



ARTÍCULO ESPECIAL

Opciones terapéuticas farmacológicas de la dislipemia

Therapeutic drug option for dyslipaemia

Antonio Maiques Galan^{a,*} y Carlos Brotons Cuixart^b

^aMedicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud de Manises, Valencia, España

^bCAP Sardenya, Servei Català de la Salut, Barcelona, España

Disponible en Internet el 4 de junio de 2009

La opción terapéutica más evaluada para modificar el perfil lipídico consiste en la reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) mediante la utilización de estatinas en las dosis estándares¹. Otra opción terapéutica es potenciar la reducción del cLDL conseguida con las dosis estándares de estatinas mediante el empleo de dosis altas o asociando fármacos que interfieran con la absorción intestinal del colesterol (resinas o ezetimiba).

También se puede actuar sobre los otros componentes del perfil lipídico distintos del cLDL. Entre estas actuaciones, el aumento del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) tiene pruebas científicas que relacionan su elevación farmacológica con la reducción de la enfermedad cardiovascular². Debido a que el efecto de las estatinas sobre el cHDL es modesto, para poner en práctica esta estrategia se requiere la asociación de otros fármacos, como pueden ser los fibratos o la niacina (fármaco actualmente no disponible en España).

De cada una de estas opciones se presenta el enunciado que justifica la opción terapéutica, se analizan los fármacos utilizados, los argumentos a favor de su uso y los argumentos en contra o las limitaciones que presentan. Finalmente, se comentan las recomendaciones de las guías clínicas y se propone una estrategia terapéutica de tratamiento de la dislipemia.

Reducir el cLDL

Enunciado

La reducción del cLDL determina el beneficio cardiovascular del tratamiento con estatinas.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amaiquesg@meditex.es (A. Maiques Galan).

Fármacos

Los fármacos utilizados en esta opción terapéutica son las estatinas en monoterapia en las dosis estándares, es decir, las utilizadas en la mayoría de los ensayos clínicos que comparan las estatinas frente a placebo (pravastatina [40 mg/día], lovastatina [20–40 mg/día], simvastatina [20–40 mg/día], fluvastatina [80 mg/día] y atorvastatina [10 mg/día]). En estas dosis se consigue una reducción del cLDL en torno a 1 mmol/l (39 mg/dl)¹.

Argumentos a favor

Los argumentos de la utilización de estatinas en dosis estándares son más abundantes y de mejor calidad que los argumentos disponibles para cualquier otra opción. Se pueden resumir en el metaanálisis de Baigent et al, que concluye que el descenso de 1 mmol/l de cLDL (39 mg/dl) con las estatinas reduce la incidencia de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, mortalidad cardiovascular y mortalidad total (tabla 1)¹.

Argumentos en contra

En general, las estatinas son fármacos bien tolerados con un perfil de tolerabilidad y de seguridad muy bueno y ampliamente utilizadas. Sin embargo, presentan 2 efectos adversos relevantes que obligan a una vigilancia del paciente. Éstos son la hepatopatía, que generalmente se manifiesta como hipertransaminemia, y la miopatía (su consecuencia más grave es la rhabdomiolisis); ambos son más frecuentes con dosis más altas de estatinas^{3,4}.

Tabla 1 Riesgo relativo de los ensayos clínicos que comparan estatinas en dosis estándares frente a placebo y por 1 mmol/l de descenso del cLDL¹

Estatinas frente a placebo	RR	IC
Enfermedad coronaria mayor	0,77	0,74–0,80
Ictus	0,83	0,78–0,88
Mortalidad cardiovascular	0,83	0,79–0,87
Mortalidad total	0,88	0,84–0,91

IC: intervalo de confianza al 95%; RR: riesgo relativo.

Las estatinas reducen la enfermedad cerebrovascular a expensas de reducir los ictus isquémicos, pero no han demostrado un descenso de los ictus hemorrágicos¹. Además, en pacientes con enfermedad cerebrovascular previa se ha demostrado que un tratamiento con altas dosis de estatinas produce un descenso de la enfermedad cerebrovascular globalmente considerado (riesgo relativo [RR] de 0,84; IC del 95%: de 0,71 a 0,99⁵), pero con aumento de los ictus hemorrágicos (RR de 1,73; IC del 95%: de 1,19 a 2,50)⁶.

