

The use of anti-hyperlipidemia in a private hospital in Yogyakarta during 2013-2019

Penggunaan antihiperlipidemia di salah satu rumah sakit swasta di Yogyakarta selama periode tahun 2013 - 2019

Yosi Febrianti^{1,2,3}, Saepudin^{1,2*}, Dian Medisa^{1,4}, Haryo Tetuko¹, Siti Nurul Fadhillah Hasanah¹

¹Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Islam Indonesia

²Drug Utilization Research Centre Universitas Islam Indonesia

³Laboratorium Farmasi Praktis, Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Islam Indonesia

⁴Mini Teaching Hospital Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Islam Indonesia

*Corresponding author: saepudin@uui.ac.id

Abstract

Background: Lipid modifying agents have an important role in the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases such as coronary heart disease and stroke. The use of lipid-modifying agents tends to increase along with the increasing prevalence of these diseases.

Objectives: To determine the utilization of lipid modifying agents for hospitalized patients in a private hospital in Yogyakarta during the period of 2013 - 2019 in regard to the agents used and their quantity.

Methods: The main data for this study were aggregate data on the use of lipid modifying agents for hospitalized patients during 2013-2019 obtained from the hospital pharmacy department. After identification of the names of lipid modifying agents, the quantities of these drugs were then calculated in units of defined daily dose (DDD) and the final quantity was expressed in DDD/100 bed days (BD). The R^2 value from linear regression was used to determine the trend of use of individual agents over the period.

Results: There were two pharmacological subgroups of lipid modifying agents used during the period of 2013 - 2019 with an average of total quantity of 14.81 DDD/100 BD. Utilization of statins was approximately 90% of the total use, and utilization of fibrates tended to decrease over the period. Individually, simvastatin use decreased significantly over the period ($R^2 = 0.885$), but atorvastatin use continued to increase ($R^2 = 0.908$) with 10-fold increase from 2013 to 2019.

Conclusion: The lipid modifying agents used during the period 2013 - 2019 were predominantly statins, and the utilization of atorvastatin increased significantly during this period.

Keywords: lipid modifying agents, ATC/DDD, fibrates, statins

Intisari

Latar Belakang: Antihiperlipidemia memiliki peran penting dalam pencegahan primer maupun sekunder penyakit kardiovaskular terutama penyakit jantung koroner dan stroke. Penggunaan golongan obat tersebut di berbagai fasilitas kesehatan cukup tinggi seiring dengan masih tingginya prevalensi penyakit kardiovaskular.

Tujuan: Untuk mengetahui profil penggunaan antihiperlipidemia untuk pasien rawat inap di salah satu rumah sakit swasta di Yogyakarta selama periode tahun 2013 - 2019 berdasarkan jenis obat dan kuantitas penggunaannya.

Metode: Data utama yang digunakan dalam penelitian ini adalah data agregat penggunaan antihiperlipidemia untuk pasien rawat inap selama tahun 2013 - 2019 yang diperoleh dari instalasi farmasi rumah sakit. Setelah mengetahui jenis obat antihiperlipidemia yang digunakan, kuantitas penggunaan obat-obat tersebut dihitung dalam satuan *defined daily dose* (DDD) dan kuantitas akhir dinyatakan dalam DDD/100 *bed days* (BD). Nilai R^2 dari persamaan garis lurus digunakan untuk mengetahui kecenderungan peningkatan atau penurunan penggunaan obat antihiperlipidemia secara individual selama periode tahun 2013 - 2019.

Hasil: Terdapat dua golongan antihiperlipidemia yang digunakan selama periode tahun 2013 - 2019, yaitu golongan statin dan fibrat, dengan rata-rata kuantitas penggunaan secara total sebesar 14,81 DDD/100 BD. Penggunaan antihiperlipidemia golongan statin secara rata-rata sekitar 90% dari

keseluruhan antihiperlipidemia yang digunakan dan penggunaan obat golongan fibrat cenderung menurun dari tahun ke tahun. Secara individual, simvastatin menunjukkan penggunaan yang menurun secara signifikan dari tahun ke tahun ($R^2=0,885$) namun sebaliknya penggunaan atorvastatin terus meningkat ($R^2=0,908$) dengan peningkatan hampir 10 kali lipat dari tahun 2013 ke tahun 2019.

