

# 1 cápsula, 2 agentes cardioprotectores para ganar la carrera contra el c-LDL

**NUEVO**  
**Combicol** CÁPSULAS  
 rosuvastatina/ezetimiba  
 Rosuvastatina 10 mg /Ezetimiba 10 mg y Rosuvastatina 20 mg /Ezetimiba 10 mg.

**ADHERENCIA Y EFICACIA DE ALTA INTENSIDAD<sup>1,2</sup>**



**EN 1 SOLA CÁPSULA**

Eficacia de Alta Intensidad  
**63%**  
 de reducción del c-LDL<sup>2</sup>

**2X**  
 Mayor Adherencia para alcanzar la meta<sup>3</sup>

**COMBICOL 10 mg/10 mg / Rosuvastatina (como sal de zinc) 10 mg / Ezetimiba 10mg – Cápsulas duras**  
**COMBICOL 20 mg/10 mg / Rosuvastatina (como sal de zinc) 20 mg / Ezetimiba 10mg – Cápsulas duras**  
**COMPOSICIÓN:** Cada cápsula dura contiene 2 comprimidos conteniendo 10 mg de rosuvastatina (10,68 mg como Rosuvastatina zinc) y 10 mg de Ezetimiba. / Cada cápsula dura contiene 2 comprimidos conteniendo 20 mg de rosuvastatina (21,36 mg como Rosuvastatina zinc) y 10 mg de Ezetimiba. **INDICACION:** Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria como complemento a la dieta y tratamiento sustitutivo en pacientes adultos bien controlados con los principios activos individuales administrados de forma concomitante en la misma dosis que en la asociación en dosis fijas, pero como medicamentos separados. **POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN** La dosis diaria recomendada es una cápsula de la dosis indicada, con o sin alimentos. **COMBICOL** no es adecuado para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, se deben realizar únicamente con los principios activos individuales. El cambio a la asociación en dosis fijas de la presentación apropiada solo es posible después de establecer las dosis adecuadas. **COMBICOL 10 mg/10 mg y 20 mg/10 mg** no es adecuado para el tratamiento de pacientes que requieren una dosis de 40 mg de rosuvastatina. **COMBICOL** debe tomarse más de 2 horas antes o bien más de 4 horas después de la administración de un secuestrador de ácidos biliares. **Publicación pediátrica:** niños menores de 18 años, que no se recomienda su uso en este grupo de edad. **Uso en pacientes de edad avanzada:** mayores de 70 años se recomienda una dosis inicial de 5 mg de rosuvastatina (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Insuficiencia renal:** La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <40 ml/min) es de 5 mg de rosuvastatina. **Insuficiencia hepática:** No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con **COMBICOL** en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh >9) (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas). **COMBICOL** está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección Contraindicaciones). **Raza:** La dosis inicial recomendada en pacientes de ascendencia asiática es de 5 mg de rosuvastatina. **Polimorfismos genéticos:** Se recomienda una dosis diaria inferior de **COMBICOL**. **Pacientes con factores predisponentes a la miopatía:** La dosis inicial es de 5 mg de rosuvastatina. **Tratamiento concomitante:** El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando se administra **COMBICOL** de forma simultánea con algunos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de la rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como asociaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o tipranavir, ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Forma de administración:** Via oral. **COMBICOL** debe tomarse una vez al día siempre a la misma hora, con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua. **CONTRAINDICACIONES:** Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, ezetimiba) o a alguno de los excipientes. Enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior de normalidad (LSN). Embarazo y lactancia, y en mujeres con capacidad de concebir que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados. Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). Pacientes con miopatía. En pacientes en tratamiento concomitante con sofosbuvir/velpatasvir/voixaprevir. **PRECAUCIONES:** Reacciones cutáneas graves: Se han notificado reacciones cutáneas graves con el uso de rosuvastatina, incluidos síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con **Combicol** inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de **Combicol**, el tratamiento con **Combicol** no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento. **Efectos musculoesqueléticos:** Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por el nivel de creatina-quinasa, la Ezetimiba, cualquier estatina y cualquiera de estos fármacos asociados al aumento del riesgo de rabdomiólisis que el paciente esté tomando concomitantemente deberán interrumpirse de inmediato. Todos los pacientes que empiecen el tratamiento deben informar rápidamente si aparece dolor, dolor a la palpación o debilidad muscular sin causa aparente. