.768 beteg adatait reprezentálja ez a projekt, 106.136/beteg/év követést és 1748 halálozást. A betegek átlagéletkora 59 év volt. 24%-a volt 65 éves vagy annál idősebb. A nők átlagéletkora 4,5 évvel nagyobb volt, mint a férfiaké. Több mint 2000 résztvevő nő volt és mindegyike a szekunder prevenció tanulmányban. A betegek felének volt miokardiális infarktus és 2/3-ának pozitív anamnézise koronáriabetegségre (14).

A WOSCOPS-ban volt a legalacsonyabb a diabétesz és a hipertónia aránya. Az átlag követési idő a WOSCOPS-ban 4,9 év, a CARE-ben 5 év, a LIPID-ben 6 év volt. A pravastatint szedő betegek 18%-a szüntette meg a kezelést az 5 év során.

A legnagyobb százalékban a WOSCOPS-tanulmányban figyelhető meg ez az arány. Ez azzal is magyarázható, hogy ebben a tanulmányban a betegeknek nem volt ismert koronária-eseménye, míg a legnagyobb százalékban szedték a gyógyszert a LIPID-tanulmányban. Az átlagos koleszterin-csökkenés 0,97 mmol/l, LDL-csökkenés 0,94 mmol/l, HDL-emelkedés 0,05 mmol/l és trigliceridcsökkenés 0,18 mmol/l volt. A három tanulmány együttes adatai alapján az összhálalozás 20%-kal csökkent. Az összhálalozás relatív rizikója a szekunder prevenció tanulmányokban (LIPID, CARE) 19%-kal, míg a primer prevencióban, a WOSCOPS-ban 22%-kal csökkent. A halálozás rizikója a LIPID- és CARE-tanulmányban 9,9%-ról 8,7%-ra csökkent, míg a WOSCOPS-ban 4,1%-ról 3,2%-ra. A halálozás 56%-a koronária-halálozás volt. Korábban koronáriabetegségben szenvedők koronária-halálozása 58%, koronáriabetegséggel nem rendelkezőknél 44% volt. A nem kardiovaszkuláris halálozás közül a legnagyobb arányú a daganatos halál volt, amely az összhálalozás 26%-át adta. A pravastatin szignifikánsan csökkentette a koronária-halálozást (24%, $p < 0,0001$). Korábban ismert koronáriabetegeknél a koronáriabetegségből származó halálozás rizikója 23%-kal és koronáriabetegségben nem szenvedőknél 34%-kal csökkent. A koronáriabetegség okozta halálozás görbéje a második évben divergált a koronáriabetegségben szenvedő egyéneké. A LIPID- és CARE-tanulmányban a koronária-halálozás rizikója az 5 év során 6%-ról 4,9%-ra csökkent, a WOSCOPS-tanulmányban 1,8%-ról 1,2%-ra.

A LIPID-, CARE- és WOSCOPS-tanulmány a betegek széles spektrumában bizonyította a pravastatin koronária- és összhálalozást csökkentő hatását. Szignifikáns összhálalozás-csökkenést észleltek a miokardiális infarktus vagy instabil anginával rendelkező olyan betegeknek, akiknek a koleszterinszintje széles határok között volt és a

koronáriabetegségtől mentes magas koleszterinszinttel rendelkező egyéneké.

A WOSCOPS-tanulmányban a kezelés 1000 egyénből az 5 éves periódus alatt több mint 30 kardiovaszkuláris eseményt előzött meg. A WOSCOPS-tanulmányban a kezelés abszolút előnye nagyobb volt a magas rizikójú betegeknek. A betegek 40%-a a WOSCOPS-tanulmányban a magas rizikójú csoportba tartozott (15).

A pravastatinnal végzett tanulmányok alcsoport-elemzései arra is felhívták a figyelmet, hogy a pravastatin a beszűkült vesefunkcióban szenvedő betegeknek is biztonságosan alkalmazható. Ez azért is fontos, mert a krónikus vesebetegségben szenvedő betegekben jóval gyakrabban fordul elő a kardiovaszkuláris betegség és a betegek jelentős részében ez okozza a betegek halálát (16). A krónikus veseelégtelenségben szenvedőknél a kardiovaszkuláris halálozás 10-szer nagyobb, mint az átlagpopulációban (17). A CARE-tanulmányba bevont betegek közül 3384 egyénnél vizsgálták a vesefunkció változását. 690 betegnél a glomeruláris filtrációs ráta 2-es stádiumú veseelégtelenséget igazolt. Ezen betegek követése során azt találták, hogy a pravastatinnal kezelt csoportban különösen a proteinuriás betegeknek a pravastatin gátolta a krónikus vesebetegség progresszióját (18).

KÖVETKEZTETÉSEK

Ezek az adatok arra utalnak, hogy a mellékhatás szempontjából különösen veszélyeztetett betegcsoportban is biztonságosan alkalmazható a pravastatin. A ma rendelkezésre álló lipidcsökkentők széles választéka lehetőséget ad a gyakorló orvos számára, hogy a betegek szempontjából a legkedvezőbb hatású, leginkább költségkímélő gyógyszert válasszuk. A pravastatinnal végzett nagy klinikai vizsgálatok igazolták azt, hogy ezen statin készítménynek is helye van a lipidcsökkentő kezelésben.

1. Goldstein JL, Brown MS. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem* 1974; 249: 5153–5162.
2. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of low density lipoprotein receptors: implications for pathogenesis and therapy of hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circulation* 1987; 76: 504–507.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
4. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 1996; 276: 882–888.
5. De Angelis G. The influence of statin characteristics on their safety and tolerability. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 945–955.
6. Cilla DD Jr, Whitfield LR, Gibson DM, et al. Multiple-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of atorvastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 687–695.
7. Bellosa S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004; 109 (23 Suppl 1): III50–57.
8. Stender S, Schuster H, Barter P, et al. MERCURY I Study Group. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 430–438.
9. Baker SK. Molecular clues into the pathogenesis of statin-mediated muscle toxicity. *Muscle Nerve* 2005; 31: 572–580.
10. Smogorzewski M. The myopathy of statins. *J Ren Nutr* 2005; 15: 87–93.
11. 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: 1301–1307.
12. Influence of baseline lipids on effectiveness of pravastatin in the CARE Trial. Cholesterol And Recurrent Events. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 125–130.
13. The LIPID Study Group. Design features and baseline characteristics of the LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) study: a randomized trial in patients with previous acute myocardial infarction and/or unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993; 70: 474–479.
14. Simes J, Furberg CD, Braunwald E, et al. for the Prospective Pravastatin Pooling project investigators. Effects of pravastatin on mortality in patients with and without coronary heart disease across a broad range of cholesterol levels. The Prospective Pravastatin Pooling project. *Eur Heart J* 2002; 23: 207–215.
15. Caro J, Klittich W, McGuire A, et al. The West of Scotland Coronary Prevention Study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin. *BMJ* 1997; 315: 1577–1582.
16. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for Secondary Prevention of Cardiovascular Events in Persons with Mild Chronic Renal Insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 98–104.
17. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S112–119.
18. Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Effects of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1605–1613.