



ORIGINAL

Los fibratos en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular (infarto e ictus). Resultados de una revisión sistemática y metaanálisis de la colaboración Cochrane



Jesus Millan*, Xavier Pintó, Angel Brea, Mariano Blasco, Antonio Hernández-Mijares, Juan Ascaso, Angel Diaz, Teresa Mantilla y Juan Pedro-Botet

Grupo de trabajo de Dislipemia Aterogénica, Sociedad Española de Arteriosclerosis

Recibido el 15 de noviembre de 2017; aceptado el 16 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Prevención secundaria;
Fibratos;
Revisión

Resumen Los fibratos son un grupo de fármacos que se caracterizan principalmente por reducir los triglicéridos, elevar las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y reducir la fracción de partículas de LDL pequeñas y densas. Se ha publicado recientemente los resultados de un estudio de la Colaboración Cochrane sobre su eficacia y seguridad en la prevención secundaria de accidentes cardiovasculares graves, incluyendo enfermedad coronaria y cerebrovascular.

El estudio incluye ensayos clínicos aleatorizados en los que el fibrato se compara con placebo o con no tratamiento. Se excluyen ensayos clínicos comparando 2 fibratos diferentes.

Los ensayos clínicos evaluados incluyen un total de 16.112 pacientes (13 ensayos). El metaanálisis (incluyendo todos los ensayos con fibratos) muestra la evidencia de un efecto protector de los fibratos comparados con placebo en lo relativo a un objetivo compuesto de ictus no fatal, infarto de miocardio no fatal, y muerte de origen cardiovascular (tasa de riesgo de 0,88, con intervalo de confianza (95%) de 0,83 a 0,94; en 16.064 individuos incluidos en 12 estudios). Por tanto, los resultados muestran con una evidencia de grado moderado que los fibratos pueden ser efectivos en la prevención secundaria considerando un objetivo compuesto de ictus no fatal, infarto no fatal, y muerte de origen cardiovascular.

© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jesus.millan@salud.madrid.org (J. Millan).

KEYWORDS

Secondary prevention;
Fibrates;
Review

Fibrates in the secondary prevention of cardiovascular disease (infarction and stroke). Results of a systematic review and meta-analysis of the Cochrane collaboration

Abstract Fibrates are a group of drugs that are known mainly for reducing triglycerides, increasing high density lipoproteins (HDL), and reducing the fraction of small, dense LDL particles. The results of a Cochrane Collaboration study have recently been published on their efficacy and safety in the secondary prevention of severe cardiovascular accidents, including coronary and cerebrovascular disease.

The study included randomised clinical trials in which the fibrate was compared with placebo or with no treatment. Clinical trials comparing two different fibrates were excluded.

The clinical trials evaluated included a total of 16,112 patients (13 trials). The meta-analysis (including all the trials with fibrates) showed evidence of a protective effect of the fibrates compared with placebo as regards a compound objective of non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction, and death of cardiovascular origin (hazard ratio of 0.88, with a 95% confidence interval of 0.83 to 0.94; in 16,064 individuals included in 12 studies). Thus, the results showed, with a moderate level of evidence, that fibrates could be effective in secondary prevention considering a compound objective of non-fatal stroke, non-fatal myocardial infarction, and death of cardiovascular origin.

© 2017 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Introducción

Los fibratos son fármacos cuyos efectos fundamentales son la disminución de las alteraciones que caracterizan un grupo específico de dislipidemias. Este grupo farmacológico incluye: clofibrato, gemfibrocilo, bezafibrato, ciprofibrato y fenofibrato; si bien en la actualidad los más empleados en la práctica son fenofibrato y gemfibrocilo, debido a sus efectos, y a la capacidad del primero para poder ser combinado con seguridad en pacientes polimedificados, y muy especialmente en tratamientos combinados con estatinas.

En consecuencia, los fibratos se han empleado en el tratamiento de ciertas dislipidemias, ante todo y fundamentalmente aquellas que se caracterizan por aumento de triglicéridos con o sin descenso de cHDL, bien sean primarias o secundarias a procesos muy prevalentes como la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad visceral o el síndrome metabólico. El paradigma de dichas dislipidemias es la conocida como dislipidemia aterogénica en la que confluyen las 3 características básicas antes señaladas: hipertrigliceridemia, cHDL bajo, y presencia de gran proporción de partículas de LDL pequeñas y densas.

