proLékaře.cz | 3.8.2025

Komentář ke studii GLAGOV

Comments on the Glagov study

Tomáš Kovárník, Jan Pudil, Kristýna Bayerová

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **doc. MUDr. Tomáš Kovárník, Ph.D.** | tomas.kovarnik@lf1.cuni.cz | www.vfn.cz

Kľúčové slová/Klíčová slova
evolokumab
intravaskulární ultrasonografie
koronární ateroskleróza

Key words
evolocumab
intravascular ultrasound
coronary atherosclerosis

Abstrakt
Studie GLAGOV si položila otázku, zda dramatický pokles hladin LDL-cholesterolu, který byl prokázán při předchozích studiích s evolokumabem, povede rovněž ke snížení objemu koronárních aterosklerotických plátů. Do studie byli zařazeni pacienti jak se stabilní, tak s akutními formami ICHS (nestabilní angina pectoris a infarkt myokardu bez ST elevací). Pláty v koronárních tepnách byly hodnoceny pomocí intravaskulární ultrasonografie a u části pacientů rovněž pomocí virtuální histologie ke zhodnocení složení aterosklerotických plátů. Ve studii bylo randomizováno 970 pacientů léčených stabilní dávkou statinů, kteří byli v poměru 1 : 1 randomizováni k léčbě evolokumabem v dávce 420 mg subkutánně jednou měsíčně, nebo k aplikaci placeba po dobu 78 týdnů. Primárním cílem byla absolutní změna relativního zastoupení plátu (percent atheroma volume – PAV). Ve větvi s evolokumabem došlo k redukci PAV o 0,95 %, zatímco v placebové větvi došlo k progresi PAV o 0,05 %. Tento rozdíl byl statisticky vysoce významný (CI 95% -1,8 až -0,64 %; $p < 0,001$). Sekundárním cílem byl rozdíl v absolutním objemu plátu (total atheroma volume – TAV_{norm}). U pacientů léčených evolokumabem v kombinaci se statiny došlo k jeho poklesu o 5,8 mm^3, zatímco ve skupině léčených pouze statiny došlo k jeho progresi o 0,9 mm^3. Tento rozdíl byl opět statisticky vysoce významný (CI 95%, -7,3 až -2,5 mm^3; $p < 0,001$). Studie prokázala statisticky významný pokles objemu aterosklerotických plátů u pacientů, kterým byl ke statinové terapii přidán evolokumab. Studie nebyla plánována na sledování klinických důsledků těchto morfologických změn, které byly prokázány v recentně publikované studii FOURIER.

Abstract
The GLAGOV study has asked the question whether the dramatic decreases in LDL-cholesterol levels, as demonstrated by the previous studies on evolocumab, will also lead to the decrease in volumes of coronary atherosclerotic plaques. Patients with both stable and acute forms of ischemic heart disease (unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction) were included in the study. Coronary plaques were assessed with intravascular ultrasound and, in part of the patients, also through virtual histology in order to assess the composition of atherosclerotic plaques. There were 970 patients randomized in the study, who were treated with a stable statin dose, randomized in the ratio of 1 : 1 for the treatment with evolocumab in the subcutaneous dose of 420 mg once a month, or for placebo application for a period of 78 weeks. The primary goal was the absolute change in the relative plaque volume (percent atheroma volume – PAV). In the branch treated with evolocumab the PAV was reduced by 0.95 %, whereas in the placebo branch the PAV progressed by 0.05 %. This difference was statistically highly significant (CI 95% -1.8 to -0.64 %; $p < 0.001$). The secondary goal was to reach a difference in the total atheroma volume – TAV_{norm}. In the patients treated with evolocumab in combination with statins the TAV decreased by 5.8 mm^3, whereas in the group treated only by statins it progressed by 0.9 mm^3. This difference was again statistically highly significant (CI 95% -7.3 to -2.5 mm^3; $p < 0.001$). The study

proLékaře.cz | 3.8.2025

Doručené do redakcie/
Doručeno do redakce/Received
25. 4. 2017
Prijaté po recenzii/
Přijato po recenzi/Accepted
2. 5. 2017

has shown a statistically significant decrease in the volume of atherosclerotic plaques in the patients who had evolocumab added to their statin therapy. The study was not intended to monitor clinical consequences of these morphological changes which have been proven in the recently published FOURIER study.

