



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



FORMACIÓN MÉDICA CONTINUADA: PROGRAMA DE FMC EN LIPIDOLOGÍA CLÍNICA DE LA SEA

Tratamiento combinado: pautas, indicaciones y perfil de seguridad

Ovidio Muñiz Grijalvo y Jose Villar Ortiz

UCERV, Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 4 de junio de 2013; aceptado el 10 de junio de 2013

Disponible en Internet el 21 de julio de 2013

PALABRAS CLAVE

Tratamiento
hipolipemiente
combinado;
Hipercolesterolemia;
Estatinas

KEYWORDS

Combined lipid
lowering therapy;
Hypercholesterolemia;
Statins

Resumen Las estatinas son la base actual del tratamiento hipolipemiente, pese a lo cual pueden tener limitaciones de eficacia y de seguridad. En pacientes de alto riesgo que no alcanzan objetivos terapéuticos, en los que no toleran las estatinas o en los que tienen dislipidemia aterógena podemos combinar 2 o más fármacos de distintas clases terapéuticas, incluyendo, además de las estatinas, ezetimiba, secuestradores de ácidos biliares, fibratos, niacina o ácidos grasos omega 3 de prescripción. No disponemos aún, sin embargo, de evidencias en cuanto a la disminución de episodios cardiovasculares con estas combinaciones.

© 2013 Elsevier España, S.L. y SEA. Todos los derechos reservados.

Combined treatment: Regimens, indications and safety profile

Abstract Statins are the current basis of lipid-lowering therapy, despite which may have limitations on efficacy and safety. In high risk patients who do not achieve current lipid goals, in those intolerant to statins or those with atherogenic dyslipidemia, it is possible to combine two or more lipid lowering drugs, including statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, fibrates, niacin and prescription omega-3 fatty acids. However, for most of these combination therapies pivotal data on clinical outcomes are still lacking.

© 2013 Elsevier España, S.L. and SEA. All rights reserved.

Introducción

Las estatinas han demostrado ampliamente ser el tratamiento farmacológico más eficaz y seguro hasta la fecha para reducir el colesterol LDL y los episodios cardiovasculares, en prevención tanto primaria como secundaria, así como detener la progresión e incluso promover la regresión de la aterosclerosis. El grado de evidencia acumulada sobre

los beneficios del descenso de la colesterolemia, en buena parte debido a los grandes ensayos con estatinas, condujo al consenso generalizado sobre los objetivos de colesterol LDL en función del riesgo cardiovascular de poblaciones definidas y al concepto ampliamente difundido de que el colesterol LDL «cuanto más bajo mejor»¹. Sin embargo, el grado de cumplimiento en la consecución de estos objetivos lipídicos es sistemáticamente bajo en registros nacionales e internacionales pese al uso extendido de tratamiento con estatinas, que también tiene sus limitaciones por razones de eficacia o de tolerabilidad, entre otras, sobre todo en pacientes de alto riesgo.

Correo electrónico: omunizg@gmail.com (J. Villar Ortiz).

Aunque en el manejo farmacológico de cualquier dislipidemia las estatinas son a día de hoy la base de cualquier estrategia terapéutica, el tratamiento hipolipemiente combinado con 2 o más fármacos constituye una práctica habitual en la actualidad en diferentes escenarios clínicos². De forma esquemática la combinación de fármacos estaría indicada en las siguientes situaciones:

1. Pacientes de alto riesgo y/o con cifras de colesterol LDL muy elevadas que están fuera de objetivo terapéutico con estatinas en monoterapia.
2. Pacientes intolerantes a las estatinas o que no toleran dosis altas.
3. Pacientes con dislipidemia aterógena en la que la acción complementaria de otros hipolipemiantes suponga un beneficio clínico.

De estos 3 supuestos de indicación, con diferencia el primero de ellos es el más frecuente debido, entre otras razones, a nuevos y más agresivos objetivos de colesterol LDL y a directrices a la hora de clasificar a nuevas poblaciones como de alto o muy alto riesgo³. Se entiende bien que la terapia de combinación sea cada vez más utilizada para conseguir aumentar el grado de cumplimiento hasta cifras inferiores a 100 o 70 mg/dl de colesterol LDL, lo que en monoterapia, incluso con estatinas de alta potencia y a dosis altas, no es fácil de conseguir⁴. Los pacientes con determinadas dislipidemias genéticas, en particular lo afectos de hipercolesterolemia familiar, además de ser por definición pacientes de alto riesgo, cursan con cifras de colesterol LDL muy elevadas, lo que hace casi siempre imposible el control aun con dosis máximas de estatinas en la mayoría de los casos. Otro asunto implicado es la gran variabilidad inter-individual en la respuesta a las estatinas⁵, existiendo una pequeña proporción de pacientes hiporrespondedores a las estatinas, una parte de los cuales pueden presentar una absorción exagerada de colesterol a nivel intestinal⁶.