La importancia de este tipo de dislipidemia es que conocemos con precisión que forma parte determinante del riesgo residual cardiovascular de origen lipídico una vez que se encuentran controlados los niveles de cLDL. Y por tanto, su detección y tratamiento parece inexcusable en el caso de estar presente la alteración lipídica; y sobre todo en aquellos pacientes que presentan un alto riesgo cardiovascular o que ya han tenido manifestaciones clínicas previas de enfermedad cardiovascular (prevención secundaria), en los que el control estricto de todos y cada uno de los factores de riesgo se torna imperioso.

A este interés por conocer los beneficios clínicos de los fibratos en prevención secundaria se ha dado cumplida

respuesta en una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane publicada con el metaanálisis de 13 ensayos clínicos, que incluyen 16.112 individuos¹. Once de los ensayos se refieren a pacientes con historia de enfermedad coronaria y 2 con historia de enfermedad cerebrovascular; uno de ellos con antecedentes de ambos. El estudio se refiere a los efectos de los fibratos con respecto a placebo, y se analizan los resultados sobre episodios coronarios (fatales y no fatales) y cerebrovasculares (fatales y no fatales), así como la mortalidad (vascular y por todas las causas).

Revisión

Los estudios epidemiológicos han demostrado de manera inequívoca que la elevación de triglicéridos y el descenso de cHDL se encuentran asociados de forma significativa a un incremento en el riesgo cardiovascular²⁻⁴. Además, estos factores lipídicos son responsables de un riesgo residual en pacientes tratados con estatinas, en los que la estatina no evita el riesgo cardiovascular asociado a la hipertrigliceridemia o al descenso de cHDL^{5,6}.

Los fibratos, que se han empleado desde hace décadas, han demostrado ser eficaces en la prevención de accidentes cardiovasculares, pero su beneficio en la prevención cardiovascular en su conjunto ha sido objeto de controversia. Un metaanálisis reciente⁷ no deja lugar a dudas acerca de su utilidad para la prevención de accidentes cardiovasculares, pero su papel en prevención primaria o secundaria no está debidamente aclarado.

De hecho, y considerando solo la prevención secundaria en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, los resultados no siempre han sido consistentes, y mientras que algunos estudios han mostrado beneficio^{8,9}, en otros se ha puesto en duda^{10,11}.

En la revisión sistemática llevada a cabo por la Colaboración Cochrane, se han incluido pacientes estrictamente considerados como en prevención secundaria (antecedentes de enfermedad cardiovascular coronaria o cerebrovascular) al margen de cuál fuera su perfil lipídico inicial o su tratamiento previo. No se incluyen pacientes de alto riesgo (por padecer factores de riesgo intensos o asociados) que no hayan presentado una enfermedad clínica previa. El comparador ha sido placebo, y nunca estatinas, que podían ser parte del tratamiento (aunque solo en algunos estudios), pero en ambos brazos (al objeto de excluir el efecto derivado de la disminución del colesterol).

Se ha valorado el objetivo primario compuesto por infarto o ictus no fatales y muerte de origen vascular. Se han valorado, además, objetivos secundarios: infarto (fatal y no fatal), ictus (fatal y no fatal), muerte de origen vascular, o muerte por cualquier causa.

También se ha evaluado la influencia de otras variables, principalmente: edad, género, presencia/ausencia de diabetes mellitus tipo 2, tipo de enfermedad cardiovascular previa.

Se incluyeron 13 ensayos clínicos evaluables porque se podían valorar los resultados para dar respuesta a los objetivos^{10,12-23}. Se han excluido del análisis algunos estudios muy importantes por distintos motivos: algunos se centraban en prevención primaria²⁴⁻²⁷, otros en prevención primaria y secundaria resultando difícil extrapolar los resultados de esta última^{11,28,29}, y otros porque no se identificaban resultados clínicos^{30,31}. Se han incluido ensayos en los que se ha empleado clofibrato, gemfibrocilo, bezafibrato, y fenofibrato.

Resultados

Beneficios cardiovasculares

- Infarto e ictus no fatales y mortalidad vascular: Del análisis de 12 de los estudios incluidos en la revisión, que engloban más de 16.000 individuos, se desprende que el empleo de fibratos se acompaña de una reducción significativa de riesgo: RR de 0,88 con IC95% de 0,83-0,94.
- Infarto de miocardio, fatal y no fatal: Se puede recabar información de 10 estudios con cerca de 14.000 individuos. En el metaanálisis de los estudios, el RR resultó ser 0,86 con IC95% de 0,80-0,93.
- Ictus (isquémico o hemorrágico) fatal y no fatal:

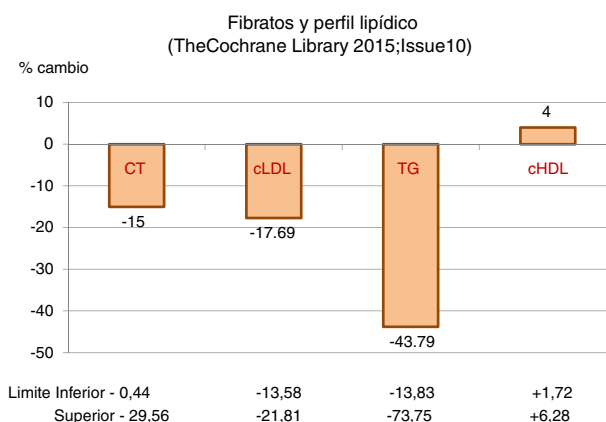


Figura 1 Efectos clínicos de los fibratos sobre el riesgo cardiovascular en prevención secundaria.

La información procede de 6 ensayos clínicos con más de 11.700 individuos, siendo el RR de 1,03 y el IC95% de 0,91-1,16.

- Mortalidad vascular: Este concepto incluye muerte de origen cerebrovascular (por razones isquémicas o hemorrágicas), por enfermedad coronaria (infarto, insuficiencia cardíaca, y muerte súbita), por enfermedad arterial periférica, u otras causas vasculares. En 10 estudios en los que fue posible valorarla, incluyendo a más de 13.600 individuos, el RR resultó ser 0,95 con IC95% de 0,86-1,05.
- Mortalidad por cualquier causa:

Con datos procedentes de 10 ensayos y más de 13.600 individuos, el metaanálisis de los mismos no mostró efecto significativo de los fibratos, siendo el RR de 0,98 y el IC95% de 0,91-1,06 (fig. 1).

Beneficios en el perfil lipídico

El mayor efecto hipolipemiante de los fibratos se centra en el descenso de los triglicéridos, con una reducción media superior al 43%, con una gran variabilidad que puede superar el 70%, al estar influenciada la intensidad de la respuesta por la cifra basal de triglicéridos.

El efecto sobre el colesterol total y el cLDL es menos significativo, con descensos que rondan, por término medio, el 15 y el 17%, respectivamente.

Tabla 1 Fibratos y perfil lipídico

Resultado	Nº estudios	Nº pacientes	Razón de Riesgo	IC 95%	Grado de evidencia
Compuesto de: infarto e ictus, fatales y no fatales	12	16.064	0,88 (-12%)	0,83-0,94	Moderado
Infarto de miocardio, fatal y no fatal	10	13.942	0,86 (-14%)	0,80-0,93	Moderado
Ictus, fatal y no fatal, isquémico o hemorrágico	6	11.719	1,03 (+ 3%)	0,91-1,16	Bajo
Muerte de causa vascular	10	13.653	0,95 (-5%)	0,86-1,05	Bajo
Muerte por cualquier causa	10	13.653	0,98 (-2%)	0,91-1,06	Bajo

Fuente: The Cochrane Library¹.

Tabla 2 Beneficios de los fibratos en prevención secundaria (infarto + ictus, fatal + no fatal, muerte CV). Análisis de diferentes subgrupos

CUALIDAD	SUBGRUPO	N (estudios)	RR	IC 95%
EDAD	Total	7012 (4)	0,77	0,64-0,94
	> 65 años	1266 (1)	0,77	0,63-0,93
	< 65 años	5746 (4)	0,76	0,59-0,99
GÉNERO	Total	5708 (5)	0,75	0,61-0,92
	Hombres	5092 (4)	0,83	0,73-0,94
	Mujeres	616 (3)	0,30	0,16-0,56
DIABETES	Total	5761 (4)	0,79	0,72-0,88
	DM2 SI	2643 (2)	0,85	0,73-0,99
	DM2 NO	3118 (3)	0,75	0,65-0,86
ANTECEDENTE CLÍNICO	CORONARIO	8357 (6)	0,83	0,68-1,01
	CEREBRAL	638 (2)	0,99	0,82-1,20
AÑO ESTUDIO	< 1990	6464 (7)	0,88	0,73-1,05
	> 1990	9600 (5)	0,88	0,81-0,95

Adicionalmente, pueden inducir un incremento medio del 4% en el colesterol unido a HDL, también con una considerable variabilidad (tabla 1).

Efectos adversos

Los efectos adversos resultaron infrecuentes y de escasa importancia. Los efectos más frecuentes fueron gastrointestinales, que se señalaron en 6 de los estudios analizados, aunque con una significación límite (RR: 1,02; IC95%: 1,00-1,04).