Úvod

Studie GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound) [1] si dala za cíl zhodnotit vliv léčby inhibitorem proprotein konvertázy subtilizin/kexin typu 9 (PCSK9) – evolokumab – na objem a složení aterosklerotických plátů v koronárních tepnách. Inhibitory proteinu PCSK9 prokázaly výrazný efekt na snížení LDL-cholesterolu až k hladinám < 1 mmol/l [2,3].

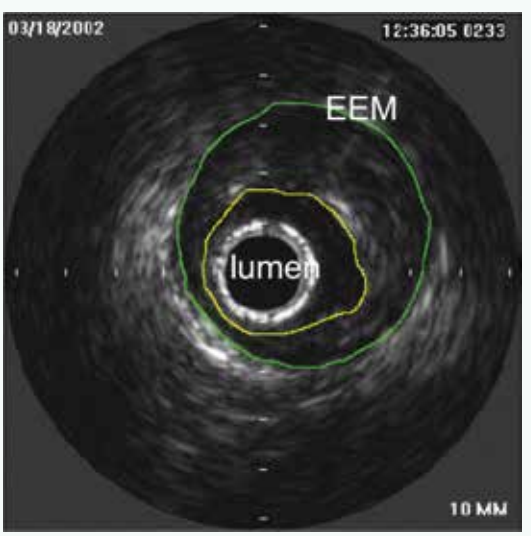
Studie se statiny jednoznačně prokázaly (při hodnocení plátů intravaskulární ultrasonografií – IVUS), že snižování LDL-cholesterolu (LDL-C) je prakticky lineárně spojeno s regresí koronární aterosklerózy [4]. Hodnoty LDL-C, od kterých začíná být regrese patrna, jsou zhruba 2 mmol/l. Otázkou tedy bylo, zda i při nízkých hladinách LDL-C, dosahovaných při léčbě PCSK9 inhibitory, bude tento vztah platit.

Metodika studie

Do studie byli zařazeni pacienti s ischemickou chorobou srdeční, a to jak se stabilní anginou pectoris, tak s akutním koronárním syndromem (nestabilní angina pectoris a infarkt myokardu bez ST-elevací), kteří absolvovali klinicky indikovanou selektivní koronarografii. Podmínkou vstupu do studie byl nález stenózy na koronárních tepnách v rozmezí 20–50 % (ve srovnání s referenčním segmentem) při vizuálním hodnocení angiografie nebo stav po PCI v minulosti. U každého pacienta byla pomocí intravaskulární ultrasonografie vyšetřena vždy jedna nativní koronární tepna (bez předchozí intervence) v rozsahu minimálně 40 mm (obr). Další podmínkou zařazení pacienta do studie byla hladina LDL-C > 2,07 mmol/l (80 mg/l). Do studie bylo možné zařadit nemocné i s hodnotou LDL-C v rozmezí 1,55–2,07 mmol/l, kteří měli alespoň jeden další hlavní rizikový faktor aterosklerózy:

- diabetes mellitus 2. typu
- infarkt myokardu či nestabilní angina pectoris v anamnéze
- prokázaná nekoronární ateroskleróza (ischemická choroba dolních končetin, aneuryzma abdominální aorty nebo cerebrovaskulární postižení)
- nebo 3 vedlejší rizikové faktory:
  - aktivní nikotinizmus
  - arteriální hypertenze s TK > 140/90 mm Hg či pravidelné užívání antihypertenziv
  - nízká hladina HDL-C (muži < 1,04 mmol/l, ženy < 1,3 mmol/l)
  - pozitivní rodinná anamnéza ICHS (muži < 55 let, ženy < 65 let)
  - věk (muži > 50 let, ženy > 55 let)
  - zvýšený vysoce senzitivní C-reaktivní protein (hsCRP > 2 mg/l)

Obr. Zobrazení koronární tepny s plátem (prostor mezi lumen a EEM) při vyšetření intravaskulární ultrasonografií



EEM – membrana elastica externa, jedná se o hranici tepny při IVUS vyšetření

Pacientů s nižšími hodnotami LDL-C mohlo být zařazeno do studie maximálně 25 %. Všichni pacienti museli být před randomizací léčeni statiny ve stabilní dávce, a to minimálně po dobu 4 týdnů.

