

Zoletorv – farmakologický profil

B. Nussbaumerová

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

Souhrn

V září roku 2016 bylo na trh v České republice uvedeno nové hypolipidemikum Zoletorv. Jedná se o fixní kombinaci moderního a účinného statinu (atorvastatin) a selektivního inhibitoru absorpce cholesterolu (ezetimib). Kombinace těchto dvou skupin hypolipidemik je účinnější než monoterapie samotným statinem (princip duální inhibice). Ve studii IMPROVE-IT bylo prokázáno, že kombinace statinu a ezetimibu významně snižuje kardiovaskulární riziko při současné výborné snášenlivosti léčby. Přínosem fixní kombinace účinných látek je lepší compliance pacientů s léčbou.

Klíčová slova

atorvastatin – ezetimib – fixní kombinace – hypolipidemická léčba – kardiovaskulární riziko

Zoletorv – pharmacological profile

Abstract

Zoletorv, a new fixed-combination hypolipidaemic drug combining a modern and effective statin (atorvastatin) with a selective cholesterol absorption inhibitor (ezetimibe), has been marketed in the Czech Republic since September 2016. This fixed combination of two groups of hypolipidaemic drugs is more effective than statin monotherapy (dual inhibition principle). The IMPROVE-IT study has shown that the statin-ezetimibe combination significantly reduces the cardiovascular risk while being very well tolerated. The fixed combination of active substances contributes to an improved compliance with treatment.

Keywords

atorvastatin – ezetimibe – fixed combination – hypolipidaemic treatment – cardiovascular risk

Úvod

Na kardiovaskulární onemocnění (KVO) umírá stále více než polovina obyvatel rozvinutých zemí. Jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů jsou právě dyslipidemie. Špatná kontrola hladin krevních lipidů je způsobena jednak nezdravým životním stylem a nedodržením režimových opatření napříč obecnou populací, ale i nedostatečným předepisováním a dávkováním hypolipidemik rizikovým jedincům, u nichž je hypolipidemická léčba indikována dle platných odborných doporučení [1,2]. Dalším problémem je compliance pacientů s předepsanou léčbou, která mimo jiné klesá i s počtem předepsovaných tablet.

Atorvastatin

První statin objevil v 70. letech 20. století při studiu hub pro potravinářství Japonec Akira Endo (mevastatin). Další statiny byly již syntetizovány uměle a byly účinnější a lépe tolerované. Statiny jsou inhibitory 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl koenzymu A (HMG-CoA) reduktázy. Hlavním účinkem statinů je snížení celkového a LDL cholesterolu (LDL-c), ale též

mírně snižují koncentrace triglyceridů a nepatrně zvyšují protektivní HDL cholesterol (HDL-c). Statiny přinesly doslova revoluci v léčbě hypercholesterolemie a jsou zde lékem první volby. Vyšší dávky silnějších statinů snižují hodnoty LDL-c o 50–60 %, což se projeví až 60% snížením rizika velkých KV příhod (KV mortality a infarktů myokardu).

Atorvastatin byl v primární prevenci KVO zkoumán v nízké dávce 10 mg denně oproti placebu, např. ve studii CARDS (Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study) [3]. Aktivně léčení pacienti s diabetes mellitus 2. typu měli statisticky významně méně KV příhod ($p = 0,001$) a studie byla dokonce ukončena o 2 roky dříve, než bylo plánováno. Relativní riziko vzniku KV příhody bylo sníženo u aktivně léčených pacientů o 37 % v porovnání s placebem. Vysoká dávka atorvastatinu byla zkoumána u pacientů bez anamnézy ischemické choroby srdeční (ICHS), po ischemickém nebo hemoragickém iktu (cévní mozková příhoda – CMP) či tranzitorní ischemické atace ve studii SPARCLE (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels). Léčba atorvastatinem

v dávce 80 mg v porovnání s placebem snížila výskyt ICHS. Snížen byl i výskyt CMP, ačkoli je známo, že riziko CMP je ovlivněno více hypertenzí než dyslipidemií [4]. Od publikování výsledků studie SPARCLE uznává valná část odborné veřejnosti existenci pleiotropních účinků statinů (ovlivnění endoteliální dysfunkce, stabilizace hemokoagulace a aterosklerotického plátu nebo protizánětlivé působení).