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5 veces el LSN), no se debe iniciar el tratamiento. **Ácido úsico:** **COMBICOL** no se debe administrar simultáneamente con ácido úsico de forma sistémica, ni antes de 7 días tras la interrupción de un tratamiento con ácido úsico. En los pacientes en los que el uso de ácido úsico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatina durante el tratamiento con ácido úsico. **Efectos hepáticos:** Se recomienda realizar pruebas de la función hepática antes del inicio del tratamiento con rosuvastatina y 3 meses después. En pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave no se recomienda el uso de **COMBICOL**. **Efectos renales:** Se ha observado proteinuria. **Raza:** Aumento de la exposición en sujetos de origen asiático en comparación con los de raza blanca. **Inhibidores de la proteasa:** No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a menos que se ajuste la dosis de **COMBICOL**. **Enfermedad pulmonar intersticial:** Si se sospecha que un paciente padece enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatina. **Diabetes mellitus:** Los pacientes vulnerables (glucemia en ayunas de 5,6 a 9,9 mmol/L, IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deberán ser monitorizados desde un punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las directrices nacionales. **Fibratos:** Si se sospecha colestiasis en un paciente que está recibiendo **COMBICOL** y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento debe interrumpirse. **Anticoagulantes:** Si se añade **COMBICOL** a la warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a la fluindiona, el cociente internacional normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente. **Ciclosporina:** La administración conjunta de **COMBICOL** y ciclosporina está contraindicada. **Publicación pediátrica:** No se recomienda. **Enfermedad hepática y consumo de alcohol:** Debe usarse con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. **Combicol contiene sodio:** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura, es decir que está esencialmente exento de sodio. **Excipientes:** Rosuvastatina: Celulosa microcristalina silicificada, Silíce coloidal anhidra, Estearato de magnesio. Ezetimiba: Povidona, Celulosa microcristalina, Manitol, Hidroxipropilcelulosa poco sustituida, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio. **INTERACCIONES:** **Contraindicado, ciclosporina.** **Asociaciones no recomendadas:** Inhibidores de la proteasa (ej.: atazanavir, ritonavir), Inhibidores de proteínas transportadoras (como el transportador de captación hepática OATP1B1 y el transportador de flujo BCRP), Gemfibrozil y otros fármacos hipolipemiantes (fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes, ácido nicotínico). **Otras asociaciones:** Anticídicos, Eritromicina, Enzimas del citocromo P450 (inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4/inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4), Antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos), Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS), Colestiramina, Estatinas (atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina), Otros medicamentos (ácipsona, el dextranotransferrina, la digoxina, la gliclazida, la tolbutamida o el midazolam, cimetiídina). **Si se observa que el medicamento provoca un aumento de menos del doble del AUC de la rosuvastatina, no es necesario reducir la dosis inicial, si bien se debe extremar la precaución si se aumenta la dosis de rosuvastatina por encima de 20 mg.** **FERTILIDAD/EMBARAZO Y LACTANCIA:** Está contraindicado en el embarazo y la lactancia. Las mujeres con capacidad de concebir deben emplear métodos anticonceptivos adecuados. Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con **COMBICOL**, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente. **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:** posibilidad de aparición de mareos durante el tratamiento. **EFFECTOS ADVERSOS:** Esguientes, Diabetes mellitus, cefaleas, mareos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, diarrea, flatulencias, migraja, astenia, fatiga, ALT y/o AST elevada. Poco frecuentes: apoplejía disminuida, parosmia, acaloramiento, hipertensión, tos, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, náuseas, boca seca, gastritis, prurito, erupción, urticaria, artralgia, espasmos musculares, cernicalgia, dolores de espalda, pérdida de fuerza muscular, dolor en extremidades, dolor torácico, dolor, astenia, edema periférico, ALT y/o AST elevada, CK sérica elevada, gamma glutamiltransferasa elevada, prueba anormal de función hepática. Raras: Trombocitopenia, reacciones de hipersensibilidad como angioedema, pancreatitis, transaminasas hepáticas elevadas, miopatía (como miositis), rabdomiólisis, síndrome tipo lupus, rotura muscular. Muy raras: Polineuropatía, pérdida de memoria, ictericia, hepatitis, artralgia, hematuria, ginecomastia. **Frecuencia no conocida:** (Reacciones adversas adicionales de la Ezetimiba notificadas en la experiencia poscomercialización. Puesto que estos acontecimientos adversos se han identificado a través de notificaciones espontáneas, se desconocen sus frecuencias reales y no se pueden estimar) trombocitopenia, hipersensibilidad como erupción, urticaria, anafilaxia y angioedema, depresión, neuropatía periférica, alteraciones del sueño (como insomnio y pesadillas), mareo, tos, disnea, diarrea, pancreatitis, estreñimiento, hepatitis, colestiasis, colestitis, síndrome de Steven – Johnson, fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme, miopatía neocant inmunomediada, trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con rotura, miopatía, rabdomiólisis, edema. **SOBREDOSIS:** En caso de sobredosis, deberán instaurarse medidas sintomáticas y de apoyo. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodilisis proporcione algún beneficio. En caso de sobredosis, el profesional médico debe monitorizar estrechamente al paciente. **PRESENTACIONES:** cápsula dura que contiene 2 comprimidos: cápsula de gelatina dura, sin marcas, con mecanismo de cierre tipo Coni-Snap, con tapa de color amarillo y cuerpo de color amarillo. **SERVIER ARGENTINA S.A.**, Av. Castañares 3222 - CABA. Tel: 0800-777-SERVIER (7378437). Directora técnica: Nayla Sabbatella. Farmacéutica: [www.servier.com.ar](http://www.servier.com.ar). Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59418 Última revisión: Junio/2022