Las estatinas son generalmente bien toleradas y las usan de forma segura millones de pacientes en todo el mundo. Sin embargo, una relativamente pequeña proporción de individuos presentan efectos secundarios, entre los que podríamos destacar afectación muscular (en forma de mialgias y más raramente expresada como rabdomiólisis), elevación de enzimas hepáticas, neuropatía periférica, insomnio o estreñimiento⁷. Además, recientemente se han publicado metaanálisis que muestran que el uso intensivo de estatinas se asocia con un incremento del riesgo de desarrollar nuevos casos de diabetes mellitus, si bien este riesgo es bajo en términos absolutos y teniendo en cuenta el descenso de episodios coronarios inducidos por estatinas, que deben seguir siendo la base del tratamiento^{8,9}. También podría existir una mayor tasa de ingresos hospitalarios por fracaso renal agudo en la fase inicial del tratamiento con estatinas de alta potencia¹⁰. Cuando hablamos de intolerancia a las estatinas solemos referirnos a pacientes que no toleran 3 estatinas de ambos grupos, lipofílicas e hidrofílicas, casi siempre por dolor muscular, que en algunos estudios puede afectar en la práctica clínica hasta al 10% de la población tratada¹¹. Como alternativas, además de revisar posibles interacciones con medicación concomitante, está disminuir la dosis de la estatina elegida, preferiblemente

hidrofílica, o utilizarla a días alternos o incluso un día a la semana a dosis altas¹². Se han ensayado suplementos de coenzima Q10, con resultados contradictorios¹³. Si, en cualquier caso, ello conlleva la no consecución de objetivos lipídicos, habremos de recurrir al tratamiento combinado usando dosis bajas de estatinas con otros grupos terapéuticos. En el caso de intolerancia completa a cualquier dosis de más de 2 estatinas diferentes tendremos que plantear casi siempre combinación de fármacos, asumiendo una eficacia menor, hasta que estén disponibles nuevas clases terapéuticas que puedan competir en potencia hipolipemiente con las estatinas.

Por último, hay algunas circunstancias en que podemos recurrir al tratamiento hipolipemiente combinado en caso de dislipidemia mixta cuando se considere indicado reducir los niveles de colesterol y triglicéridos. Más controvertida puede ser a día de hoy la estrategia de combinar estatinas con fármacos que suban el colesterol HDL, a la luz de los últimos ensayos clínicos con estatinas y niacina.

A continuación resumiremos la evidencia para el uso de combinaciones de 2 o 3 fármacos, debiendo hacer hincapié a priori en la falta de estudios pivotaes que muestren disminución de episodios cardiovasculares en todas ellas.

Estatina más ezetimiba

Sin duda es en la actualidad la asociación de fármacos hipolipemiantes más utilizada, por su eficacia en disminuir los niveles de colesterol LDL y tolerabilidad, aunque, como ya se ha dicho, en espera de datos definitivos sobre la disminución de episodios cardiovasculares mayores.

La práctica de escalar las estatinas duplicando su dosis sigue por lo general lo que ha venido en denominarse la regla del 6%, es decir, se obtiene un descenso promedio adicional del colesterol LDL del 6% al duplicar la dosis de cualquier estatina. Es decir, por razones de eficacia hipolipemiente, en función de las cifras de colesterol LDL del paciente ya tratado con estatinas y la distancia al objetivo recomendado para su nivel de riesgo, podemos optar por elegir un fármaco de acción sinérgica frente a duplicar la dosis y/o cambiar a estatinas más potentes. Si a ello le añadimos el porcentaje de pacientes que no toleran dosis altas de estatinas potentes, en ambos sentidos, ezetimiba cumple bien como asociación^{14,15}. Adicionalmente, una estimable proporción de pacientes de alto y muy alto riesgo necesitarán terapia de combinación inicial con dosis altas de estatinas y ezetimiba, e incluso, como veremos más adelante, con un tercer fármaco.

