



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



Combinación fija pravastatina/fenofibrato: ¿qué puede aportar?

Ángel Díaz Rodríguez

Medicina Familiar y Comunitaria, Centro de Salud de Bembibre, León, España

PALABRAS CLAVE

Dislipemia mixta;
Fenofibrato;
Pravastatina;
Riesgo residual

Resumen

El tratamiento de los pacientes de alto riesgo cardiovascular con hiperlipemia mixta es difícil debido a múltiples alteraciones lipídicas cuantitativas y cualitativas. La prioridad es reducir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), y las estatinas son los fármacos de elección. Sin embargo, a pesar de los beneficios de las estatinas, el riesgo cardiovascular residual es muy alto en pacientes con dislipemia aterogénica. Para reducir ese riesgo es necesario controlar de forma adicional los niveles de colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad (no-HDL), disminuyendo los triglicéridos y aumentando el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). Para lograr estos objetivos, además de las modificaciones en el estilo de vida, se requiere con frecuencia el empleo de terapia combinada. Los fibratos son fármacos que se pueden utilizar en combinación con estatinas para disminuir este riesgo residual. El fenofibrato es bien tolerado en combinación con estatinas. La combinación fija de pravastatina/fenofibrato ha demostrado beneficios complementarios en el perfil lipídico aterogénico en general, es bien tolerada y está indicada en los pacientes de alto riesgo con hiperlipemia mixta que tengan controlado o estén cerca de su objetivo de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) con pravastatina 40 mg en monoterapia. El efecto beneficioso de la combinación sobre el cLDL es mínimo, observándose principalmente en el colesterol no-HDL, triglicéridos y cHDL. La combinación de pravastatina 40 mg/fenofibrato 160 mg puede aportar un gran beneficio clínico para los pacientes de alto riesgo con dislipemia mixta aterogénica, para pacientes con cLDL controlado o próximo a objetivos para disminuir su riesgo residual de origen lipídico, y es especialmente útil en diabéticos tipo 2, obesos, pacientes con síndrome metabólico o con hiperlipemia familiar combinada.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.
Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Fenofibrate;
Pravastatin;
Mixed dyslipidemia;
Residual risk

The fixed combination of pravastatin and fenofibrate: What can it provide?

Abstract

The treatment of patients with high cardiovascular risk and mixed hyperlipidemia is difficult due to multiple quantitative and qualitative lipid abnormalities. The priority is to reduce LDL-c levels, for which statins are the drug of choice. Despite the benefits of statins, the residual cardiovascular risk is very high in patients with atherogenic dyslipidemia. To reduce this risk, we also need to control non-HDL cholesterol levels,

Correo electrónico: med015917@yahoo.es

decreasing triglyceride levels and increasing HDL-c levels. To achieve these objectives and lifestyle changes, the use of combined therapy is often required. Fibrates are drugs that can be used in combination with statins to reduce this residual risk. Fenofibrate is well tolerated in combination with statins. The fixed combination of pravastatin/fenofibrate has been shown to have complementary benefits in the atherogenic lipid profile in general. The combination is well tolerated and is indicated in patients with high risk and mixed hyperlipidemia who have controlled or are close to their objectives for LDL-c levels, using 40-mg pravastatin in monotherapy. The beneficial effect of the combination on LDL-c levels is minimal and is primarily observed in non-HDL cholesterol, triglycerides and HDL-c. The combination of pravastatin 40 and fenofibrate 160 can provide a considerable clinical benefit to patients with high risk and mixed atherogenic dyslipidemia, to patients with LDL-c levels that are controlled or near the objectives for decreasing their residual risk of lipid origin and is especially useful for patients with type 2 diabetes, obesity and combined metabolic syndrome and familial hyperlipidemia.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.
All rights reserved.

Motivos para utilizar la combinación de estatinas y fenofibrato

La dislipemia aterogénica se caracteriza por una elevación de los triglicéridos y un descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), generalmente asociados a un fenotipo B de partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) que es especialmente aterogénico porque consiste en un predominio de las partículas LDL más pequeñas y densas, que son las de mayor potencial aterogénico¹.