**Referencias:**  
 1. Hea F et al. Adv Ther. 2021;38(10):5270-5285 <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01892-7>.  
 2. Climent E, Bea A.M., Benjaides D, et al. LDL Cholesterol Reduction Variability with Different Types and Doses of Statins in Monotherapy or Combined with Ezetimibe: Results from the Spanish Atherosclerosis Society Dyslipidaemia Registry. *Cardiovasc Drugs Ther* 36, 301–308 (2022).  
 3. Katzmarz, Julius Et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clinical Research in Cardiology* (2022) 111:243–252.



Efectividad del tratamiento hipolipemiante: La hora de las combinaciones.

#3



**Dr. Alberto J. Lorenzatti**  
 Médico Cardiólogo y Experto en Lípidos. Co-Director del Instituto Médico DAMIC y Fundación Rusculleda de Investigación en Medicina (Córdoba, Argentina). Ex Presidente de la Federación Argentina de Cardiología. Co-Fundador y Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Lípidos. Co-Editor del European Heart Journal. Gobernador del Capítulo Argentino del Colegio Americano de Cardiología. Miembro del Board Ejecutivo de la Sociedad Internacional de Aterosclerosis.



**SERVIER ARGENTINA S.A.**  
 Av. Castañares 3222 - C.A.B.A.  
 Tel: 0800-777 SERVIER (7378437)  
[www.servier.com.ar](http://www.servier.com.ar)



En la práctica clínica un número significativo de individuos no llegan a las metas de niveles de colesterol establecidas por las guías de prevención cardiovascular. En muchos casos se utilizan dosis insuficientes de estatinas, en otros existe algún grado de intolerancia real o percibida. La adición de ezetimiba es el siguiente paso establecido por las recomendaciones internacionales para el logro de los objetivos c-LDL, pero en la práctica, dicha alternativa continúa siendo sub-utilizada. Analizamos un reciente metaanálisis sobre la eficacia de la combinación de estatinas con ezetimiba comparado con la duplicación de la dosis de estatinas.

El colesterol LDL aumentado constituye uno de los más importantes factores de riesgo cardiovascular (CV) modificables. La abrumadora evidencia sobre el beneficio de disminuir los niveles plasmáticos de colesterol proviene de numerosos estudios observacionales, prospectivos, genéticos, de aleatorización Mendeliana y de intervención clínico-farmacológica<sup>1,2</sup>. El concepto de que el c-LDL, "cuanto más bajo... mejor y si es más bajo aún mejor" hoy no deja lugar a dudas.

Sin embargo, no pocas veces tropezamos en la práctica clínica con la implementación de ello, a pesar de que las guías de tratamiento internacionales y locales establecen claramente objetivos terapéuticos inferiores a 70 mg/dL<sup>3</sup> e incluso 55 mg/dL<sup>4</sup> para los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. En el mundo real dichas metas se cumplen en el 30% y 16% de los pacientes tratados respectivamente<sup>5</sup>, según estudios en nuestro país.

Mientras para el control de otros factores de riesgo CV como la Hipertensión Arterial, las guías establecen combinaciones de dosis fijas (CDF) como estrategia inicial para casi todos los pacientes<sup>6,7</sup>, en el control de los lípidos, en cambio, las CDF no han sido adoptadas aún por la mayoría de las directrices que, en cambio, plantean el tratamiento por pasos (escalonado), comenzando con estatinas en monoterapia.