Reducir más el cLDL

Enunciado

Una reducción más acusada del cLDL consigue reducciones mayores de la enfermedad cardiovascular.

Fármacos

Los fármacos utilizados para reducir más el cLDL son las estatinas en dosis máximas, fundamentalmente la atorvastatina (80 mg/día), que consigue reducciones del cLDL de un 50 a un 55%⁷. La ezetimiba cuando se añade a la estatina desciende adicionalmente el cLDL un 25%⁸ y las resinas hasta un 20% (variable en función de la dosis)^{9,10}. La niacina disminuye el cLDL en torno a un 20%, si bien al aumentar simultáneamente el cHDL se expone la estrategia de disminuir el cLDL y de aumentar simultáneamente el cHDL.

Argumentos a favor

Los argumentos a favor de una reducción mayor del cLDL que la conseguida con las dosis estándares de estatinas son, en general, de 2 tipos:

1) La existencia de una relación lineal entre la reducción del cLDL y el descenso de la enfermedad coronaria. El metaanálisis de Baigent et al¹ ha demostrado que la posibilidad más factible de relación entre la reducción del cLDL y la reducción de la enfermedad cardiovascular es la relación lineal. Esto significa que la reducción del riesgo es directamente proporcional a la reducción del cLDL, lo que establece que un descenso de 1 mmol/l (39 mg/dl) determina una reducción del riesgo cardiovascular de un 21%. Si se cumple esta relación lineal, los

mayores descensos del cLDL conseguidos con dosis máximas de estatinas obtendrían mayores beneficios que con dosis estándares. Aún no se ha establecido el umbral de LDL sobre el que una reducción mayor no obtenga beneficios.

2) La reducción de la enfermedad cardiovascular con dosis altas de estatinas. Se han realizado varios ensayos clínicos en pacientes con cardiopatía isquémica crónica o después de un síndrome coronario agudo para comparar un tratamiento más intensivo con dosis altas de estatinas (simvastatina [80 mg/día] o atorvastatina [80 mg/día], más frecuentemente) con otro tratamiento con dosis estándares. El metaanálisis de estos estudios ha concluido que el tratamiento intensivo reduce las LDL una media de 0,72 mmol/l (28 mg/dl) con respecto al tratamiento con dosis estándares de estatinas, y consiguió beneficios significativos en la reducción de la enfermedad coronaria mayor e ictus, sin afectar a la mortalidad total (tabla 2)¹¹.

Recientemente, el estudio Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) evaluó la administración de simvastatina (40 mg/día) junto con ezetimiba frente a placebo en pacientes con estenosis aórtica. En este estudio se observó una reducción de la enfermedad cardiovascular isquémica (RR de 0,78; IC del 95%: de 0,63 a 0,97), sobre todo a expensas del descenso del número de intervenciones de revascularización, y sin afectar a la enfermedad cardiovascular en general, incluido el reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica¹².

Argumentos en contra

El aumento de los efectos adversos de los medicamentos supone el argumento principal en contra de esta opción terapéutica, ya que puede contrarrestar en parte los beneficios. Así, la miopatía con o sin rhabdmiolisis y la elevación de las aminotransferasas son más frecuentes con dosis altas de estatinas^{3,4} que con dosis estándares y la ezetimiba aumenta la frecuencia de hipertransaminemia¹³. Además, todavía se desconoce la seguridad a largo plazo de alcanzar unas cifras de cLDL tan bajas.

Por otro lado, el tratamiento intensivo con estatinas parte de una concentración de cLDL más baja que el tratamiento con dosis estándar. Esto ocasiona que a medida que el cLDL está más bajo, los mg que se pueden reducir del LDL son menores y, de acuerdo con la relación lineal entre la

Tabla 2 Odds ratio de los ensayos con estatinas en dosis altas frente a dosis estándares¹¹

Estatinas en dosis altas frente a dosis estándares	OR	IC
Enfermedad coronaria mayor ^a	0,83	0,77–0,91
Ictus	0,82	0,71–0,95
Mortalidad total	0,87	0,74–1,03

IC: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio.

^aInfarto de miocardio mortal o no.

reducción del cLDL y la reducción de riesgo del metaanálisis de Baigent et al¹, menor será el porcentaje de descenso de la enfermedad cardiovascular.