Pacienti splňující výše uvedená kritéria pak byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě evolokumabem v dávce 420 mg subkutánně jednou měsíčně spolu s terapií statiny, nebo k aplikaci placeba v kombinaci se statinovou terapií, a to po dobu 78 týdnů.

Primárním cílem studie byla absolutní změna percentuálního objemu aterosklerotického plátu (percentage atheroma volume – PAV), který je vyjádřením relativního podílu plátu v ploše tepny.

Jako sekundární cíl byl zvolen absolutní rozdíl v celkovém objemu plátu (total atheroma volume – TAV). Pro srovnání absolutních objemů plátu mezi jednotlivými pacienty s různou délkou vyšetřeného segmentu byla hodnota TAV normalizována na délku vyšetřeného seg-

proLékaře.cz | 3.8.2025

mentu a průměrována na celkový počet měření ve studii, takzvaný normalizovaný TAV_{norm} (normalised total atheroma volume).

Dalšími sekundárními cíli studie byly:

- procento pacientů s poklesem PAV
- procento pacientů s poklesem TAV_{norm}
- změny v lipidových parametrech
- rozdíl ve výskytu kardiálních příhod

Ve studii byla dále provedena post-hoc analýza hodnotící změnu PAV a procento pacientů s redukcí PAV u nemocných se vstupním LDL-C< 1,8 mmol/l a dále korelace cílového LDL-C a změny PAV.

Rozsah studie, charakteristika účastníků

Celkově bylo v rámci studie vyšetřeno 2 628 pacientů, z nichž 1 246 bylo do studie skutečně zařazeno. Randomizováno pak bylo 970 pacientů (175 nemocných bylo ze studie vyřazeno pro pokles LDL-C < 1,55 mmol/l). V závěrečné analýze primárních cílů bylo v každé větvi hodnoceno 423 pacientů. V 72 % případů se jednalo o muže, průměrný věk účastníků byl v obou skupinách 59,8 let. Ve skupině s evolokumabem bylo 57,9 % pacientů léčeno intenzivní léčbou statiny, v placebové větvi to bylo 59,9 %.

Výsledky

Primárním cílem byla absolutní změna relativního zastoupení plátu – PAV. Ve větvi s evolokumabem došlo k redukci PAV o 0,95 %, zatímco v placebové větvi došlo k progresi PAV o 0,05 %. Tento rozdíl byl statisticky vysoce významný (CI 95% -1,8 až -0,64 %; p < 0,001).

Sekundárním cílem byl rozdíl v absolutním objemu plátu – TAV_{norm}. U pacientů léčených evolokumabem v kombinaci se statiny došlo k jeho poklesu o 5,8 mm^3, zatímco ve skupině léčených pouze statiny došlo k jeho progresi o 0,9 mm^3. Tento rozdíl byl opět statisticky vysoce významný (CI 95%; -7,3 až -2,5 mm; p < 0,001).

Jedním ze sekundárních cílů bylo navození regrese koronární aterosklerózy vyjádřené pomocí zmenšení PAV či TAV_{norm}. Evolokumab indukoval regresi plátů v obou těchto parametrech (67,3 % pro PAV a 61,5 % pro TAV_{norm}), což bylo významně častější než ve skupině nemocných léčených pouze statiny (47,3 % pro PAV a 48,9 % pro TAV_{norm}). V obou případech byl rozdíl významný na hladině statistické významnosti p < 0,01.

Velmi výrazný byl i rozdíl v poklesu LDL-C. Průměrná hladina LDL-C na počátku studie byla 2,4 mmol/l, po 78 týdnech léčby měli pacienti léčení pouze statiny průměrnou hladinu 2,41 mmol/l, což je o 1,46 mmol/l více než u pacientů léčených studovanou kombinací, u kterých byla průměrná hladina LDL-C 0,95 mmol/l (p < 0,001).