Kesimpulan: Antihiperlipidemia yang digunakan selama periode tahun 2013 – 2019 sebagian besar merupakan golongan statin dan atorvastatin yang penggunaannya yang meningkat secara signifikan.

Kata kunci: antihiperlipidemia, ATC/DDD, fibrat, statin

1. Pendahuluan

Penyakit kardiovaskular mencakup sekumpulan penyakit termasuk diantaranya adalah hipertensi, penyakit jantung koroner, dan penyakit serebrovaskular. Penyakit kardiovaskular sampai saat ini masih menduduki peringkat pertama penyebab kematian sekaligus penyebab utama kesakitan di seluruh dunia (Balakumar *et al.*, 2016; Krishnamurthi *et al.*, 2013). Serangan jantung dan stroke merupakan dua di antara penyakit kardiovaskular yang menyumbang angka kematian terbesar. Di beberapa negara berkembang, angka kematian karena penyakit kardiovaskular tersebut melampaui angka kematian gabungan akibat malaria, HIV/AIDS, dan tuberkulosis (Bansilal *et al.*, 2015).

Penyakit jantung koroner (PJK) dan stroke merupakan dua di antara penyakit kardiovaskular yang kejadiannya melibatkan banyak faktor (Lee *et al.*, 2019). Perbaikan gaya hidup merupakan aspek utama dalam strategi pencegahan dan penanganan kedua penyakit tersebut. Selain perbaikan gaya hidup, terapi farmakologi memiliki peran sangat penting dalam pencegahan dan pengobatan penyakit tersebut (Lee *et al.*, 2019). Bukti-bukti klinis menunjukkan efek positif dari beberapa golongan obat seperti antiplatelet, obat penghambat enzim pengkonversi angiotensin (*angiotensin converting enzyme inhibitors/ACEIs*), antagonis reseptor angiotensin (*angiotensin receptor blockers/ARBs*), antagonis reseptor beta adrenergik (*beta blockers/BBs*) dan obat penurun kadar lipid dalam darah (antihiperlipidemia) dalam menurunkan angka kematian akibat PJK dan stroke (Ma *et al.*, 2019).

Kadar lipid yang tinggi dalam darah merupakan salah satu faktor penting yang meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular sehingga masalah ini dijadikan sebagai target utama dalam penanganan penyakit kardiovaskular (Santos-Baez & Ginsberg, 2020). Sampai saat ini, terdapat beberapa golongan senyawa obat yang telah disetujui penggunaannya untuk menurunkan kadar lipid dalam darah dan direkomendasikan oleh beberapa pedoman pengobatan penyakit kardiovaskular. Walaupun secara umum obat-obat antihiperlipidemia memiliki efek utama yang sama, namun obat dari golongan yang berbeda menunjukkan efek yang berbeda dalam mempengaruhi berbagai komponen lipid dalam darah (Barter & Rye, 2016). Dengan demikian, pemilihan obat antihiperlipidemia idealnya disesuaikan dengan profil lipid pasien.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil penggunaan obat-obat antihiperlipidemia untuk pasien rawat inap di salah satu rumah sakit swasta di Yogyakarta secara longitudinal pada periode tahun 2013 – 2019 berdasarkan jenis obat dan kuantitas penggunaannya. Penelitian ini menggunakan satuan *defined daily dose* (DDD) untuk menghitung kuantitas penggunaan obat dengan harapan hasil penelitian dapat lebih mudah untuk dibandingkan dengan hasil penelitian lain. Kuantitas akhir dinyatakan dalam satuan DDD/100 *bed days* (DDD/100 BD) sebagai satuan yang lazim digunakan untuk menyatakan kuantitas penggunaan obat dalam satuan DDD untuk pasien rawat inap.