Atorvastatin lze užívat např. spolu s antihypertenzivy ráno vzhledem k jeho dlouhému poločas eliminace (15 hod), jeho aktivní metabolity mají pak poločas eliminace dalších 20–30 hod [5]. Statiny s kratším poločasem eliminace bylo nutné užívat večer, protože syntéza cholesterolu je nejaktivnější mezi půlnocí a 3. hod ranní. Možnost užívání atorvastatinu ráno je spojena s vyšší adherencí pacientů k léčbě než při večerním užívání. Atorvastatin je dobře tolerovaný, nicméně i v případech předepisování přípravku Zoletorv je třeba dbát na nežádoucí účinky, kontraindikace a lékové interakce statinů. K nejčastějším nežádoucím účinkům patří myalgie (únava a bolesti svalů) asi u 2–11 % pacientů a zánět svalů – myo-

zitida u asi 0,5 % léčených. Rizikovým faktorem pro rozvoj těchto nežádoucích účinků je ženské pohlaví, věk nad 70 let, hypotyreóza, alkoholismus, anamnéza nežádoucích účinků při léčbě jiným statinem či fibrátem a jaterní nebo renální postižení. Rabdomyolýza, projevující se silnými bolestmi svalů, slabostí, vylučováním tmavé moči a laboratorním zvýšením kreatinkinázy (CK) > 10x, je velmi vzácná a rozvíjí se spíše při kombinaci statinů se silnými inhibitory CYP450 než při léčbě samotnými statiny nebo při jejich kombinaci s ezetimibem. Je třeba se vyvarovat makrolidových antibiotik (klarithromycin, erythromycin), antimykotik (flukonazol, ketokonazol) nebo imunosupresiv (cyklosporin), resp. po dobu terapie jimi přerušit léčbu statinem. Tyto léky totiž zvyšují koncentraci statinů v plazmě až 20x [6]. Základem prevence nežádoucích účinků statinů je především dobrá komunikace s nemocným.

Ezetimib

Ezetimib je selektivní inhibitor absorpce cholesterolu v kartáčovém lemu membrány enterocyty. Blokáda vstřebávání je důsledkem přímého účinku ezetimibu na transportní Niemann-Pick C1 Like Protein 1 (NPC1L1). Poločas vylučování ezetimibu je 22 hod, což zaručuje celodenní účinnost. Samotný ezetimib je velice rychle metabolizován v játrech glukuronidací na aktivní metabolit glukuronid, který je účinnější než samotný ezetimib. Jeho opakovaná enterohepatální recirkulace přináší dlouhotrvající působení. Ezetimib není metabolizován přes cytochrom CYP450, a proto má nízký výskyt lékových interakcí, a tím pádem i nežádoucích účinků. Ezetimib snižuje v monoterapii LDL-c asi o 20 % [7]. Výzkumy provedené s ezetimibem u pacientů s metabolickým syndromem naznačují, že i ezetimib má pleiotropní účinky, podobně jako statiny. Po 6měsíční léčbě ezetimibem došlo k normalizaci hodnot lipidogramu a dle CT vyšetření i k redukci viscerálního tuku [8]. Došlo též ke zvýšení produkce adiponektinu, jehož hladina bývá u pacientů s metabolickým syndromem snižena. Díky redukci viscerálního tuku při léčbě ezetimibem došlo ke zlepšení inzulínové senzitivity a příznivému ovlivnění hladin glykemie. V jiné studii snižoval ezetimib mikroalbuminurii, oxidační stres a zánět a zvyšoval dostupnost oxidu dusného, a to závisle i nezávisle na snížení hodnot LDL-c [9].

Duální inhibice

Kombinace ezetimibu se statiny je žádoucí a výhodná, protože při léčbě samotným eze-

timibem může kompenzatorně vzrůst biosyntéza cholesterolu v játrech. Pokud tedy současně blokuje ezetimibem vstřebávání exogenního cholesterolu, zvýšíme vylučování cholesterolu do střeva v rámci enterohepatální cirkulace a snižujeme biosyntézu cholesterolu v játrech statinem („duální inhibice“), dosáhneme velmi významného snížení celkového a zejména LDL-c. Snížení nabídky LDL-c vede současně principem zpětné vazby ke zvýšení exprese LDL receptorů v periférii a zvýšenému vychytávání LDL částic z plazmy. Účinnost duální inhibice byla prokázána např. ve studii EASE (Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness). Oproti vstupnímu vyšetření došlo k průměrnému snížení LDL-c ve statinové skupině o 2,7 % a při kombináční terapii o 25,8 %, se signifikantním poklesem koncentrací triglyceridů, non-HDL-c a apolipoproteinu B [10].