Studie GLAGOV nebyla designována jako studie hodnotící klinické výsledky, nicméně i tyto byly ve studii hodnoceny. Výskyt kardiovaskulárních příhod byl u nemocných léčených evolokumabem 12,2% a ve skupině léčené pouze statiny 15,3%. Dalšími sledovanými parametry byl nový výskyt diabetes mellitus (3,6 % vs 3,7 %), porucha kognitivních funkcí (1,4 % vs 1,2 %), myalgie (7 % vs 5,8 %). Všechny tyto výše uvedené rozdíly byly však statisticky nevýznamné.

Velmi důležitá je post-hoc analýza nemocných se vstupní hladinou LDL-C < 1,8 mmol/l. V této skupině pacientů došlo při terapii evolokumabem k absolutnímu poklesu PAV o 1,97 %, což bylo významně více než ve skupině léčené pouze statiny, v níž byl pokles PAV o 0,35 % (p < 0,001). Výskyt regrese koronární aterosklerózy, definované jako jakýkoliv pokles PAV, byl ve skupině s evolokumabem 81,2% ve srovnání se 48% ve skupině léčené pouze statiny (p < 0,001).

Dalším parametrem, který byl v rámci post-hoc analýzy sledován, byla korelace mezi dosaženou cílovou hladinou LDL-C a změnou PAV. I ve studii GLAGOV byl prokázán lineární vztah mezi dosaženou hladinou LDL-C a změnou aterosklerotických plátů. Hodnotou, od které začala být patrna regrese koronární aterosklerózy, byla hladina LDL-C 2,25 mmol/l, což je o něco více než v předcházejících studiích, v nichž se hodnoty více blížily hranici 2 mmol/l.

Komentář ke studii

Jednou z hlavních limitací studie GLAGOV jsou vstupní kritéria. V oficiální publikaci studie je uvedeno, že byli zařazováni nemocní, u kterých byla angiograficky zjištěna stenóza v rozmezí 20–50 %. V originálním protokolu studie je však možnost zařazovat i nemocné po PCI. To znamená, že bylo možné k provedení intravaskulární ultrasonografie indikovat tepnu bez jakékoliv angiograficky patrné stenózy. Z literatury je známo, že čím větší aterosklerotický plát zkoumáme, tím větší změny můžeme pozorovat. Ideální by proto bylo zařazovat pacienty s co největšími pláty, což by ovšem nebylo z etického pohledu možné. Proto je v podobných studiích zásadní vybírat pro hodnocení intravaskulární ultrasonografií objemné léze, které ještě netvoří hemodynamicky významnou stenózu. Ta je obvykle definována jako 50% stenóza při angiografickém hodnocení léze.

Na tomto místě je třeba poukázat na přetrvávající mýtus, který je již dlouhou řadu let součástí práce intervenčních kardiologů. Jedná se o mýtus 50% stenózy jako kritéria pro hemodynamickou významnost léze. Angiografické hodnocení hemodynamické významnosti lézí v rozmezí 40–70 % je bohužel velmi nespolehlivé [5]. Důvodem je fakt, že hemodynamická významnost stenózy je dána dvěma faktory: zúžením průsvitu koronární tepny (vlastní stenózou) a rozsahem myokardu, který je touto tepnou zásobován. Proto může být angiograficky významná léze hemodynamicky nevýznamná v případě, že zásobuje malé povodí myokardu nebo oblast s redukovaným množstvím funkčního myokardu (například po proběhlém infarktu myokardu) [6]. Důvodem, proč je za kri-

proLékaře.cz | 3.8.2025

térium při angiografickém hodnocení stenózy používáno 50 %, jsou experimentální práce na psech z 80. let [7]. Profesor Gould v nich prokázal, že při postupném snižování průsvitu lumen dochází v oblasti 50% stenózy ke snižování koronární průtokové rezervy. Koronární rezerva je podíl mezi maximálním a bazálním průtokem krve danou tepnou. Ovšem prof. Gould prokázal, že v případě 50% stenózy začíná hodnota koronární průtokové rezervy klesat, nikoliv to, že u těchto stenóz dosahuje patologických hodnot. Koronární průtok se i dnes měří poměrně obtížně a za zlatý standard hodnocení hemodynamické významnosti koronárních stenóz je považována frakční průtoková rezerva (FFR), která hodnotí tlakový gradient na stenóze. Z výše uvedených důvodů bychom proto v ideálním případě měli používat ke sledování léze, které jsou podle hodnocení FFR nevýznamné. To však v žádné studii sledující regresi koronární aterosklerózy nebylo použito.