2. Metode

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus–Desember 2020 dengan mengumpulkan data dari instalasi farmasi rumah sakit (IFRS) salah satu rumah sakit swasta di Yogyakarta dan telah mendapatkan izin penelitian dengan nomor 0564 / PI.24.2 / III / 2018. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan menggunakan data retrospektif berupa data penggunaan antihiperlipidemia untuk semua pasien rawat inap di rumah sakit selama periode 2013–2019. Obat yang dimasukkan dalam penelitian ini adalah semua obat yang termasuk dalam golongan penurun kadar lipid darah (*lipid modifying agents*) yang digunakan selama periode tahun 2013 – 2019 dan tercantum dalam daftar obat pada sistem klasifikasi *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) dengan kode C10 sebagai tiga digit pertama kode ATCnya. Data terkait penggunaan antihiperlipidemia yang dikumpulkan dari IFRS meliputi nama, bentuk sediaan dan kekuatan sediaan, serta jumlah penggunaan setiap tahun selama masa penelitian. Selain data penggunaan obat, penelitian ini juga menggunakan data jumlah pasien rawat inap dan rata-rata lama rawat inap setiap tahun selama periode penelitian yang diperoleh dari instalasi rekam medis. Data tersebut digunakan untuk menghitung kuantitas penggunaan obat dalam satuan unit yang diinginkan.

Setelah mendapatkan data obat-obat antihiperlipidemia yang digunakan, selanjutnya kuantitas penggunaan setiap obat tersebut dihitung dalam satuan DDD dengan membagi total penggunaan setiap obat dalam satuan gram dengan DDD definitif yang diperoleh dari laman situs WHO (https://www.whooc.no/atc_ddd_index/). Satuan terakhir yang digunakan untuk menyatakan kuantitas penggunaan antihiperlipidemia dalam penelitian ini adalah DDD/100 *bed days* (DDD/100 BD) sebagai satuan yang lazim digunakan untuk menyatakan kuantitas penggunaan obat pada pasien rawat inap. Kuantitas penggunaan selanjutnya dibandingkan berdasarkan subgolongan farmakologi dan antar obat secara individual. Untuk mengetahui tren penggunaan obat-obat antihiperlipidemia secara individual selama tahun 2013 – 2019, dihitung nilai R^2 dari persamaan garis lurus yang diperoleh dari regresi linier menggunakan Microsoft Excel.

3. Hasil dan pembahasan

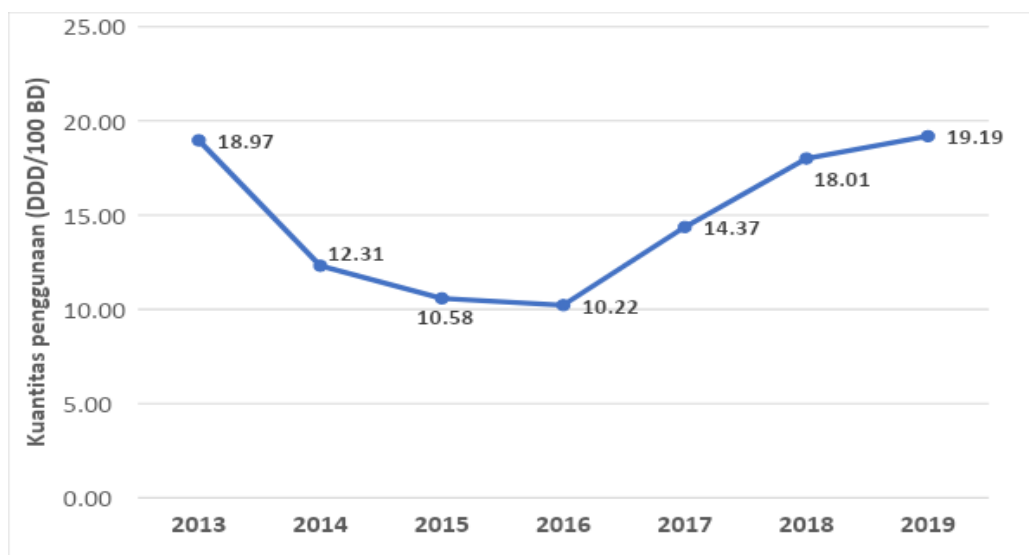
Penelitian ini menemukan bahwa selama periode tahun 2013–2019 hanya terdapat 2 golongan antihiperlipidemia yang digunakan untuk pasien rawat inap, yaitu golongan *HMG-CoA reductase inhibitors* (yang juga lazim disebut golongan statin) dan golongan fibrat. Dalam sistem klasifikasi ATC, kedua golongan tersebut secara berurutan diberi kode tambahan AA dan AB dibelakang kode C10 yang menunjukkan kelompok obat penurun kadar lipid dalam darah. Obat-obat antihiperlipidemia yang digunakan untuk pasien rawat inap di rumah sakit yang diteliti selama periode tahun 2013 – 2019 dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Daftar obat antihiperlipidemia yang digunakan untuk pasien rawat inap selama periode tahun 2013 - 2019