Recientemente, el estudio SEAS, comentado en los argumentos a favor, también plantea algunos interrogantes de la estrategia de tratamiento combinado de estatinas con ezetimiba. Así, en este estudio se observó un aumento del cáncer en el grupo tratado con simvastatina y ezetimiba (105 frente a 70; $p = 0,01$), aunque en una revisión de los ensayos clínicos realizados o actualmente en marcha con ezetimiba no se observó este aumento de casos de cáncer (216 frente a 254 en el grupo control; $p = 0,08$)¹⁴. La publicación final de los ensayos clínicos de ezetimiba ayudará a clarificar mejor estos hallazgos.

Reducir el cLDL y aumentar el cHDL

Enunciado

El aumento del cHDL tiene un efecto aditivo beneficioso al descenso del cLDL en la reducción de la enfermedad cardiovascular.

Fármacos

Esta estrategia requiere la utilización de un tratamiento combinado basado en la asociación de una estatina a la niacina (o ácido nicotínico) o a los fibratos. La utilización de niacina o de fibratos en monoterapia no está considerada como la primera opción terapéutica para el tratamiento de la dislipemia debido a que los resultados en cuanto a la reducción de la morbimortalidad cardiovascular son inferiores a los de las estatinas. Aunque las estatinas también aumentan el cHDL, lo hacen en un escaso porcentaje (entre un 3 y un 9%)¹⁵.

La formulación que se utiliza actualmente es la niacina de liberación extendida que tiene una velocidad de absorción intestinal intermedia entre la niacina de liberación rápida (descartada por mayor frecuencia de sofocos) y la niacina de liberación lenta (descartada por hepatotoxicidad)¹⁶. La niacina tiene un efecto global sobre los componentes del perfil lipídico: aumenta el cHDL y disminuye el cLDL, los triglicéridos y los quilomicrones. En pacientes tratados con estatinas, la niacina (2 g/día) desciende adicionalmente el cLDL en torno a un 20% y también aumenta el cHDL un 20% (tabla 3)¹⁷.

Los fibratos son los fármacos hipolipemiantes que más reducen los triglicéridos; también aumentan el cHDL y reducen en menor medida el cLDL. Entre los fibratos, el fenofibrato produce mayores reducciones del cLDL que del gemfibrozilo¹⁸ (tabla 4). El fenofibrato asociado a la atorvastatina en diabéticos consigue reducciones significativas frente a la atorvastatina sola del cLDL y frente a triglicéridos e incrementos del cHDL¹⁹.

Argumentos a favor

Estudios observacionales han demostrado que una reducción del 1% del cLDL consigue un 1% de descenso del riesgo cardiovascular, pero si a la vez se aumenta el cHDL, por cada aumento del 1% se añadiría un 1% de reducción del riesgo².

En un metaanálisis de ensayos clínicos realizados con combinaciones de fármacos hipolipemiantes que incluyen la niacina se obtuvieron reducciones de enfermedad cardiovascular del 66% con respecto al grupo placebo². Estas reducciones tan importantes del riesgo se relacionan con la reducción del cLDL y con el aumento simultáneo del cHDL². También hay ensayos clínicos en monoterapia con fibratos o niacina que han demostrado reducción del riesgo de enfermedad coronaria^{18,20}.

Otro argumento a favor de esta estrategia de tratamiento es que, incluso si se consiguen descensos agresivos del cLDL con tratamiento intensivo con estatinas, la incidencia de complicaciones cardiovasculares sigue siendo elevada en los pacientes de alto riesgo. Así, por ejemplo, en el ensayo clínico Treating to New Targets (TNT), el grupo tratado con 10 mg/día de atorvastatina tuvo una incidencia de complicaciones cardiovasculares del 33% en 5 años, mientras que en el grupo tratado con 80 mg/día de atorvastatina, la incidencia fue aún del 28%. Es decir, incluso cuando se redujo un 22% el riesgo en los pacientes tratados con atorvastatina en altas dosis, el riesgo cardiovascular permaneció muy elevado. En este mismo estudio, incluso en los pacientes en los que se descendió el cLDL por debajo de 70 mg/dl, aquéllos con cifras bajas de cHDL fueron los que más incidencia de complicaciones cardiovasculares tuvieron. Dada la existencia de este elevado riesgo cardiovascular residual en los pacientes tratados adecuadamente con estatinas, la estrategia de aumentar simultáneamente el cHDL puede ser una opción para reducir aún más el riesgo cardiovascular²¹.