Kombinace statinů s ezetimibem

Pro klinickou praxi je podstatné, že kombinací statinu a ezetimibu rychleji dosáhneme cílových hodnot lipidogramu než samotným statinem. Tato kombinace má podobný efekt jako zdvojnásobení dávky statinů 3x po sobě. Je vhodná především pro nemocné ve vysokém KV riziku vč. diabetiků a osob s prediabetem, u kterých působí kardioprotektivně a snižuje celkovou mortalitu. Účinnost kombinace statinů s ezetimibem byla prokázána bez ohledu na věk, pohlaví a rasu pacientů, stejně tak jako u různých skupin pacientů (s různým kardiometabolickým rizikem, smíšenou dyslipidemií a familiární hypercholesterolemií) [11].

Definitivní odpověď na otázku, zda vede další snižování LDL-c nad rámec terapie statiny přidáním ezetimibu i k dalšímu snížení KV rizika, přinesla 7 let trvající megastudie IMPROVE-IT (IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [12]. Přes 18 000 pacientů s anamnézou akutního koronárního syndromu bylo randomizováno na simvastatin 40 mg v monoterapii a kombináční léčbu 40 mg simvastatinu + 10 mg ezetimibu (fixní kombinace INEGY). Primárním cílovým ukazatelem studie IMPROVE-IT byl složený ukazatel zahrnující úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu nevedoucí k úmrtí, nefatální CMP a hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris či koronární revaskularizaci vyskytující se nejméně 30 dní po randomizaci. K manifestaci primárního cíle došlo u 32,7 % pacientů užívajících kombináční léčbu a u 34,7 % pacientů užívajících monoterapii simvastatinem ($p = 0,016$). Tímto statisticky významným

rozdílem bylo prokázáno, že přidání ezetimibu k terapii statinem vede k dalšímu snížení KV rizika, resp. KV příhod. Počet nemocných, které je třeba léčit k zabránění jedné příhody (NNT), byl ve studii IMPROVE-IT pouhých 50. Pokud byli odečtení nemocní, kteří nikdy neužili medikaci, bylo to dokonce 38.

Při dalším porovnání hladiny LDL-c v obou léčených větvích, kdy střední hladina LDL-c byla 1,3 mmol/l u kombináční léčby a 1,8 mmol/l u monoterapie statinem, snížila kombináční léčba relativní riziko o 6,4 %. Tímto výsledkem byl potvrzen léčebný efekt, který byl již dříve viditelný ve studiích se statiny – byla potvrzena „LDL hypotéza“ rozvoje aterosklerózy a rovněž hypotéza, že pro LDL-c platí „čím níže, tím lépe“. Díky této studii nyní máme pozitivní data až do hodnot LDL-c 1,3 mmol/l. Ve studii IMPROVE-IT nebyl výrazný rozdíl mezi léčebnými skupinami, co se týče výskytu nežádoucích účinků.

Kombinace ezetimib + atorvastatin

Atorvastatin v kombinaci s ezetimibem přináší kromě snížení LDL-c i zlepšení hladin triglyceridů, HDL-c, non-HDL-c, apolipoproteinu B a ultrasenzitivní metodou stanoveného C-reaktivního proteinu. Tento účinek byl prokázán v rozdílných populacích pacientů, vč. jedinců s metabolickým syndromem a/nebo diabetem [11]. Účinnost kombinace ezetimibu s atorvastatinem byla prokázána v následujících randomizovaných, dvojitě zaslepených, vesměs multicentrických klinických studiích provedených u pacientů, kteří nedosahovali cílových hodnot lipidogramu.

Studie EZ-PATH zkoumala 579 pacientů s vysokým KV rizikem, jejichž hodnota LDL-c byla v rozmezí 1,8–4,16 mmol/l při terapii atorvastatin 40 mg denně. Pacienti byli randomizováni na léčbu 40 mg atorvastatinu + 10 mg ezetimibu nebo 80 mg atorvastatinu denně. Kombináční léčba snížila LDL-c statisticky významněji než zdvojnásobení dávky atorvastatinu (-27 vs. -11 %) [13]. Ve studii TEMPO byl použit stejný design jako ve studii EZ-PATH. Byli zařazeni pacienti se středně vysokým KV rizikem, nedosahující cílových hodnot LDL-c při terapii 20 mg atorvastatinu. Přidání ezetimibu ke stávající léčbě vedlo opět k významnějšímu snížení LDL-c než zdvojení dávky statinu (-31 vs. -11 %) [14]. V další multicentrické randomizované studii byla porovnávána účinnost a bezpečnost atorvastatinu v dávce titrované v závislosti na odpovědi li-