Kode ATC	Nama obat	DDD (mg)	Penggunaan pada tahun						
			2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
C10AA01	Simvastatin	30	√	√	√	√	√	√	√
C10AA05	Atorvastatin	20	√	√	√	√	√	√	√
C10AA07	Rosuvastatin	10	√	√	√	√	√	√	√
C10AB04	Gemfibrozil	1200	√	√	√	√	√	√	√
C10AB05	Fenofibrate	200	√	√	√	√	√	√	X
C10AB08	Ciprofibrate	100	√	√	√	X	X	X	X

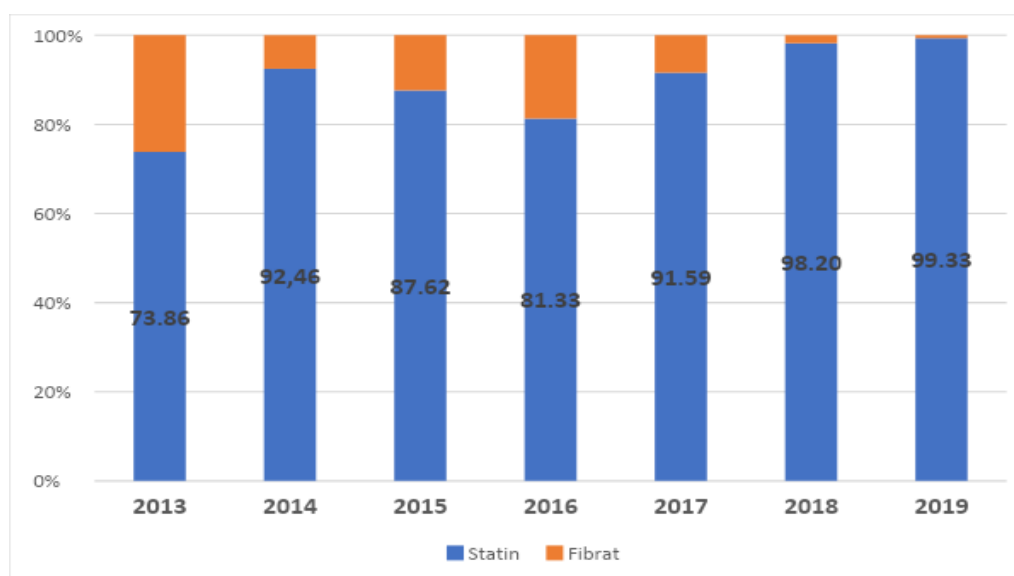
Keterangan: √=digunakan, X=tidak digunakan

Data pada tabel 1 menunjukkan bahwa obat-obat dari golongan statin yang terdiri atas simvastatin, atorvastatin dan rosuvastatin secara konsisten digunakan dari tahun 2013 sampai tahun 2019. Hal ini berbeda dengan obat dari golongan fibrat yang terdiri atas gemfibrozil, fenofibrate dan siprofibrat yang penggunaannya mengalami perubahan dari tahun 2013 sampai tahun 2019. Pada tahun 2013–2015 ketiga obat golongan fibrat tersebut digunakan namun pada tahun 2016–2018 fenofibrat sudah tidak digunakan, dan bahkan pada tahun 2019 obat antihiperlipidemia dari golongan fibrat yang digunakan hanya satu obat saja, yaitu gemfibrozil. Hal ini berkaitan dengan kebijakan yang ditetapkan dalam formularium nasional tahun 2019 bahwa pemberian obat-obat golongan fibrat hanya diberikan untuk pasien-pasien yang mengalami hipertrigliseridemia dan tidak dapat diberikan bersamaan pada pasien yang mendapatkan golongan statin.