El mecanismo de acción de ezetimiba es complementario y sinérgico a la inhibición de la síntesis de colesterol inducida por las estatinas, al actuar sobre la absorción intestinal de colesterol, y su eficacia ronda en promedio el 18-20% de descenso adicional de colesterol LDL, lo que va a permitir que una proporción mayor de pacientes consigan objetivos terapéuticos. En la variabilidad en la respuesta a las estatinas hay un amplio abanico de factores que pueden estar implicados¹⁶, entre los que destaca la propia influencia de la inhibición de la síntesis de colesterol sobre el aumento compensador de absorción intestinal del mismo por diversos mecanismos, que incluyen el aumento de la expresión del ARN mensajero del transportador de

colesterol NPC1L1 y la disminución del de las proteínas *binding-cassette* ABCG5/ABCG8 en el borde en cepillo del enterocito¹⁷. Es decir, con independencia de la propia variabilidad en la población de la absorción de colesterol, el uso de estatinas potentes predice un aumento de la absorción de colesterol, que en algunos casos puede amortiguar significativamente el descenso de colesterol LDL obtenido en monoterapia, lo que justifica una asociación terapéutica que actúe sobre las 2 vías del colesterol. En la práctica clínica, ante respuestas menores de las esperadas para una dosis de una estatina dada, asegurando el cumplimiento y considerando otros factores de confusión, podemos sospechar una hiperabsorción compensadora de la absorción de colesterol que justifica ir a la asociación con un fármaco de acción intestinal, siendo ezetimiba la opción más cómoda y mejor tolerada por el paciente¹⁸.

A la espera de datos concluyentes que confirmen reducción de morbimortalidad cardiovascular con la asociación de estatinas con ezetimiba, disponemos de estudios de imagen que valoran cambios en el grosor íntima-media carotídeo (GIMc), como el ENHANCE¹⁹ o el ARBITER-6²⁰, cuyos resultados no muestran beneficios frente a la monoterapia con estatinas. Además de críticas al diseño de estos estudios, se ha establecido que aunque el GIMc puede ser un buen marcador de riesgo cardiovascular, sus cambios en respuesta al tratamiento predicen mal los episodios cardiovasculares clínicos²¹. El estudio SEAS²² falló en demostrar la eficacia de la combinación de ezetimiba y simvastatina sobre la progresión de la estenosis aórtica leve-moderada frente a placebo, si bien la incidencia de episodios cardiovasculares isquémicos en el brazo de tratamiento activo fue significativamente menor, aunque esta era un objetivo secundario en este ensayo. No se ha confirmado en análisis posteriores el aumento de los casos de cáncer que mostró este trabajo tras más de 4 años de seguimiento. El estudio SHARP²³ pudo demostrar que la asociación ezetimiba y simvastatina reduce los episodios cardiovasculares en una población de alto riesgo como son los pacientes con enfermedad renal crónica, si bien de la variable principal combinada de estudio el beneficio se obtuvo a expensas de la revascularización coronaria percutánea y el infarto cerebral isquémico, sin diferencias en la muerte cardíaca y el infarto de miocardio no mortal. Como ensayo clínico pivotal de mayor transcendencia está el IMPROVE-IT, que en septiembre de 2014 espera terminar el seguimiento de los más de 18.000 pacientes seleccionados tras haber padecido un síndrome coronario agudo reciente y que fueron aleatorizados a recibir simvastatina en monoterapia o simvastatina más ezetimiba y cuya variable principal de estudio es la combinación de muerte cardiovascular, infarto no mortal, angina que requiera hospitalización, necesidad de revascularización coronaria quirúrgica e ictus no mortal. Los resultados de este estudio serán clave para conocer el futuro de esta asociación²⁴.

Estatina más resina

Los argumentos teóricos que soportan esta asociación son superponibles a la anterior de estatina más ezetimiba, ya que si bien los mecanismos intermedios son diferentes, la acción final de ezetimiba y resinas consiste en una disminución de la absorción intestinal de colesterol o el

producto de su catabolismo (la bilis), lo que otorga una acción sinérgica y complementaria a esta combinación. En ambos casos el hepatocito es inducido a expresar más receptores de LDL para compensar la disminución de la absorción del colesterol o de la recirculación enterohepática de sales biliares. La combinación con estatinas permite la acción coordinada, por tanto, en las 2 vías metabólicas del colesterol (síntesis e intestinal) y aporta un beneficio en términos de reducción de LDL que oscila entre el 10 y el 20% adicional al obtenido con estatinas en monoterapia. Es fundamentalmente en la tolerabilidad a estos preparados más que en la eficacia hipolipemiente con respecto a ezetimiba en donde reside la diferencia más apreciable en la práctica clínica. Como en el resto de asociaciones, no hay estudios de morbimortalidad con ninguna de las diversas combinaciones que pueden darse asociando estatinas y resinas.