Añadir ezetimiba es la primera opción en los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) que no alcanzan las metas de c-LDL, aunque una toma de posición actual de la Sociedad Europea de Aterosclerosis sugiere la combinación inicial de estatina más ezetimiba, en aquellos sujetos con c-LDL alto que probablemente no alcancen el objetivo con una estatina sola<sup>8</sup>.

Recientemente, Yu y colaboradores, publicaron en *Lipids in Health and Disease* (2020, 19:1), un interesante metaanálisis titulado "Eficacia del tratamiento combinado con ezetimiba y estatinas frente a una dosis doble de monoterapia con estatinas"<sup>9</sup>.

Los autores seleccionaron de las bases de datos de PubMed y EMBASE, estudios clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados (RCT) de estatinas más ezetimiba para compararlos con RCT de estudios de duplicación de dosis de estatinas.

Se excluyeron los estudios con un tiempo de finalización más corto o largo de 6 y 52 semanas respectivamente. De ese modo, 11 estudios aplicaron a los criterios de selección con un total de 1926

individuos adultos, 994 utilizando estatinas más ezetimiba (E/E) y 932 duplicación de dosis de estatinas (D/E).

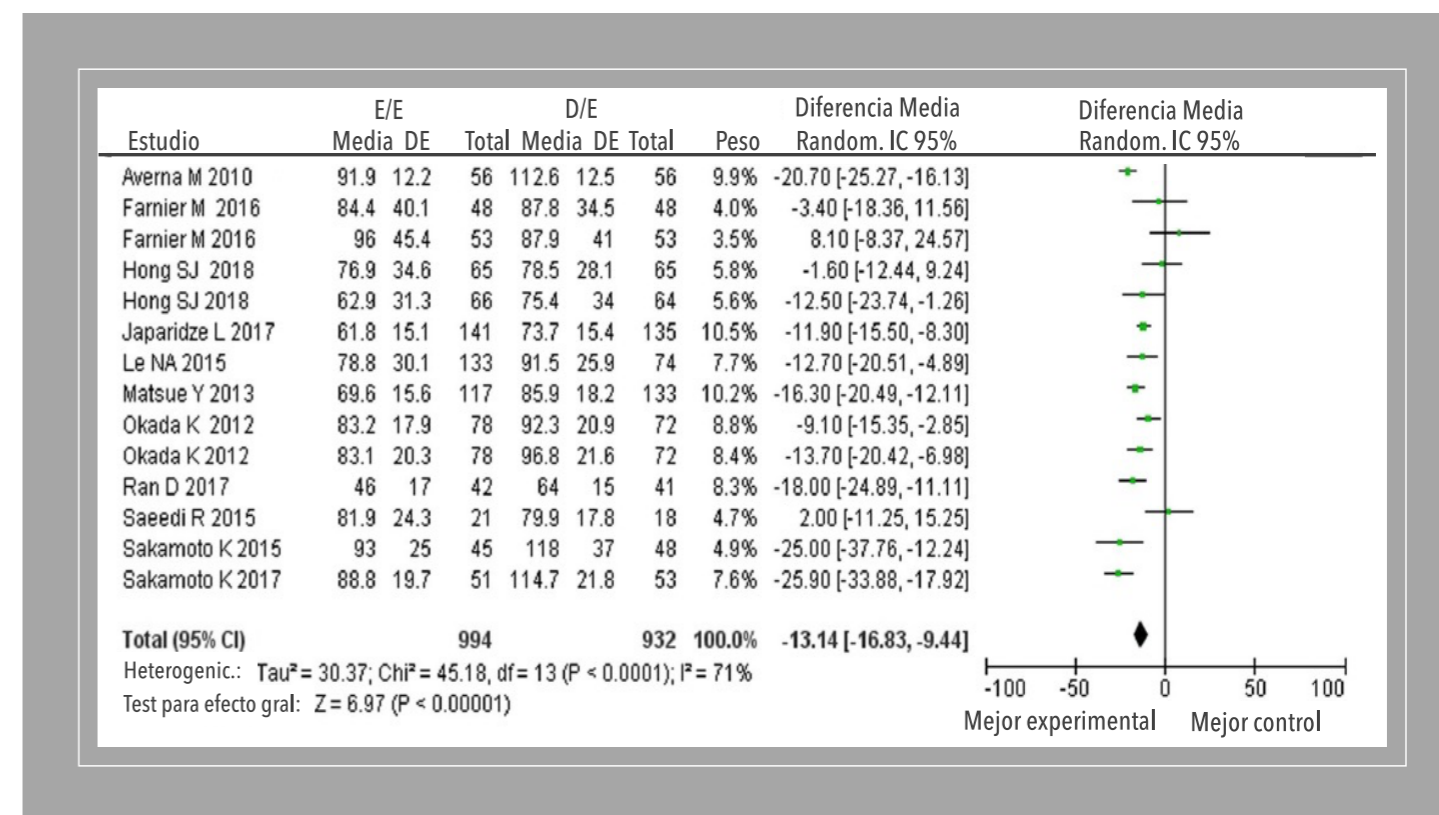
El resultado mostró que los participantes del grupo E/E obtuvieron una concentración de c-LDL significativamente inferior: [Diferencia Media (DM) = -13,14 mg/dL, IC del 95% (-16,83, -9,44), p = 0,00001] al igual que de Colesterol Total (CT): [DM = -23,79 mg/dL, IC 95% (-38,65, -8,93), p = 0,002] desde el inicio hasta el seguimiento, en comparación con el grupo D/E. Además, no se observaron diferencias significativas entre los grupos para las concentraciones de HDL-C: [DM = 0,46mg/dL, IC 95% (- 1,14, 2,06), p = 0,57]. La eficacia del tratamiento a corto plazo (tiempo de finalización entre 6 y 16 semanas) y a largo plazo (52 semanas) sobre el c-LDL entre estos dos grupos no mostró diferencias significativas, lo que indica que la terapia combinada tiene un efecto estable y a largo plazo. El diagrama 1 muestra las diferencias en favor de la combinación estatina/ezetimiba en comparación con doblar la dosis de estatinas.