Gambar 1. Kuantitas total penggunaan antihiperlipidemia selama periode tahun 2013–2019 dalam satuan DDD/100 BD

Kuantitas total penggunaan obat-obat antihiperlipidemia ditunjukkan oleh grafik pada gambar 1. Berdasarkan grafik tersebut dapat diketahui bahwa kuantitas total penggunaan obat-obat antihiperlipidemia cenderung menurun dari tahun 2013 sampai tahun 2016, namun kemudian mengalami peningkatan yang relatif konstan dari tahun 2017 sampai tahun 2019. Secara rata-rata, kuantitas penggunaan obat-obat antihiperlipidemia selama periode tahun 2013–2019 adalah sebesar 14,81 DDD/100 BD yang dapat diinterpretasikan bahwa sekitar 15% pasien rawat inap mendapatkan obat antihiperlipidemia. Selain kuantitas penggunaan secara total, dalam penelitian ini juga dihitung kuantitas penggunaan obat antihiperlipidemia berdasarkan subgolongan farmakologi yang hasilnya dapat dilihat pada gambar 2.



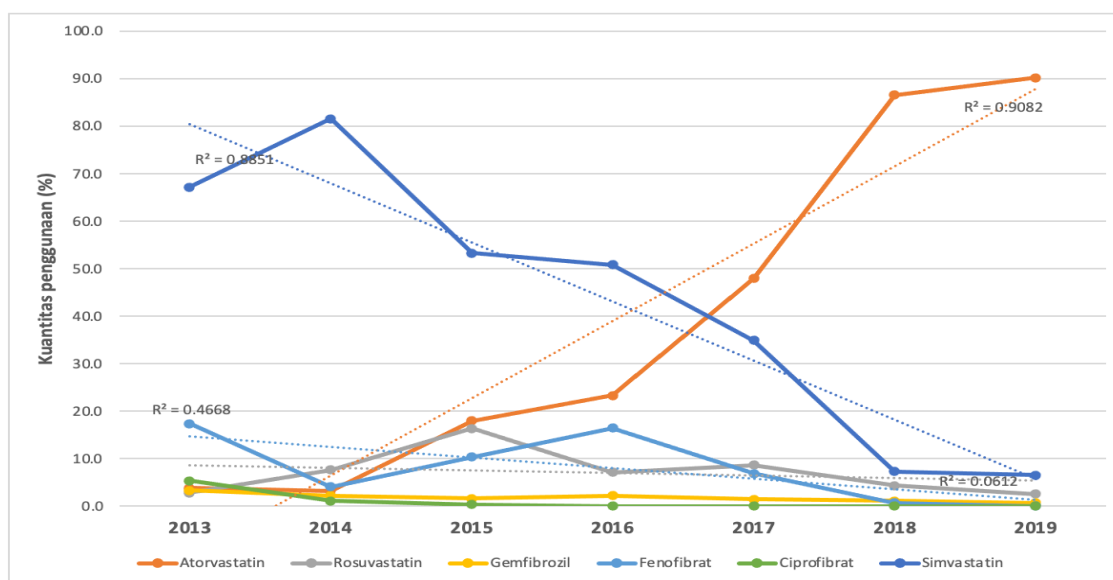
Gambar 2. Perbandingan kuantitas penggunaan golongan statin dan fibrat selama periode tahun 2013 – 2019