Autoři studie předpokládali, že při dosažení cílové hladiny LDL-C < 1 mmol/l dojde ke zmenšení PAV odhadem o 2 %. Výsledek však byl výrazně menší (redukce PAV o 0,95 %). Větší regrese plátů (redukce PAV o 1,97 %, výskyt redukce PAV u 81,3 % pacientů) byla zaznamenána u podskupiny pacientů, kteří měli vstupní LDL-C < 1,8 mmol/l. Vysvětlením tohoto, na první pohled nelogického, nálezu je známý fakt, že pacienti s nižší vstupní hladinou cholesterolu bývají často ti, kteří jsou již léčeni pro manifestní projevy aterosklerózy. Jejich nízká hladina cholesterolu je tak výrazem dobré léčby a nikoliv nízkého rizika. Vstupní PAV u těchto nemocných nebyl publikován, ale dá se předpokládat, že byl vyšší než v celkové studii. Jedině tím lze totiž vysvětlit větší regresi aterosklerózy ve srovnání se všemi pacienty léčenými ve větvi s evolokumabem. Z tohoto důvodu je rovněž škoda, že ve studii nebyli randomizováni pacienti, u kterých došlo při vstupní léčbě statiny k poklesu LDL-C < 1,55 mmol/l, neboť se jednalo o nemocné, kteří statiny zatím neužívali, nebo je užívali jen v malé dávce. V této skupině lze rovněž očekávat výraznější změny objemu aterosklerotických plátů. Důvodem zde zřejmě byla obava autorů studie z malého rozdílu mezi nemocnými léčenými statiny takto efektivně a pacienty léčenými PCSK9 inhibitory. Nicméně při pohledu na další dramatický pokles hladin LDL-C ve skupině nemocných se vstupním LDL-C < 1,8 mmol/l při léčbě evolokumabem se tato obava nezdá příliš opodstatněná. Studie mohla mít o 18 % pacientů více a závěrem mohlo být, že léčba PCSK9 inhibitory vede k dalšímu poklesu LDL-C, a tím navození regrese koronární aterosklerózy pro všechny pacienty bez ohledu na vstupní LDL-C. Nyní by autoři měli svou studii uzavřít spíše tak, že jejich nálezy platí jen pro nemocné se vstupní hladinou LDL-C > 1,55 mmol/l. Jistě, rizikem bylo nalezení jen malého rozdílu ve skupině takto dobře léčených pacientů. Podle našeho názoru by však toto riziko bylo rozhodně menší než zařazování nemocných s angiograficky normálním nálezem ve vyšetřované tepně.

Další skupinou pacientů s větší regresí koronární aterosklerózy mohli být pacienti s akutním koronárním syndromem. U těch je známo, že mají pláty s větším PAV, které jsou navíc více metabolicky aktivní, a tudíž mají větší šanci k regresi [8]. Hodnocení této podskupiny pacientů však zatím nebylo publikováno.

Dokladem toho, že ve studii GLAGOV byly sledovány jen malé pláty, je uváděná průměrná velikost plátu (PAV), která byla 36,4 % v léčené větvi a 37,2 % v placebové větvi. Obvyklým kritériem pro definici plátu podle PAV je 40 %. Z tohoto pohledu hodnotila studie GLAGOV změny koronární aterosklerózy, která však nedosahovala kritéria koronárních plátů. Například nedávno publikovaná studie PRECISE-IVUS [9] prokázala snížení absolutní hodnoty PAV o 1,4 % při duální hypolipidemické léčbě (atorvastatin v kombinaci s ezetimibem), což je výrazně více než 0,9 % ve skupině pacientů léčených evolokumabem ve studii GLAGOV. Tento výsledek je na první pohled paradoxní v tom, že dosažená hladina LDL-C v aktivně léčené populaci byla ve studii PRECISE-IVUS 1,63 mmol/l a ve studii GLAGOV 0,62 mmol/l. Rozdíl ve vstupní velikosti plátů pak může tento paradox dobře vysvětlit.