Según las declaraciones de efectos adversos realizadas a la *Food and Drug Administration*, la niacina de liberación extendida presenta una frecuencia de efectos adversos

Tabla 3 Modificación del perfil lipídico (%) por la niacina de liberación extendida

	Colesterol total	cLDL	cHDL	Triglicéridos
En monoterapia				
Dosis de 1.000 mg/día	-4	-6	+17	-21
Dosis de 2.000 mg/día	-10	-14	+23	-29
Añadida a estatinas				
Dosis de 2.000 mg/día	-	-21	+20	-30

cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

graves, hepatotoxicidad y rabdomiolisis inferior al de los fibratos y semejante al de las estatinas más utilizadas. El uso combinado de la niacina de liberación extendida y las estatinas presenta una frecuencia de efectos adversos (efectos adversos graves, hepatotoxicidad y rabdomiolisis) semejante al que presentan los fármacos por separado²². Este argumento a favor, no excluye la realización de un estrecho seguimiento clínico y analítico para valorar la posible aparición de toxicidad hepática o muscular, sobre todo, cuando se asocia con estatinas.

Argumentos en contra

Actualmente, no se disponen de estudios con la asociación de estatinas a fibratos o a niacina y con un seguimiento prolongado que demuestre reducción del riesgo cardiovascular. La evaluación del tratamiento combinado frente a la estatina sola es el objetivo principal de los ensayos clínicos en curso y pendientes de publicación (tabla 5). Además, los estudios contemplados en el metaanálisis de la combinación de fármacos hipolipemiantes, ya comentado en el apartado de argumentos a favor, no tienen como objetivo principal la valoración de la reducción del riesgo cardiovascular y son de corta duración (entre 1 y 2,5 años)².

La mortalidad total o cardíaca no disminuye significativamente en los estudios realizados con fibratos o niacina en monoterapia²³, aunque la prolongación a los 15 años del estudio Coronary Drug Project (CDP) que comparó la niacina de liberación rápida frente a placebo en prevención

secundaria mostró un efecto beneficioso sobre la mortalidad total: un 11% más baja en el grupo tratado con niacina (el 52 frente al 58%; $p = 0,0004$)²⁴. Con los fibratos, se ha observado un aumento de la mortalidad por causas no cardiovasculares²³, pero esto ocurrió cuando se incluyeron estudios con clofibrato²⁵.

Los fibratos pueden causar, como las estatinas, rabdomiolisis cuando se administran en monoterapia, lo que aumenta el riesgo cuando se asocian los 2 fármacos. La utilización de ácido nicotínico ha sido muy limitada debido a la elevada incidencia de episodios de sofocos (enrojecimiento de la piel, en especial de la cara y del torso, con sensación de calor). La incidencia y la gravedad de este efecto adverso, leve pero incómodo, puede disminuir de diversas maneras: al utilizar formas farmacéuticas que enlentecen la liberación (niacina de liberación extendida), al aumentar la dosis progresivamente, al administrar aspirina u otros antiinflamatorios no esteroideos 30 min antes de tomar la niacina, al tomar el fármaco al acostarse o con las comidas o, finalmente, al combinar la niacina con antagonistas de los receptores de la prostaglandina D2 (laropiprant).

Por último, dentro de esta estrategia terapéutica se encontraba el torcetrapib, un fármaco inhibidor de la CETP (*cholesterol ester transfer protein* 'proteína transferidora de ésteres del colesterol'). Este fármaco producía un aumento muy importante del cHDL, pero fracasó en demostrar un efecto preventivo de la enfermedad cardiovascular. Es más, en los pacientes tratados con torcetrapib asociado a atorvastatina se observó un aumento de la enfermedad, de la mortalidad cardiovascular y de la mortalidad total en comparación con el tratamiento con atorvastatina en monoterapia. Esta paradoja se ha explicado por algunos efectos propios de este fármaco, como el aumento de la actividad mineralcorticoide (con aumento de la aldosterona y de la presión arterial) o la inmunodepresión²⁶⁻²⁸. Otros fármacos de este grupo, actualmente en fase de investigación clínica, no aumentan la presión arterial, por lo que la vía de investigación de la inhibición de la CETP aún no está cerrada²⁹.