Berdasarkan gambar 2 terlihat bahwa selama periode tahun 2013–2019 penggunaan obat antihiperlipidemia didominasi oleh obat dari golongan statin dengan rata-rata persentase penggunaan selama 7 tahun tersebut adalah sebesar 89% dari kuantitas total penggunaan obat antihiperlipidemia. Selama dua dekade terakhir, obat golongan statin digunakan sebagai obat utama untuk menurunkan kadar lipid dalam darah dan menunjukkan hasil yang positif dalam memperbaiki luaran kardiovaskular (*cardiovascular outcomes*) baik dalam upaya pencegahan primer maupun sekunder pada individu-individu yang mengalami hiperkolesterolemia (Byrne *et al.*, 2019). Tingginya penggunaan statin dibandingkan antihiperlipidemia golongan lain banyak dilaporkan dalam hasil-hasil penelitian terkait penggunaan antihiperlipidemia. Mortensen *et al.* (2017) yang meneliti tren penggunaan statin di Denmark selama periode 20 tahun (1996-2015) menemukan bahwa selama periode tersebut penggunaan statin menunjukkan peningkatan sebesar 62 kali lipat. Tingginya penggunaan statin juga dilaporkan terjadi di Kolombia dari penelitian yang menemukan bahwa sekitar 90% dari antihiperlipidemia yang digunakan adalah statin (Gaviria-Mendoza *et al.*, 2019). Hal yang sama juga dilaporkan terjadi di Taiwan dari hasil studi yang meneliti tren penggunaan statin selama periode tahun 2002-2011 dan menemukan bahwa penggunaan statin menunjukkan peningkatan sebesar kurang lebih 5 kali lipat selama periode tersebut (Hsieh *et al.*, 2017). Hasil yang sama ditemukan oleh Nurul (2020) menunjukkan bahwa antihiperlipidemia yang sering digunakan adalah golongan statin.

Tingginya penggunaan statin tidak lepas dari adanya bukti-bukti klinis yang menunjukkan efikasi golongan obat tersebut dalam menurunkan kadar lipid dalam darah dan selanjutnya menurunkan risiko penyakit kardiovaskular seperti PJK dan stroke (Tramacere *et al.*, 2019). Di antara semua golongan obat penurun kadar lipid dalam darah, statin merupakan golongan obat yang menunjukkan efikasi paling baik dalam menurunkan kolesterol LDL (*low density lipoprotein*) sebagai komponen kolesterol yang telah diketahui sebagai faktor risiko penting PJK (Fulcher *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2020). Bukti klinis menunjukkan bahwa statin dapat menurunkan LDL sampai kurang lebih 50% (Zhang *et al.*, 2020). Namun demikian, bukti-bukti klinis juga menunjukkan bahwa statin memiliki efek samping yang harus diwaspadai agar penggunaannya tidak menimbulkan efek yang membahayakan pasien (Macedo *et al.*, 2014; Kamran *et al.*, 2018).

Secara individual, terdapat 2 obat yang menunjukkan kuantitas penggunaan dengan tren yang menarik selama periode tahun 2013–2019 seperti ditunjukkan pada gambar 3. Sementara obat-obat yang lain menunjukkan kuantitas penggunaan yang relatif konstan selama periode tahun 2013–2019, simvastatin menunjukkan tren penggunaan yang cenderung menurun secara konstan, yaitu dari 12,7 DDD/100 BD pada tahun 2013 menjadi 1,3 DDD/100 BD pada tahun 2019. Data tersebut menunjukkan bahwa penggunaan simvastatin mengalami

penurunan hampir 10 kali lipat antara tahun 2013 dengan tahun 2019. Fenomena penurunan penggunaan simvastatin tersebut berbanding terbalik dengan atorvastatin yang penggunaannya cenderung meningkat dari tahun ke tahun. Dari tahun ke tahun, atorvastatin menunjukkan tren penggunaan yang konstan.