Otros efectos identificados con cierta frecuencia fueron la elevación de enzimas hepáticas, si bien con gran variabilidad y especialmente con gemfibrocilo, o la miopatía (RR: 0,86; IC95%: 0,31-2,35).

También se encuentra una elevación de la creatinina plasmática, especialmente con bezafibrato, con RR de 5,01 (IC95%: 1,93-13,03).

Subgrupos analizados

- **Edad:**
El beneficio observado con los fibratos en la variable compuesta analizada es similar en los individuos con edad inferior a los 65 años (RR: 0,76; IC95%: 0,59-0,99) o superior a dicha edad (RR: 0,77; IC95%: 0,63-0,93).
- **Género:**
También se mantiene el beneficio de los fibratos sobre la variable compuesta estudiada, tanto en el género masculino (RR: 0,83; IC95%: 0,73-0,94) como en el femenino (RR: 0,30; IC95%: 0,16-0,56).
- **Diabetes mellitus:**
El análisis de los subgrupos con o sin diabetes mellitus evidenció que no existen diferencias en el beneficio sobre los resultados en el objetivo primario. En consecuencia, el beneficio es similar en los más de 2.600 diabéticos incluidos en los estudios (RR: 0,85; IC95%: 0,73-0,99) que en los más de 3.100 no diabéticos (RR: 0,75; IC95%: 0,65-0,86).
- **Localización previa de la enfermedad cardiovascular:**

Tabla 3 Beneficio clínico de los fibratos en prevención secundaria

SÍ	NO
IM -14%	ICTUS + 3%
Beneficio compuesto:	Mortalidad Vascular -5%
IM + ICTUS fatal y no fatal -12%	Mortalidad total -2%

Fuente: The Cochrane Library¹.

El efecto protector de los fibratos resultó semejante en aquellos individuos en los que el antecedente clínico era fruto de enfermedad coronaria (RR: 0,83; IC95%: 0,68-1,01) o de enfermedad cerebrovascular (RR: 0,99; IC95%: 0,82-1,20) (tabla 2).

Comentarios finales

El metaanálisis, incluyendo todos los ensayos clínicos empleando fibratos en prevención secundaria, muestra que el fármaco tiene un efecto protector, comparado con placebo, principalmente en un objetivo compuesto por infarto e ictus no fatales y muerte de origen vascular, aunque de forma independiente no tenga beneficio en la prevención de ictus, en la mortalidad vascular o en la mortalidad total (tabla 3). Por tanto, su efecto primordial se centra en prevenir las recurrencias de infarto de miocardio fatal y no fatal. Y esta eficacia se asocia a seguridad en su utilización.

Estos resultados son consistentes con otros previamente publicados. En otro metaanálisis⁷ se constató un 10% de reducción de riesgo relativo de accidentes cardiovasculares mayores y un 13% de episodios coronarios, pero no cerebrovasculares, y coincide en la ausencia de diferencias en la mortalidad vascular o en la mortalidad por cualquier causa. Finalmente, en otro estudio reciente³² se observó una reducción del 20% en los infartos no fatales, sin reducción del ictus, ni tampoco de la mortalidad por enfermedad coronaria (-8%).

En el estudio FIELD¹¹, aunque se trataban primordialmente individuos en prevención primaria, y por ese motivo no se ha incluido su análisis en este estudio, la subpoblación

Tabla 4 Recomendación de fibratos en prevención cardiovascular

NO	Sí
NICE, 2014	IAS, 2014 ESC / EAS, 2016 SEA, 2017 AACE, 2017 2014

* Cuando persista aumento de triglicéridos, de c-no-HDL o dislipidemia aterogénica, una vez controlado el cLDL.

en prevención secundaria no mostró reducción significativa en los accidentes cardiovasculares (muerte cardiovascular, infarto, ictus, revascularización coronaria o carotídea), lo que fue explicado por el empleo de estatinas tanto en el grupo tratado con fibrato como con placebo.