pidogramu pacientů na léčbu s 10 mg ezetimibu a bez 10 mg ezetimibu u 621 pacientů s vysokým KV rizikem a LDL-c 3,4 mmol/l, kteří již užívali nižší dávky atorvastatinu. Skupina pacientů léčených kombinací léčbou dosáhla cílové hladiny LDL-c 2,6 mmol/l statisticky významně častěji než skupina léčená monoterapií (22 vs. 7 %). Po 4 týdny trvající léčbě došlo u skupiny léčené kombinací léčbou ke statisticky významnějšímu poklesu LDL-c než u skupiny léčené monoterapií atorvastatinem v dvojnásobné dávce (–22,8 vs. –8,6 %) [15]. Kombinace atorvastatinu v dávkách 10, 20, 40 a 80 mg s 10 mg ezetimibu byla testována v další prospektivní, randomizované, dvojité slepé studii u 628 pacientů s hladinou LDL-c 3,77–6,5 mmol/l. Po dobu 12 týdnů pacienti užívali monoterapii 10 mg ezetimibu nebo monoterapii atorvastatinem ve všech výše uvedených dávkách nebo jejich kombinaci nebo placebo [16]. V závislosti na dávce atorvastatinu bylo dosaženo kombinací terapií snížení hladiny LDL-c o 50–60 %, triglyceridů o 30–40 % a vzestupu HDL-c o 5–9 %. Kombinace ezetimibu s 10 mg atorvastatinu přinesla 50% snížení LDL-c stejně jako monoterapie vysokou dávkou atorvastatinu (80 mg). Přidáním ezetimibu k samotnému atorvastatinu došlo ke snížení LDL-c o dalších 22 %. Bays et al zkoumali 1 547 pacientů s vysokým KV rizikem, kteří při terapii 10 mg atorvastatinu nedosahovali cílové hodnoty LDL-c 2,6 mmol/l. Pacienti byli randomizováni na jednu ze tří terapeutických možností – přidání 10 mg ezetimibu ke stávajícímu 10 mg atorvastatinu, zvýšení dávky atorvastatinu na 20 mg nebo převedení na léčbu 10 mg rosuvastatinu. Po 6 týdnech léčby snížila kombinace 10 mg ezetimibu s 10 mg atorvastatinu hladinu LDL-c statisticky významně více než 20 mg atorvastatinu nebo 10 mg rosuvastatinu (–22,2 vs. –9,5 vs. –13,0 %) [17]. Ve všech výše zmíněných klinických studiích tedy došlo k větší redukci hladin LDL-c přidáním ezetimibu k atorvastatinu, což přináší potenciál dosažení cílových hodnot lipidogramu u větší části nemocných než při monoterapii statinem. V japonské studii PRECISE-IVUS bylo porovnáváno podávání samotného atorvastatinu titrovaného k cílové hladině LDL-c < 1,8 mmol/l nebo v kombinaci s ezetimibem. Pacienti podstoupili koronarografické vyšetření s perkutánní koronární intervencí (PCI) a provedením intravaskulárního ultrazvuku se změněním velikosti aterosklerotického plátu, a to vstupně a po 9–12 měsících léčby. Kombinací léčba statisticky významně

více snížila hladinu LDL-c než monoterapie statinem a došlo též ke statisticky významnější regresi objemu aterosklerotických plátů (78 vs. 58 %; $p < 0,004$). Obě strategie léčby měly příznivý bezpečnostní profil s nízkým výskytem laboratorních odchylek a KV příhod. Závěry této studie podporují agresivní snižování hladin LDL-c [18].

Indikace, kontraindikace a užívání přípravku Zoletorv

V ČR je Zoletorv dostupný s dávkou atorvastatinu 20 a 40 mg. Indikací přípravku Zoletorv je snížení rizika KV příhod u pacientů s ICHS a s anamnézou akutního koronárního syndromu, bez ohledu na to, zda předtím byli léčeni statinem. U hypercholesterolemie je přípravek Zoletorv indikován jako přídatná terapie k dietě u dospělých s primární (heterozygotní familiární a nefamiliární) hypercholesterolemií nebo smíšenou hyperlipidemií, kde je vhodné použití kombinovaného přípravku, tzn. u pacientů, kteří nejsou samotným statinem dostatečně kontrolováni, a u pacientů, kteří se již léčí statinem a ezetimibem. U homozygotní familiární hypercholesterolemie je přípravek Zoletorv indikován jako přídatná terapie k dietě u dospělých [6].