Estrategias terapéuticas en las guías clínicas

El cLDL es la diana terapéutica principal en todas las guías clínicas y se recomiendan diferentes objetivos de control en

Tabla 4 Modificación del perfil lipídico por los fibratos (%)¹⁸

	Colesterol total	cLDL	cHDL	Triglicéridos
Fenofibrato	-13,3	-10,5	+10,2	-40,1
Gemfibrozilo	-8,8	-1,2	+10,7	-47,9
Total fibratos ^a	-10,8	-7,8	+10,0	-36,3

cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad.

^aBezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, fenofibrato y gemfibrozilo.

Tabla 5 Ensayos clínicos en marcha con combinaciones que reducen el cLDL y aumentan el cHDL

Estudio	Control	Intervención	Muestra	Pacientes
ACCORD	Estatina	Estatina + fenofibrato	5.900	Con diabetes de tipo 2
AIM-HIG	Simvastatina	Simvastatina + niacina de liberación extendida	3.300	Alto riesgo, con enfermedad cardiovascular, HDL bajo y triglicéridos elevados
HPS2-THRIVE	Simvastatina	Simvastatina + niacina de liberación extendida/laropiprant ^a	20.000	Enfermedad coronaria o equivalente y diabéticos con aterosclerosis

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; AIM-HIG: Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HPS2-THRIVE: Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events 2.

^aLaropiprant: antagonista del receptor de la prostaglandina D2 que reduce el enrojecimiento facial debido a la niacina.

función del riesgo cardiovascular^{30,31}. En general, en pacientes de riesgo cardiovascular alto se aconseja un cLDL inferior a 100 mg/dl e, incluso, inferior a 70³⁰ u 80³¹ mg/dl si fuera factible.

Ninguna de las 2 guías^{30,31} establece una cifra determinada de cHDL como objetivo terapéutico, pero sí se consideran los cHDL en la tabla recomendada para calcular el riesgo coronario y también como uno de los criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico (inferior a 40 mg/dl en varones e inferior a 50 mg/dl en mujeres).

El Adult Treatment Panel III (ATP III)³⁰ establece 3 prioridades en el control del perfil lipídico: primero, el control del cLDL, posteriormente alcanzar los objetivos de colesterol no HDL (colesterol total – cHDL) y, finalmente, si sigue el cHDL bajo (establecido como HDL inferior a 40 mg/dl), utilizar medidas para incrementarlo. Es decir, la importancia directa del cHDL en las decisiones de tratamiento se marca cuando se han controlado los otros parámetros del perfil lipídico.

Las sociedades europeas admiten que aún no hay suficientes pruebas para establecer un determinado objetivo terapéutico del cHDL, pese a que hay una relación fuerte entre el cHDL y la enfermedad cardiovascular. Además, comentan la posibilidad del tratamiento combinado con diferentes fármacos hipolipemiantes, sin especificar más³¹.

También la American Diabetes Association (ADA) considera el LDL como el objetivo primario, pero, a diferencia de las anteriores, sí establece unos objetivos deseables de triglicéridos (inferior a 150 mg/dl) y de HDL (superior a 40 mg/dl en varones y superior a 50 mg/dl en mujeres). Además, se podría considerar el tratamiento combinado para conseguir los objetivos terapéuticos, aunque no hay estudios que hayan evaluado los resultados de morbilidad cardiovascular o de seguridad³².

Conclusiones

La opción de tratamiento hipolipemiente que ocuparía el primer lugar sería la utilización de dosis estándares de estatinas para reducir el cLDL. Excepto en casos con dislipemias familiares o cLDL muy elevado, este escalón sería suficiente en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

En pacientes con enfermedad cardiovascular, sobre todo con cardiopatía isquémica y más específicamente en pacientes con síndrome coronario agudo, se puede reducir aún más el cLDL con estatinas en altas dosis. Este tratamiento ocuparía el segundo escalón en la estrategia terapéutica de la dislipemia. Alternativamente, está la posibilidad de asociar ezetimiba a las estatinas, aunque esta opción esta pendiente de evaluar su eficacia en la reducción de la enfermedad cardiovascular.