Další ukázkou toho, jak vstupní velikost plátů ovlivňuje regresi koronární aterosklerózy, je hodnocení změn plátů u jednotlivých subpopulací. U nemocných se vstupní hodnotou PAV větší než medián byla změna PAV u evolokumabu -1,6%, zatímco v téže skupině se vstupní hodnotu PAV menší než medián -0,06%. Ve skupině nemocných léčených pouze statiny byla změna PAV -0,56 % vs 0,83 %. Regrese koronární aterosklerózy byla tudíž numericky větší u nemocných s většími pláty léčených statiny než ve skupině s menšími pláty léčené evolokumabem. Tento rozdíl sice nebyl statisticky vůbec významný (p = 0,7), ale naznačuje vliv velikosti plátu na dosažení regrese objemu plátu.

Jinou zajímavou subpopulací byly ženy, kterých bylo ve studii 232 (tj. 23,9 % ze studované populace). U žen byla zjištěna absolutní změna PAV ve větvi léčené evolokumabem -0,85%, zatímco u mužů 0,78%. Rozdíl nebyl statisticky významný (p = 0,17), nicméně ukazuje větší šanci na regresi koronární aterosklerózy u žen, a proto mohl být celkový výsledek studie lepší v případě zařazení většího počtu žen.

Regrese koronární aterosklerózy v řádu 1–2 % absolutního rozdílu PAV se nezdá být příliš dobrým výsledkem. Je však nutno zasadit tyto výsledky do kontextu studií, které hodnotily regresi koronární aterosklerózy. Autoři komentáře zhodnotili 33 studií, které zkoumaly regresi koronární aterosklerózy při terapii statiny. Průměrný absolutní rozdíl v PAV byl 1,68 %. Výsledky studie GLAGOV jsou tedy v očekávaném rozsahu. Další skutečností je vliv redukce PAV na prognózu pacientů. S. Nicholls et al prokázali, že snížení PAV o 2 % snižuje výskyt koronárních příhod o 20 % [10]. Proto jsou tyto, na první pohled malé, změny PSV z klinického hlediska velmi důležité.

proLékaře.cz | 3.8.2025

Důvodem, proč i malé změny PAV vedou k významné redukci výskytu koronárních příhod, je zřejmě změna složení aterosklerotických plátů. Ve statinových studiích bylo pomocí virtuální histologie (technologie vycházející z intravaskulární ultrasonografie, která umožňuje hodnotit složení aterosklerotických plátů) prokázáno, že dochází ke změnám ve složení plátů, a to v závislosti na jejich fenotypu. U pokročilých lézí, které jsou rizikovým faktorem vzniku koronárních příhod, dochází k poklesu zastoupení nejvíce rizikové části, a to nekrotické tkáně [11]. Tato složka plátů prokazatelně koreluje se vznikem akutního koronárního syndromu [12]. Naopak u časnějších fenotypů aterosklerotických lézí se progrese nekrotické tkáně statiny zastavit nedaří. Ze studií s optickou koherentní tomografií dále víme, že statiny vedou ke stabilizaci plátů pomocí zvětšování tloušťky fibrózní tkáně pokrývající jádro plátu, což snižuje riziko vzniku ruptur plátů [13]. To je další zásadní faktor, který vysvětluje výrazný klinický efekt léčby statiny na výskyt klinických příhod.

Ve studii GLAGOV byla u řady nemocných provedena virtuální histologie a tyto výsledky dosud nebyly prezentovány. Bude velmi zajímavé tyto změny hodnotit a srovnávat s již publikovanými poznatky, neboť studie používající virtuální histologii u nemocných léčených inhibitory proteinu PCSK9 ještě nebyla nikdy provedena.

Závěr

Publikované výsledky studie GLAGOV jsou dalším důkazem toho, že se snižující se cílovou hladinou LDL-C rostou šance na navození prokazatelné regrese koronární aterosklerózy, která byla významná i pro nemocné se vstupní hladinou cholesterolu < 1,8 mmol/l. Tento nález zřejmě povede k ještě přísnějšímu doporučení cílových hodnot LDL-C pro nemocné v sekundární prevenci ICHS.