Dle současných odborných doporučení je před zahájením terapie statiny doporučeno vyšetřit jaterní testy (ALT, AST) a kreatinínázou (CK). Při normálních hodnotách se pak jaterní testy kontrolují po 4–6 týdnech léčby. Pokud se žádný z nich nezvýší $> 3 \times$ a CK $> 5 \times$, lze bez obav pokračovat v léčbě. Při zvýšení CK $> 5 \times$ lék vysazujeme, stejně tak i při nižších hodnotách, pokud užívání působí dyskomfort. Bezpečnostní parametry léčby je třeba pravidelně kontrolovat, a to zejména při změně léčby [1]. Přípravek Zoletorv lze podat jako jednu dávku kdykoli během dne, s jídlem nebo bez jídla. Kontraindikací je hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku, léčba přípravkem Zoletorv je dále kontraindikována v těhotenství a při kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodnou antikoncepci. Přípravek Zoletorv je kontraindikován u pacientů s aktivním onemocněním jater nebo při nevysvětleném přetrvávání zvýšení sérových transamináz, které přesahuje $3 \times$ horní limit normálu. Je třeba dbát na lékové interakce uvedené v odstavci o atorvastatinu a podrobněji v SPC.

Závěr

Léčba hypercholesterolemie je jedním ze základních kamenů primární i sekundární pre-

vence KV onemocnění. Vzhledem ke stále se zpřísňujícím cílových hodnotám LDL-c, podávání léčby statiny a nedodržování režimových opatření nedosahuje velké procento pacientů cílových hodnot při monoterapii statinem. Bylo prokázáno, že i ezetimib má pleiotropní účinky, stejně jako statiny. Kombinace atorvastatinu s ezetimibem je velmi účinná a dobře snášena. Fixní kombinace přináší lepší adherenci i perzistenci pacientů k léčbě. Nedílnou součástí léčby je komunikace s nemocnými, jejich edukace a motivace k užívání léčby.

Literatura

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
2. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D et al. EURO-ASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic Ezetimibe/atorvastatin in the management of hyperlipidemia 179 management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23(6): 636–648. doi: 10.1177/2047487315569401.
3. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435): 685–696.
4. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd et al. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355(6): 549–559.
5. Plakogiannis R, Cohen H, Taft D. Effects of morning versus evening administration of atorvastatin in patients with hyperlipidemia. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(23): 2491–2494.
6. Souhrn údajů o přípravku Zoletorv. Dostupné na: http://www.msdcz.com/tinymce/uploaded/20160527/Zoletorv%2010%20mg-10%20mg_12.4.2016_SPC.pdf.
7. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106(15): 1943–1948.
8. Takase H, Dohi Y, Okado T et al. Effects of ezetimibe on visceral fat in the metabolic syndrome: a randomised controlled study. *Eur J Clin Invest* 2012; 42(12): 1287–1294. doi: 10.1111/eci.12000.
9. Yagi S, Akaike M, Aihara K et al. Ezetimibe ameliorates metabolic disorders and microalbuminuria in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(2): 173–180.
10. Pearson TA, Denke MA, McBride PE et al. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(5): 587–595. doi: 10.4065/80.5.587.

11. Catapano A, Toth PP, Tomassini JE et al. The efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statin therapy in various patient groups. *Clin Lipidol* 2013; 8(1): 13–41. doi: 10.2217/clp.12.88.

12. Califf RM, Likhnygina Y, Cannon PC et al. An update on the Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. *Am Heart J* 2010; 159(5): 705–709. doi: 10.1016/j.ahj.2010.03.004.

13. Leiter LA, Bays H, Conard S et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 102(11): 1495–1501. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.09.076.

14. Conard SE, Bays HE, Leiter LA et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (20 mg) versus uptitration of atorvastatin (to 40 mg) in hyper-

cholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 102(11): 1489–1494. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.09.075.

15. Stein E, Stender S, Mata P et al. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. *Am Heart J* 2004; 148(3): 447–455. doi: 10.1016/j.ahj.2004.03.052.

16. Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107(19): 2409–2415. doi: 10.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8.

17. Bays HE, Aversa M, Majul C et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to atorvastatin versus atorvastatin uptitration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia.

Am J Cardiol 2013; 112(12): 1885–1895. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.031.

18. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016; 66(5): 495–507. doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.065.

Doručeno do redakce: 4. 9. 2017

Přijato po recenzi: 11. 9. 2017

MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.

www.fnplzen.cz

nussbaumerova@fnplzen.cz

Navštivte nové webové stránky AM Review

www.amreview.cz