Las resinas de intercambio aniónico son un grupo heterogéneo de fármacos, también llamados secuestradores o secuestrantes de ácidos biliares por su mecanismo de acción, entre los que se encuentran como más utilizados la resina colestiramina, el colestipol, el filicol y más recientemente el colesevelam, con algunas diferencias estructurales que lo hacen peculiar. Estos compuestos permanecen inalterados en el intestino sin ser absorbidos, y por tanto carecen de exposición sistémica. La baja adherencia al tratamiento con resinas (en monoterapia o asociadas a otros fármacos) es producto de su baja palatabilidad y efectos secundarios gastrointestinales como náuseas, flatulencia, dolor abdominal, estreñimiento o, más raramente, diarrea. Este problema de cumplimiento es menor con colesevelam, con menores tasas de efectos indeseables, además de que se administra en comprimidos en lugar de en forma de polvo soluble. Otro problema de las resinas es la interacción con otros fármacos de uso común, como los anticoagulantes orales, la levotiroxina, los anticonceptivos y los antidiabéticos orales o la ciclosporina. Se recomienda la toma de estos fármacos 4 h antes de la toma de resinas para evitar la interferencia con su absorción, lo que no siempre resulta fácil cuando pretendemos utilizar dosis plenas de resinas, en 2 o 3 tomas al día.

EL colesevelam ha mostrado un efecto positivo en el control glucémico de pacientes diabéticos por mecanismos no bien conocidos, pero que podrían tener relación con una disminución de la gluconeogénesis hepática mediada por el bloqueo del receptor farnesoides hepático y por vía «incretina» induciendo mayores niveles de GLP-1 circulante²⁵. Este efecto «dual» sobre el control metabólico de hidratos de carbono y colesterol hace del colesevelam una opción interesante en población diabética y prediabética, ya que podría ayudar en el control glucémico y en la consecución de los estrictos objetivos lipídicos que se recomiendan para esta entidad²⁶.

Estatina más fibrato

La dislipidemia mixta —término que suele agrupar a la hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia moderadas junto a niveles bajos de colesterol HDL y que se solapa con dislipidemia aterógena o dislipidemia diabética y que puede ser la expresión fenotípica de una hiperlipidemia familiar

combinada— eleva de forma incuestionable el riesgo cardiovascular.

En este escenario clínico la asociación de estatina y fibrato puede ser de utilidad al actuar sobre los 3 elementos característicos de esta forma de dislipidemia: la estatina reduciendo el colesterol LDL y moderadamente los triglicéridos y el fibrato disminuyendo los triglicéridos y elevando el colesterol HDL. En España disponemos de 3 fibratos comercializados: gemfibrocilo, fenofibrato y bezafibrato. El primero, que tiene evidencias de utilidad en monoterapia, no debe usarse en asociación con estatinas por riesgo de interacción y mayor tasa de efectos indeseables a nivel muscular que parecen deberse a que facilita la exposición sistémica de las estatinas. Es con fenofibrato y con ácido fenofibrato (no comercializado en España) con los que hay más datos de eficacia y de seguridad^{27,28}. Sin embargo el estudio de episodios más importante hasta la fecha de esta combinación, el ACCORD-Lipid, sobre una población de 5.518 pacientes con diabetes tipo 2 y un seguimiento promedio de 4,7 años, no mostró reducción en la tasa de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio o ictus no mortales al añadir fenofibrato frente a placebo al tratamiento con simvastatina²⁹, si bien en el análisis de subgrupos hubo una tendencia favorable en el grupo de pacientes diabéticos con el nivel de triglicéridos más elevado y el colesterol HDL más bajo, lo que representaba un 17% del total. Tras la publicación de este estudio no se recomienda de forma rutinaria el uso de esta combinación en la diabetes, pero sí podría ser útil en los diabéticos y otros pacientes con síndrome metabólico que, además, exhiban un fenotipo de dislipidemia aterógena.