Las concentraciones elevadas de triglicéridos y el descenso del cHDL se acompañan de un elevado riesgo cardiovascular en pacientes con valores bajos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), e incluso en aquellos pacientes ya tratados con estatinas y que han alcanzado el objetivo de cLDL (< 70 mg/dl); los que presentan hipertrigliceridemia o cHDL bajo tienen un riesgo superior al 40% al de quienes muestran niveles recomendados de triglicéridos y cHDL^{2,3}, por lo que se consideran factores determinantes del riesgo residual de origen lipídico, especialmente en pacientes con cLDL controlado o próximo a su control, con o sin tratamiento previo con estatinas^{4,5}.

El objetivo primario del tratamiento de las dislipemias sigue siendo el cLDL, para lo que se recomienda una estrategia planificada y orientada a la consecución de objetivos en función del riesgo cardiovascular y los niveles basales de cLDL presentes en cada paciente. El tratamiento de elección son las estatinas, en ocasiones asociadas a otros hipocolesterolemiantes, con el fin de alcanzar los objetivos terapéuticos adecuados⁶. Una vez logrado el objetivo de control del cLDL, persiste un riesgo cardiovascular residual inaceptablemente alto de sufrir un nuevo evento cardiovascular, que desde el punto de vista lipídico se atribuye a la dislipemia aterogénica⁷. Las guías también incluyen objetivos secundarios de tratamiento como el colesterol no-HDL, de forma que recomiendan la adición de un fibrato o ácidos grasos omega-3 sobre la base de las evidencias científicas de algunos trabajos con resultados clínicos favorables para el control de la dislipemia aterogénica y la disminución del riesgo residual^{5,8-10}.

Sin embargo, la reciente publicación del *American College of Cardiology* junto con la *American Heart Association* en el

tratamiento de la hipercolesterolemia¹¹ únicamente se centra en las estatinas para la prevención de las enfermedades cardiovasculares, y omite la consideración de otras terapias para el manejo del riesgo cardiovascular residual en pacientes de alto riesgo con dislipemia aterogénica, en un contexto donde la carga de la obesidad, la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico y la cardiopatía isquémica es cada vez mayor, para concienciar y mejorar el manejo clínico de la dislipemia aterogénica con la finalidad de reducir el riesgo cardiovascular residual; en este sentido, el *Residual Risk Reduction Initiative* (R3i)¹² ha emitido cuatro grandes recomendaciones generales:

- Se necesita educación sanitaria para mejorar la concienciación de la consideración de la dislipemia aterogénica como un factor clave del riesgo cardiovascular residual relacionado con los lípidos, especialmente en pacientes de alto riesgo con las condiciones de resistencia a la insulina.
- El colesterol no-HDL es el objetivo preferido para la toma de decisiones terapéuticas relacionadas con la dislipemia aterogénica.
- La adición de un fibrato, ácidos grasos omega-3 o ezetimiba al tratamiento con estatinas es el enfoque para reducir el colesterol no-HDL. Los análisis *post hoc* indican que la adición de un fibrato puede reducir el riesgo cardiovascular residual hasta en un tercio de los pacientes de alto riesgo con dislipemia aterogénica tratados con estatinas.
- Todavía se precisan otros enfoques basados en las nuevas evidencias científicas disponibles.

Muchos pacientes con diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, obesos, con hiperlipemia familiar combinada y pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y con hiperlipemia mixta tienen mayor riesgo cardiovascular y no pueden alcanzar los objetivos recomendados de cLDL y colesterol no-HDL en monoterapia con estatinas. Un enfoque terapéutico adecuado sobre los distintos componentes de la dislipemia aterogénica, en particular del déficit de cHDL y del exceso de triglicéridos, puede tener un efecto positivo sobre el riesgo residual vascular de origen lipídico que per-

siste después de normalizar las concentraciones de cLDL con estatinas.

Fenofibrato

Los fibratos reducen en gran medida los eventos cardiovasculares mayores, fundamentalmente por la prevención de eventos coronarios, y desempeñan un papel muy relevante en las personas de alto riesgo cardiovascular, especialmente en las que tienen una dislipemia aterogénica^{13,14} y resistencia a la insulina¹⁵.

El principal efecto de los fibratos es una reducción de los triglicéridos en torno al 20-50% y un incremento del cHDL de aproximadamente el 10-35%, de acuerdo con las cifras basales de las fracciones lipídicas, el tipo de dislipemia y el fármaco empleado.