Gambar 3. Tren penggunaan obat-obat antihiperlipidemia selama periode tahun 2013 – 2019 berdasarkan persentase kuantitas penggunaannya

Tingginya penggunaan atorvastatin dibandingkan obat lain dari golongan statin banyak dilaporkan dalam hasil-hasil penelitian terkait penggunaan statin. Sejak awal tahun 2000an, atorvastatin telah dilaporkan sebagai salah satu obat golongan statin yang penggunaannya cukup tinggi selain simvastatin (Walley *et al.*, 2005). Selama periode tahun 1996-2015, penggunaan atorvastatin juga ditemukan menunjukkan tren yang terus meningkat dibandingkan obat lain dari golongan statin pada penelitian yang dilakukan di Denmark (Mortensen *et al.*, 2017). Pada penelitian yang dilakukan pada tahun 2017 di Kolombia, atorvastatin juga ditemukan sebagai antihiperlipidemia dari golongan statin yang paling banyak digunakan (Gaviria-Mendoza *et al.*, 2019).

Bukti-bukti klinis terkait efikasi atorvastatin dalam pencegahan sekunder penyakit kardiovaskular yang disebabkan oleh terjadinya aterosklerosis sudah banyak dilaporkan (Zhang *et al.*, 2020). Atorvastatin juga dilaporkan memiliki spektrum efek samping yang lebih sempit dibandingkan obat golongan statin yang lain (Perez-Calahorra *et al.*, 2019). Hal ini yang kemungkinan besar melatarbelakangi tingginya penggunaan statin dibandingkan obat golongan statin yang lain. Namun demikian, penelitian terkait efikasi dan efek samping atorvastatin masih perlu untuk terus dilakukan mengingat efikasi dan efek samping obat dapat bersifat individual (Macedo *et al.*, 2014). Penelitian lain yang dilakukan oleh Ihsan *et al.* (2020) di salah satu rumah

sakit di Indonesia menunjukkan bahwa penggunaan golongan statin dapat mengendalikan kadar LDL < 100 mg/dL setelah menjalani satu bulan terapi dibandingkan pada awal terapi.

Mengingat tingginya prevalensi penyakit kardiovaskular di Indonesia, penelitian-penelitian terkait penggunaan obat-obat yang digunakan dalam penanganan penyakit-penyakit kardiovaskular perlu terus dilakukan. Penelitian ini baru berfokus pada penggunaan antihiperlipidemia secara kuantitatif sehingga perlu untuk ditindaklanjuti dengan penelitian kualitatif untuk melihat lebih jauh terkait rasionalitas penggunaan obat-obat tersebut.

4. Kesimpulan

Selama tahun 2013-2019 terdapat dua golongan antihiperlipidemia yang digunakan untuk pasien rawat inap di rumah sakit tempat penelitian dilakukan, yaitu golongan statin dan fibrat dengan rata-rata kuantitas penggunaan total sebesar 14,8 DDD/100BD. Antihiperlipidemia yang digunakan selama periode tersebut sebagian besar adalah golongan statin dan atorvastatin merupakan obat dengan penggunaan yang meningkat secara signifikan selama periode tersebut.

Daftar Pustaka

- Balakumar, P., Maung, U. K., & Jagadeesh, G. (2016). Prevalence and prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Pharmacol Res*, 113(Pt A), 600-609.
- Bansilal, S., Castellano, J. M., & Fuster, V. (2015). Global Burden of CVD: Focus on Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Int J Cardiol*, 201 Suppl 1, S1-7.
- Barter, P. J., & Rye, K. A. (2016). New Era of Lipid-Lowering Drugs. *Pharmacol Rev*, 68(2), 458-475.
- Byrne, P., Cullinan, J., Smith, A., & Smith, S. M. (2019). Statins for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: An Overview of Systematic Reviews. *BMJ Open*, 9(4), e023085. doi:10.1136/bmjopen-2018-023085
- Fulcher, J., O'Connell, R., Voysey, M., Emberson, J., Blackwell, L., Mihaylova, B., Simes, J., Collins, R., Kirby, A., Colhoun, H., Braunwald, E., La Rosa, J., Pedersen, T. R., Tonkin, A., Davis, B., Sleight, P., Franzosi, M. G., Baigent, C., & Keech, A. (2015). Efficacy and Safety of LDL-lowering Therapy Among Men and Women: Meta-analysis of Individual Data from 174,000 Participants in 27 Randomised Trials. *Lancet*, 385(9976), 1397-1405.
- Gaviria-Mendoza, A., Machado-Duque, M. E., & Machado-Alba, J. E. (2019). Lipid-lowering drug prescriptions in a group of Colombian patients. *Biomedica*, 39(4), 759-768.
- Hsieh, H. C., Hsu, J. C., & Lu, C. Y. (2017). 10-year Trends in Statin Utilization in Taiwan: A Retrospective Study using Taiwan's National Health Insurance Research Database. *BMJ Open*, 7(5), e014150. doi:10.1136/bmjopen-2016-014150
- Kamran, H., Kupferstein, E., Sharma, N., Karam, J. G., Myers, A. K., Youssef, I., Sowers, J. R., Gustafson, D. R., Salifu, M. O., & McFarlane, S. I. (2018). Statins and New-Onset Diabetes in Cardiovascular and Kidney Disease Cohorts: A Meta-Analysis. *Cardiorenal Medicine*, 8(2), 105-112.
- Krishnamurthi, R. V., Feigin, V. L., Forouzanfar, M. H., Mensah, G. A., Connor, M., Bennett, D. A., Moran, A. E., Sacco, R. L., Anderson, L. M., Truelsen, T., O'Donnell, M., Venketasubramanian, N., Barker-Collo, S., Lawes, C. M., Wang, W., Shinohara, Y., Witt, E., Ezzati, M., Naghavi, M., & Murray, C. (2013). Global and Regional Burden of First-ever