En consecuencia, si bien el empleo de los fibratos ha sido objeto de controversia, se presenta como útil en los pacientes en prevención secundaria, especialmente para la prevención de recurrencias de origen coronario, tanto no fatales como fatales. Y este es un hecho independiente de la edad, el género, la presencia o no de diabetes, y el tipo de territorio vascular previamente afectado. Por eso, y debido a sus efectos lipídicos, una mayoría de las recomendaciones promovidas por organizaciones científicas (tabla 4) incluye su empleo en los casos en los que, una vez controlado el cLDL y optimizadas las medidas encaminadas al estilo de vida, se mantienen cifras elevadas de triglicéridos, de colesterol aterogénico (colesterol-no-HDL) o existe una franca dislipidemia aterogénica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. CD009580.
- Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol*. 1992;2:23–8.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med*. 1977;62:707–14.
- Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet*. 2014;384:626–35.
- Khoury N, Goldberg AC. The use of fibric acid derivatives in cardiovascular prevention. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2011;13:335–42.
- Jepsen AM, Langsted A, Varbo A, Bang LE, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all-cause mortality in 5414 patients with ischemic heart disease. *Clin Chem*. 2016;62:593–604.
- 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.
- Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet*. 1996;347:849–53.
- Bloomfield RH, Davenport J, Babikian V, Brass LM, Collins D, Wexler L, et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation*. 2001;103:2828–33.
- BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation*. 2000;102:21–7.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al., The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849–61.
- Acheson J, Hutchinson EC. Controlled trial of clofibrate in cerebral vascular disease. *Atherosclerosis*. 1972;15:177–83.
- De Faire U, Ericsson CG, Grip L, Nilsson J, Svane B, Hamsten A. Secondary preventive potential of lipid-lowering drugs. The Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT). *Eur Heart J*. 1996;17 Suppl. F:37–42.
- Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*. 1975;231:360–81.
- Darosa G, Cicero AEG, Bertone G, Piccinni MN, Ciccarelli L, Roggeri DE. Comparison of fluvastatin + fenofibrate combination therapy and fluvastatin monotherapy in the treatment of combined hyperlipidemia, type 2 diabetes mellitus, and coronary heart disease: A 12-month, randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Ther*. 2004;26:1599–607.
- Frick MH, Syvanne M, Nieminen MS, Kauma H, Majahalme S, Virtanen V, et al., Lopid Coronary Angiography Trial (LOCAT) Study Group. Prevention of the angiographic progression of coronary and vein-graft atherosclerosis by gemfibrozil after coronary bypass surgery in men with low levels of HDL-cholesterol. *Circulation*. 1997;96:2137–43.
- Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: Randomized controlled trial. *BMJ*. 2002;325:1139.
- Trial of clofibrate in the treatment of ischaemic heart disease. Five-year study by a group of physicians of the Newcastle upon Tyne region. *Br Med J*. 1971;4:767–75.
- Oliver MF. Ischemic heart disease: A secondary prevention trial using clofibrate (Atromid-S). *Adv Exp Med Biol*. 1972;26:255–9.
- Hirsch SB, Wechsler AF, Tourtellote WW. Clofibrate for the treatment of occlusive cerebrovascular disease. *N Engl J Med*. 1972;287:671.
- Frick MH, Heinonen OP, Huttunen JK, Koskinen P, Mantari M, Manninen V. Efficacy of gemfibrozil in dyslipidaemic subjects with suspected heart disease. An ancillary study in the Helsinki Heart Study frame population. *Ann Med*. 1993;25:41–5.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*. 1999;341:410–8.
- 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.
- Hanefeld M, Fischer S, Schmechel H, Rothe G, Schultze J, Dude H, et al. Diabetes Intervention study. Multiintervention trial in newly diagnosed NIDDM. *Diabetes Care*. 1991;14:308–17.
- Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaidis AN, Mahmood S, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo controlled study of bezafibrate: The St Mary's Ealing Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes Care*. 1998;21:641–8.
- Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment,

- changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1987;317:1237–45.
27. Rottiers R, van Egmond J. A one year double blind study of the effect of halofenate and clofibrate in patients with hyperlipoproteinemia. *Acta Clin Belg.* 1975;30:398–408.
 28. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet.* 2001;357:905–10.
 29. Davidson MH, Rosenson RS, Maki KC, Nicholls SJ, Ballantyne CM, Mazzone T, et al. Effects of fenofibric acid on carotid intima-media thickness in patients with mixed dyslipidemia on atorvastatin therapy: Randomized, placebo-controlled study (FIRST). *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1298–306.
 30. Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Curhan GC, Veteran's Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial Investigators. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2004;66:1123–30.
 31. Li XP, Gong HR, Huang XS, Huang WY, Zhao SP. The influence of statin-fibrate combination therapy on lipids profile and apolipoprotein A5 in patients with acute coronary syndrome. *Lipids Health Dis.* 2013;12:133.
 32. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: Meta-analysis of randomized controlled trials including 117411 patients. *BMJ.* 2014;349:g4379.