Los fibratos, en monoterapia, se acompañan de un aumento de riesgo de miopatía, en comparación con las estatinas¹⁶, aunque el riesgo absoluto es bajo. Los fibratos son una clase importante de fármacos que se pueden utilizar en combinación con las estatinas para abordar el riesgo residual. Sin embargo, la combinación de estatinas y fibratos ha estado limitada inicialmente por el aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis y por la ausencia de efecto beneficioso sobre la mortalidad a largo plazo en los ensayos clínicos^{13,17}. En la actualidad, está bien documentado que el riesgo muscular es atribuible principalmente al gemfibrozilo combinado con una estatina^{18,19}. Los datos de la *Food and Drug Administration* estadounidense señalan que la rabdomiólisis es 15 veces más frecuente con la combinación de gemfibrozilo y estatina que con la de fenofibrato y estatina²⁰. Los grandes estudios de intervención que asocian estatinas y fenofibrato han mostrado la seguridad de dicha asociación^{21,22}. Los diferentes subanálisis de los estudios *Event Lowering in Diabetes* (FIELD)²² y *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD)²¹ e importantes metaanálisis han demostrado de forma consistente que el fenofibrato es eficaz en la reducción de la incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes con una dislipemia aterogénica^{13,14,23}.

El fenofibrato ha demostrado reducir el riesgo de complicaciones macrovasculares y microvasculares en los pacientes con diabetes tipo 2²⁴. Ha logrado reducciones de los eventos cardiovasculares totales en la población general en un 11%, alcanzando el 27% en los subgrupos que presentan dislipemia aterogénica¹⁶.

La combinación de estatina con fenofibrato ha demostrado una eficacia considerable, con la reducción del 31% de accidentes cardiovasculares en el estudio ACCORD²¹ en pacientes con triglicéridos elevados y cHDL bajo. Este estudio informó también de algunos beneficios microvasculares en la microalbuminuria. Asimismo, logró disminuir la progresión de la retinopatía diabética en un 40%, independientemente de los niveles de cHDL y triglicéridos²⁵.

Los pacientes con hiperlipemia mixta y con alto riesgo de enfermedad coronaria que no pueden alcanzar los objetivos de control del cLDL y el colesterol no-HDL en la monoterapia con estatinas, son candidatos a terapia combinada con fenofibrato. Aunque esta combinación de estatinas y fenofibra-

to suele ser bien tolerada, según las evidencias disponibles, en este grupo de pacientes se ha estudiado y recomendado la pravastatina por su perfil de eficacia y seguridad.

Pravastatina

La pravastatina 40 mg se ha validado en los estudios clínicos de resultados positivos que utilizan esta dosis con una fuerte base de evidencia científica en la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares y la mortalidad general²⁶⁻²⁹. La pravastatina es una estatina hidrófila que no se metaboliza por la vía del citocromo P450, por lo que tiene escasas interacciones medicamentosas. Se excreta principalmente por las heces (70%) y la orina (20%). Como resultado de esta doble ruta de eliminación, es poco probable que se altere el aclaramiento de la pravastatina por vía renal en pacientes con insuficiencia renal.

En una estimación a partir de ensayos aleatorizados controlados con placebo, la reducción media absoluta observada en el cLDL con pravastatina 40 mg fue de 1,38 mmol/l (intervalo de confianza del 95%, 1,31-1,46)³⁰, con reducciones porcentuales entre el 31-35%. Además, la pravastatina produce reducciones consistentes en el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol no-HDL y la apolipoproteína B, mientras que aumenta ligeramente el cHDL y la apolipoproteína AI. Este efecto sobre el metabolismo del cHDL puede estar vinculado a una interacción entre las estatinas y los PPAR- α ³¹.

Combinación fija de pravastatina 40 mg y fenofibrato 160 mg

Recientemente se ha señalado que la combinación fija de fenofibrato 160 mg y pravastatina 40 mg/día es una alternativa ideal para tratar la dislipemia aterogénica en general³².

Esta combinación proporciona mecanismos de acción complementarios sobre el metabolismo de los lípidos³³; así, por un lado la pravastatina es un inhibidor de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa, mientras que el fenofibrato activa el factor de transcripción nuclear PPAR- α . La pravastatina es más eficaz que el fenofibrato en la reducción del cLDL, la apolipoproteína B y el colesterol total, mientras que el fenofibrato es más potente que la pravastatina en la disminución de triglicéridos y el aumento de los niveles de cHDL y apolipoproteína AI. Por otra parte, los fibratos y las estatinas en combinación también han demostrado ejercer activación sinérgica de los receptores de PPAR- α ³¹. Por tanto, la terapia de combinación generalmente mejora los niveles de lípidos en mayor medida que la monoterapia con cualquiera de los agentes en pacientes con hiperlipemia mixta y/o diabetes tipo 2.