- Ischaemic and Haemorrhagic Stroke During 1990-2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*, 1(5), e259-281.
- Lee, I., Kim, S., & Kang, H. (2019). Lifestyle Risk Factors and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality: Data from the Korean Longitudinal Study of Aging. *Int J Environ Res Public Health*, 16(17). doi:10.3390/ijerph16173040
- Ma, T. T., Wong, I. C. K., Man, K. K. C., Chen, Y., Crake, T., Ozkor, M. A., Ding, L. Q., Wang, Z. X., Zhang, L., & Wei, L. (2019). Effect of Evidence-based Therapy for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS One*, 14(1), e0210988. doi:10.1371/journal.pone.0210988
- Macedo, A. F., Taylor, F. C., Casas, J. P., Adler, A., Prieto-Merino, D., & Ebrahim, S. (2014). Unintended Effects of Statins from Observational Studies in the General Population: Systematic Review and Meta-analysis. *BMC Med*, 12, 51. doi:10.1186/1741-7015-12-51
- Mortensen, M. B., Falk, E., & Schmidt, M. (2017). Twenty-Year Nationwide Trends in Statin Utilization and Expenditure in Denmark. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 10(7). doi:10.1161/circoutcomes.117.003811
- Perez-Calahorra, S., Laclaustra, M., Marco-Benedi, V., Pinto, X., Sanchez-Hernandez, R. M., Plana, N., Ortega, E., Fuentes, F., & Civeira, F. (2019). Comparative Efficacy Between Atorvastatin and Rosuvastatin in the Prevention of Cardiovascular Disease Recurrence. *Lipids Health Dis*, 18(1), 216. doi:10.1186/s12944-019-1153-x
- Santos-Baez, L. S., & Ginsberg, H. N. (2020). Hypertriglyceridemia-Causes, Significance, and Approaches to Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 11, 616. doi:10.3389/fendo.2020.00616
- Tramacere, I., Boncoraglio, G. B., Banzi, R., Del Giovane, C., Kwag, K. H., Squizzato, A., & Moja, L. (2019). Comparison of Statins for Secondary Prevention in Patients with Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BMC Med*, 17(1), 67. doi:10.1186/s12916-019-1298-5
- Walley, T., Folino-Gallo, P., Stephens, P., & Van Ganse, E. (2005). Trends in Prescribing and Utilization of Statins and Other Lipid Lowering Drugs Across Europe 1997-2003. *Br J Clin Pharmacol*, 60(5), 543-551.
- Zhang, X., Xing, L., Jia, X., Pang, X., Xiang, Q., Zhao, X., Ma, L., Liu, Z., Hu, K., Wang, Z., & Cui, Y. (2020). Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Ther*, 2020, 3987065. doi:10.1155/2020/3987065