Resina más ezetimiba

Esta combinación es de elección en pacientes con hipercolesterolemia e intolerancia a estatinas (según hemos definido anteriormente). Si bien una intolerancia completa a dosis bajas y/o alternas de cualquier estatina no es frecuente, en las unidades de lípidos no es algo excepcional y de hecho constituye un motivo de derivación a estas consultas. Los estudios de eficacia y tolerabilidad de esta asociación son escasos y con pequeño número de pacientes^{30,31}, y como en otras asociaciones hipolipemiantes, faltan evidencias sobre la disminución de episodios cardiovasculares.

Al tener ezetimiba una tolerabilidad parecida a placebo, el determinante de la continuidad de la combinación va a ser la tolerancia a la resina elegida. Quizá por este motivo hay más datos de la asociación de ezetimiba con colessevelam, probablemente el secuestrante de ácidos biliares mejor tolerado. En un estudio controlado con placebo con 86 pacientes con hipercolesterolemia primaria la adición de colessevelam supuso tras 6 semanas de tratamiento un descenso de las cifras de colesterol LDL del 32%, frente al 21% de reducción con ezetimiba sola³¹.

Estatina más ezetimiba y resina

Esta triple terapia se utiliza sobre todo en casos de hipercolesterolemia familiar en los que, partiendo generalmente de cifras basales de colesterol LDL muy elevadas, el objetivo terapéutico no se alcanza con tratamiento intensivo

con dosis máximas toleradas de estatinas más ezetimiba. Añadir en esta situación colessevelam es una opción segura que puede suponer en torno al 18% de descenso adicional de colesterol LDL³².

Estatina más omega 3

Esta opción de tratamiento combinado puede promover un descenso importante de colesterol no-HDL y triglicéridos junto a una moderada elevación de colesterol HDL al compararlo con simvastatina en monoterapia^{33,34}. Los ácidos grasos omega 3 de prescripción a dosis altas se toleran bien y no tienen interacciones farmacológicas de relevancia conocidas. En los pacientes con enfermedad coronaria los omega 3 pueden tener un efecto cardioprotector independiente de su acción sobre los lípidos, habiéndose postulado un papel como estabilizador de la membrana del cardiomiocito, aunque este hecho no se ha testado en terapia de combinación con estatinas.

Otras opciones de tratamiento combinado

La combinación de ácido nicotínico y estatinas para la hipercolesterolemia y con fibratos o ácidos grasos omega 3 para la dislipidemia mixta o la hipertrigliceridemia persistente ha sido utilizada hasta fecha reciente en base a pequeños ensayos, en general con reducido número de participantes. Aunque la opción de combinar ácido nicotínico con otros hipolipemiantes ha resultado atractiva para reducir el riesgo residual no cubierto con estatinas, recientes evidencias —como el estudio AIM-HIGH³⁵ y, sobre todo, los datos del HPS2-THRIVE³⁶— han cuestionado la eficacia y la seguridad de esta asociación, hasta el punto de llevar a la retirada de la presentación que teníamos en la Unión Europea de ácido nicotínico que asociaba laropirant como agente reductor del *flushing*. Al margen de fallar en mostrar una reducción de la morbimortalidad cardiovascular, la asociación de simvastatina y ácido nicotínico mostró una tendencia a la presentación de más efectos secundarios, en particular el ictus hemorrágico. En otros países podría aún plantearse la combinación de ácido nicotínico de liberación extendida con otros agentes hipolipemiantes, aunque no parece que esta combinación tenga mucho recorrido.

Por último, en un futuro a corto plazo dispondremos, aunque de forma restringida, de lomitapide, un inhibidor de la proteína microsómica transferidora de triglicéridos, y de mipomersen, un oligonucleótido anti-sentido, ambos para usar en combinación con estatinas inicialmente al menos solo en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota. Está bastante avanzada la fase III de alirocumab, primer miembro de la prometedora familia de anticuerpos monoclonales anti-PCSK9 que podría utilizarse en combinación con estatinas en pacientes de alto riesgo con hipercolesterolemia severa.

En definitiva, como conclusión de esta revisión, insistir en que aunque las estatinas son los fármacos de elección en la hipercolesterolemia, para los pacientes que no consiguen objetivos terapéuticos de colesterol LDL, no toleran las estatinas o bien tiene formas de dislipidemia compleja, la terapia hipolipemiente de combinación es una opción, sobre todo en el grupo de pacientes de alto o muy

alto riesgo. Se necesitan evidencias de reducción de episodios cardiovasculares para todas estas asociaciones de fármacos.