Inhibitory proteinu PCSK9 tak nejen dramaticky snižují hladinu LDL-C, ale rovněž dokáží indukovat regresi koronární aterosklerózy, která má dopad na výskyt kardiálních ischemických příhod. Jedním z nálezů, který by v regresi aterosklerózy mohl hrát potenciálně významnou roli, je významné snížení hladiny lipoproteinu Lp(a), jehož hladina nebyla statiny ovlivněna.

Velikost zjištěné regrese koronární aterosklerózy byla menší, než autoři studie původně předpokládali podle již prokázaných možností inhibitorů PSCK9 v dosažení extrémně nízkých hladin LDL-C. Důvodem je nejspíše zařazení pacientů s malými pláty a možnost zařazovat nemocné s angiograficky normálním nálezem ve vyšetřované tepně. Důležitými informacemi jsou rovněž dobrá snášenlivost této terapie a nepřítomnost nežádoucích účinků.

Klinický význam morfologických změn aterosklerotických plátů navozených evolokumabem byl prokázán ve studii FOURIER, ve které došlo k významnému snížení výskytu kardiálních příhod u nemocných léčených kombinací evolokumabu se statinem (atorvastatin 20 mg nebo jeho ekvivalent) ve srovnání s monoterapií statiny [14].

Literatura

1. Nicholls S, Puri R, Anderson T et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 316(22): 2373–2384. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.16951>.

2. Stroes E, Guyton JR, Lepor N et al. [ODYSSEY CHOICE II Investigators]. Efficacy and Safety of Alirocumab 150 mg Every 4 Weeks in Patients With Hypercholesterolemia Not on Statin Therapy: The ODYSSEY CHOICE II Study. J Am Heart Assoc 2016; 5(9). pii: e003421. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.116.003421>.

3. Koren M, Giugliano R, Raal F et al. Efficacy and Safety of Longer-Term Administration of Evolocumab (AMG 145) in Patients With Hypercholesterolemia 52-Week Results From the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) Randomized Trial. Circulation 2014; 129(2): 234–243. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007012>.

4. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H et al. [PRECISE–IVUS Investigators]. 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. JACC 2015; 66(5): 495–507. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.065>.

5. Park SJ, Kang SJ, Ahn JM et al. Visual-Functional Mismatch between Coronary Angiography and Fractional Flow Reserve. JACC CV Interventions 2012; 5(10): 1029–1036. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcin.2012.07.007>.

6. Kern MJ, Lerman A, Bech JW et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. Cirulation 2006; 114(12): 1321–1341.

7. Gould KL, Kelley KO. Physiological Significance of Coronary Flow Velocity and Changing Stenosis Geometry during Coronary Vasodilation in Awake Dogs. Circ Res 1982; 50(5): 695–704.

8. Hiro T, Kimura T, Morimoto T et al. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). JACC 2009; 54(4): 293–302. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.033>.

9. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H et al. 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. JACC 2015; 66(5): 495–507. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.065>.

10. Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. JACC 2010; 55(21): 2399–2407. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.026>.

11. Kovarnik T, Chen Z, Wahle A et al. Pathologic Intimal Thickening Plaque Phenotype – not as innocent as we thought. A Serial 3D intravascular ultrasound – Virtual Histology Study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 2017; 70(1): 25–33. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2016.04.058>.

12. Missel E, Mintz GS, Carlier S et al. Necrotic Core and Its Ratio to Dense Calcium Are Predictors of High-Risk Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiol 2008; 101(5): 573–575. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.10.018>.

13. Hou J, Xing L, Jia H et al. Comparison of Intensive Versus Moderate Lipid-Lowering Therapy on Fibrous Cap and Atheroma Volume of Coronary Lipid-Rich Plaque Using Serial Optical Coherence Tomography and Intravascular Ultrasound Imaging. Am J Cardiol 2016; 117(5): 800–806. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.11.062>.

14. Sabatine M, Giugliano R, Keech A et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.