Las propiedades farmacocinéticas de la combinación fija de pravastatina 40 mg y fenofibrato 160 mg no son completamente idénticas a la coadministración de las monoterapias existentes cuando se toma con una comida rica en grasas o en ayunas. La biodisponibilidad del ácido fenofibrato es más baja y la biodisponibilidad de la pravastatina es mayor después de una dosis fija en ayunas que después de la alimentación. Por ello, se recomienda tomar la combinación fija con los alimentos porque aumenta la biodisponibi-

lidad del fenofibrato sin reducir la eficacia hipolipemiente de la pravastatina. Debido a que el efecto de la pravastatina sobre los parámetros lipídicos fue ligeramente más pronunciada por la noche que por la mañana, se recomienda tomar la combinación fija por la noche.

La eficacia y seguridad de la combinación fija de pravastatina 40 mg y fenofibrato 160 mg se ha evaluado en cuatro ensayos doble ciego y un estudio de etiqueta abierta en pacientes con hiperlipemia mixta no controlada con estatinas en monoterapia con objetivos de superioridad, para demostrar que la combinación fija de pravastatina 40 mg y fenofibrato 160 mg se asoció con un mejor control de los lípidos que la monoterapia con dos estatinas de referencia, ya sea pravastatina 40 mg o simvastatina 20 mg. En total se han incluido 1.637 pacientes de alto o muy alto riesgo con dislipemia mixta.

El estudio se diseñó para evaluar la eficacia y seguridad de fenofibrato 160 mg y pravastatina 40 mg en terapia de combinación de dosis fija en pacientes de alto riesgo que no habían alcanzado su objetivo de cLDL con pravastatina 40 mg. El tratamiento combinado produjo disminuciones significativamente mayores complementarias en el colesterol no-HDL (punto final primario) que la monoterapia con pravastatina (-14,1 frente a -6,1%; $p = 0,002$). También se observaron mejoras significativamente mayores en el cLDL (-11,7 frente a -5,9%; $p = 0,019$), cHDL (6,5 frente a 2,3%; $p = 0,009$), triglicéridos (-22,6 frente a -2%; $p = 0,006$) y la apolipoproteína B (-12,6 frente a -3,8%; $p < 0,0001$). El tratamiento combinado logró alcanzar los objetivos de cLDL < 100 mg/dl y colesterol no-HDL < 130 mg/dl de forma significativa ($p < 0,01$) en comparación con la monoterapia con pravastatina. La terapia de combinación fue, por lo general, bien tolerada, con incidencias de eventos adversos clínicos y de laboratorio similares entre los dos grupos. En conclusión, el fenofibrato 160 mg y la pravastatina 40 mg en combinación de dosis fija mejoraron significativamente el perfil lipídico global aterogénico en pacientes de alto riesgo con hiperlipemia mixta no controlada por la pravastatina 40 mg en monoterapia³⁴.

En otro estudio doble ciego aleatorizado que comparó la combinación de la dosis fija fenofibrato 160 mg/pravastatina 40 mg con simvastatina 20 mg en monoterapia en adultos con diabetes tipo 2 e hiperlipemia mixta no controlada con simvastatina 20 mg, el fenofibrato 160 mg/pravastatina 40 mg se asoció con significativamente mayores cambios desde el inicio en la reducción del colesterol no-HDL, los triglicéridos y las concentraciones de cHDL en comparación con la simvastatina 20 mg³⁵.

Esta combinación fija fue bien tolerada y produjo beneficios complementarios en el perfil lipídico global en otros estudios realizados en pacientes con dislipemia mixta no controlada con pravastatina 40 mg/día³⁶. El perfil de seguridad a largo plazo de la combinación fija de fenofibrato 160 mg/pravastatina 40 mg se ha confirmado en diferentes metaanálisis, con una baja frecuencia de acontecimientos adversos de interés³⁷.