Hasta ahora, los 2 escalones descritos hacen referencia a la reducción del cLDL. Sin embargo, al utilizar la combinación de estatinas con fibratos o niacina, se abre otra posibilidad: actuar simultáneamente reduciendo el cLDL y aumentando el cHDL. Las mejores pruebas de las que se dispone actualmente sobre esta opción derivan de estudios de regresión de la placa de ateroma que han encontrado una reducción importante del riesgo cardiovascular en

combinaciones que incluyen a la niacina. Esta alternativa terapéutica actualmente está en fase de desarrollo para evaluar su eficacia en pacientes con enfermedad cardiovascular, pacientes diabéticos y pacientes con cHDL bajo.

Bibliografía

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78.
2. Brown BG, Stukovsky KH, Zhao XQ. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combinations: A meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17:631–6.
3. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: A systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97:52C–60C.
4. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006; 97:89C–94C.
5. Amarencu P, Bogouslavsky J, Callahan III A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355: 549–59.
6. Vergouwen MD, De Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke*. 2008;39: 497–502.
7. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326:1423.
8. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quito K, Melino M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90:1084–91.
9. Safeer RS, Lacivita CL. Choosing drug therapy for patients with hyperlipidemia. *Am Fam Physician*. 2000;61:3371–82.
10. Bays HE, Goldberg RB. The ‘forgotten’ bile acid sequestrants: Is now a good time to remember?. *Am J Ther*. 2007;14:567–80.
11. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: A meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*. 2008;178:576–84.
12. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343–56.
13. Feldman T, Davidson M, Shah A, Maccubbin D, Meehan A, Zakson M, et al. Comparison of the lipid-modifying efficacy and safety profiles of ezetimibe coadministered with simvastatin in older versus younger patients with primary hypercholesterolemia: A post hoc analysis of subpopulations from three pooled clinical trials. *Clin Ther*. 2006;28:849–59.
14. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med*. 2008;359:1357–66.
15. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol*. 1998;81:582–7.
16. Alsheikh-Ali AA, Karas RH. The safety of niacin in the US Food and Drug Administration adverse event reporting database. *Am J Cardiol*. 2008;101:9B–13B.
17. Karas RH, Kashyap ML, Knopp RH, Keller LH, Bajorunas DR, Davidson MH. Long-term safety and efficacy of a combination of

- niacin extended release and simvastatin in patients with dyslipidemia: The OCEANS study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008; 8:69–81.
18. Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:185–97.
 19. Athyros VG, Papageorgiou AA, Athyrou VV, Demetriadis DS, Kontopoulos AG. Atorvastatin and micronized fenofibrate alone and in combination in type 2 diabetes with combined hyperlipidemia. *Diabetes Care*. 2002;25:1198–202.
 20. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*. 1975; 231:360–81.
 21. Polonsky TS, Davidson MH. Reducing the residual risk of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy with combination therapy. *Am J Cardiol*. 2008;101:27B–35B.
 22. Alsheikh-Ali AA, Kuvin JT, Karas RH. The safety of niacin in the US Food and Drug Administration adverse event reporting database. *Am J Cardiol*. 2008;101:9B–13B.
 23. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: A systematic review. *Arch Intern Med*. 2005;165:725–30.
 24. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: Long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1245–55.
 25. Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, Arora RR. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease—a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J*. 2007;154:943–53.
 26. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357:2109–22.
 27. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1304–16.
 28. Rader DJ. Illuminating HDL—is it still a viable therapeutic target?. *N Engl J Med*. 2007;357:2180–3.
 29. Krishna R, Anderson MS, Bergman AJ, Jin B, Fallon M, Cote J, et al. Effect of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor, anacetrapib, on lipoproteins in patients with dyslipidaemia and on 24-h ambulatory blood pressure in healthy individuals: Two double-blind, randomised placebo-controlled phase I studies. *Lancet*. 2007;370:1907–14.
 30. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III). *JAMA*. 2001;285:2486–97.
 31. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:2375–414.
 32. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes—2008. *Diabetes Care*. 2008;31:512–54.