Bibliografía

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer Jr HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute. American College of Cardiology Foundation. American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
2. Reiner Z. Combined therapy in the treatment of dyslipidemia. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24:19-28.
3. Catapano AL, Reiner Z, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis*. 2011;217S:S1-44.
4. McKenney JM. Pharmacologic options for aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering: Benefits versus risks. *Am J Cardiol*. 2005;96:60E-6E.
5. Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG, Black DM, Stein EM, Corella D, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis*. 2001;158:183-93.
6. Thompson GR, O'Neill F, Seed M. Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied. *Eur Heart J*. 2002;23:200-6.
7. Civeira F, Gonzalvo C, Ferrando J. Prevención y monitorización de las principales reacciones adversas a las estatinas. *Clin Invest Arterioscl*. 2002;14 Supl 3:33-40.
8. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-42.
9. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate dose therapy: A meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-64.
10. Dormuth CR, Hemmelfarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Use of high potency statins and rates of admissions for acute kidney injury: Multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013;346:f880.
11. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high dosage statin therapy in hyperlipemic patients. The PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:403-14.
12. Backes JM, Gibson CA, Ruisinger JF, Moriarty PM. The high-dose rosuvastatin once weekly study (the HD-ROWS). *J Clin Lipidol*. 2012;6:362-7.
13. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy. A systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2231-7.
14. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: A pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012;223:251-71.
15. Rodríguez-Padial L, Ridocci F. Eficacia bioquímica y beneficio clínico de la doble inhibición con ezetimiba y simvastatina. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2012;218(A):2-7.
16. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA*. 2004;291:2821-7.
17. Tremblay AJ, Lamarche B, Lemelin V, Hoos L, Benjannet S, Seidah NG, et al. Atorvastatin increases intestinal expression of NPC1L1 in hyperlipidemic men. *J Lipid Res*. 2011;52:558-65.
18. Ziajka PE, Reis M, Kreul S, King H. Initial low-density lipoprotein response to statin therapy predicts subsequent low-density lipoprotein response to the addition of ezetimibe. *Am J Cardiol*. 2004;93:779-80.
19. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1431-43.
20. Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ. The ARBITER 6-HALTS (Arterial Biology for Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): Final results and the impact of medication adherence, dose and treatment duration. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2721-6.
21. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, Paolillo S, Cesarano P, Brevetti G, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:2006-20.
22. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers J, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343-56.
23. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377:2181-92.
24. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, Harrington RA, Peterson JL, Sisk CM, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008;156:826-32.
25. Bays HE, Goldberg RB, Truitt KE, Jones MR. Colesevelam hydrochloride therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: Glucose and lipid effects. *Arch Intern Med*. 2008;168:1975-83.
26. Handelsman Y. Role of bile acid sequestrants in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S244-50.
27. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (The SAFARI trial). *Am J Cardiol*. 2005;95:462-8.
28. Guo J, Meng F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H, et al. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 2012;110:1296-301.
29. The Accord Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
30. Xydakis AM, Guyton JR, Chiou P, Stein JL, Jones PH, Ballatyne CM. Effectiveness and tolerability of ezetimibe add-on therapy to a bile acid resin-based regimen for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2004;94:795-7.
31. Bays H, Rhyne J, Abby S, Lai YL, Jones M. Lipid-lowering effects of colesvelam HCl in combination with ezetimibe. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:2191-200.
32. Huijgen R, Abbink EJ, Bruckert E, Stalenhoef AF, Imholz BP, Durrington PN, et al. Colesevelam added to combination therapy with a statin and ezetimibe in patients with familial hypercholesterolemia: a 12 week, multicenter, randomized, double blind, controlled trial. *Clin Ther*. 2010;32:615-25.
33. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, Maki KC, Doyle RT, Shalwitz RA, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4g/d to simvastatin 40mg/d in

- hypertriglyceridemic patients: An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2007;29:1354–67.
34. Barter P, Ginsberg HN. Effectiveness of combined statin plus omega-3 fatty acid therapy for mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 2008;102:1040–5.
35. AIM-HIGH Investigators. The role of niacin in raising high-density lipoprotein cholesterol to reduce cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and optimally treated low-density lipoprotein cholesterol: Baseline characteristics of study participants. The Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/high triglycerides: Impact on Global Health outcomes (AIM-HIGH) trial. *Am Heart J.* 2011;161:538–43.
36. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: Trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J.* 2013;34:1279–91.