La combinación fija de fenofibrato 160 mg/pravastatina 40 mg se debe indicar a los pacientes de alto riesgo con hiperlipemia mixta cuyo cLDL esté controlado o próximo a los objetivos de control con pravastatina 40 mg en monoterapia. Esta limitación de uso es lógica, ya que el efecto com-

plementario de la combinación fija de fenofibrato 160 mg/pravastatina 40 mg sobre los niveles de cLDL es mínimo. El efecto beneficioso de esta combinación se observa principalmente en la reducción de los niveles de colesterol no-HDL, triglicéridos y en el aumento del cHDL. Es posible que se beneficien de esta combinación los subgrupos de pacientes con dislipemia aterogénica como los diabéticos tipo 2, síndrome metabólico, obesos, hiperlipemia familiar combinada, pacientes con enfermedad cardiovascular establecida y otros subgrupos (nefropatías, ancianos, etc.) para disminuir su riesgo residual de origen lipídico.

Conflicto de intereses

El autor ha colaborado con Abbott en el desarrollo de este monográfico.

Bibliografía

1. Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet J, Pintó-Sala X. Riesgo residual de origen lipídico. Estrategias para el tratamiento del riesgo residual por dislipemia aterogénica. Sociedad Española de Arteriosclerosis y Organización Nacional de R3i (Residual Risk Reduction initiative). *Clin Invest Arterioscl*. 2011;23:230-9.
2. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:724-30.
3. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
4. Assmann G, Schulte H, Seedorf U. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32 Suppl 2:S11-6.
5. Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, Harshfield BJ, Kwiat C, Sacks FM. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol*. 2010;106:757-63.
6. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, 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 (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
7. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:12258.
8. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencu P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345-61.
9. Millán Núñez-Cortés J, Díaz Rodríguez A, Blasco M, Pérez Escanilla F. Guía clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de la dislipemia aterogénica en Atención Primaria. 2013. Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEGM). 2013.

10. Díaz Rodríguez A, Serrano Cumplido A. Mini guía práctica Semergen Dislipemias. Barcelona: Euromedice, Ediciones Médicas; 2013.
11. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Lloyd-Jones DM, Blum CB, et al. 2013 ACC/AHA Guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013. [Epub ahead of print].
12. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarencio P, Assmann G, et al; Residual Risk Reduction Initiative (R3i). Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:26.
13. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875-84.
14. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:492-8.
15. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;13:125.
16. Gaist D, Rodríguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiology*. 2001;12:565-9.
17. Saha SA, Arora RR. Hyperlipidaemia and cardiovascular disease: do fibrates have a role? *Curr Opin Lipidol*. 2011;22:270-6.
18. Jacobson TA. Myopathy with statin-fibrate combination therapy: clinical considerations. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:507-18.
19. Corsini A, Bellosta S, Davidson MH. Pharmacokinetic interactions between statins and fibrates. *Am J Cardiol*. 2005; 96:44K-9K.
20. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*. 2005;95:120-2.
21. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
22. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61. Erratum in: *Lancet*. 2006;368:1415 y *Lancet*. 2006;368:1420.
23. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:692-4.
24. Hermans MP. Non-invited review: prevention of microvascular diabetic complications by fenofibrate: lessons from FIELD and ACCORD. *Diab Vasc Dis Res*. 2011;8:180-9.
25. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233-44.
26. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, 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;333:1301-7.
27. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9.
28. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart-disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-57.
29. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al; PROSPER Study Group. 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;360:1623-30.
30. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2003;326:1423-7.
31. Paumelle R, Staels B. Cross-talk between statins and PPARalpha in cardiovascular diseases: clinical evidence and basic mechanisms. *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18:73-8.
32. Farnier M. Pravastatin and fenofibrate in combination (Pravafenix®) for the treatment of high-risk patients with mixed hyperlipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10:565-75. Erratum in: *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:253-4.
33. Farnier M. Combination therapy with an HMG-CoA reductase inhibitor and a fibric acid derivative: a critical review of potential benefits and drawbacks. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003;3:169-78.
34. Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. *Am J Cardiol*. 2010;106:787-92.
35. Farnier M, Steinmetz A, Retterstøl K, Császár A. Fixed-dose combination fenofibrate/pravastatin 160/40 mg versus simvastatin 20 mg monotherapy in adults with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia uncontrolled with simvastatin 20 mg: a double-blind, randomized comparative study. *Clin Ther*. 2011;33:1-12.
36. Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Long-term safety and efficacy of fenofibrate/pravastatin combination therapy in high risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin monotherapy. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:2165-73.
37. Farnier M, Marcereuil D, De Niet S, Ducobu J, Steinmetz A, Retterstøl K, et al. Safety of a fixed-dose combination of fenofibrate/pravastatin 160 mg/40 mg in patients with mixed hyperlipidaemia: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Clin Drug Investig*. 2012;32:281-91.