Los principales resultados de este estudio fueron que la combinación de estatina /ezetimiba 10 mg tuvo un mayor efecto en la reducción del c-LDL y el CT en comparación con la monoterapia con doble dosis de estatina.

La combinación de ezetimiba a la estatina produjo un efecto aditivo, mejorando notablemente el perfil lipídico, según subrayan los autores. El resumen y el metaanálisis de los 11 estudios primarios revelaron que tanto el ezetimiba 10 mg más estatina como la estatina en doble dosis redujeron significativamente el c-LDL y el CT, aunque en comparación, se encontró que la terapia combinada se asoció a una reducción mayor de la concentración de c-LDL y CT en sangre, pero no hubo cambios evidentes en la concentración de HDL-C entre los grupos de tratamiento, lo que sugiere que la terapia combinada debería ser una prioridad cuando se produzcan una resistencia a las estatinas o una eficacia deficiente.

Debemos considerar algunas limitaciones de este metaanálisis como el número de participantes de cada estudio e incluso el número total de la muestra (n = 1926), que para un metaanálisis es relativamente pequeño. Además, habría que tener también en cuenta que la capacidad de reducir los niveles de colesterol con las diferentes estatinas puede variar. Por lo tanto, es probable que se necesiten más estudios con muestras más grandes con la misma estatina, aunque es un hecho conocido que duplicar la dosis de una estatina aporta en promedio un 6% adicional de descenso del c-LDL mientras que coadministrando ezetimiba, el efecto de reducción adicional alcanza un 15-20%.

**Diagrama 1. Metaanálisis del cambio de c-LDL entre grupos (mg/dL). El diagrama muestra el efecto del tratamiento combinado con ezetimibe y estatina frente a la doble dosis de estatina sola, en los niveles plasmáticos de c-LDL. Adaptado de Lipids in Health and Disease (2020) 19:1**



La utilización de ezetimiba también es todavía baja en nuestro país<sup>5,10</sup>, lo cual resulta inentendible siendo una intervención farmacológica que cuenta con sólida evidencia derivada del estudio IMPROVE-IT<sup>11</sup> e incluso de regresión de las lesiones ateroscleróticas por sobre la utilización de estatinas de alta intensidad en monoterapia, como se evidenció en el estudio PRECISE-IVUS<sup>12</sup>.

Los clínicos y los cardiólogos debemos familiarizarnos aún más con la utilización de esta y otras combinaciones farmacológicas en el manejo de las dislipidemias y que sin dudas nos llevarán a una etapa de mejor control del colesterol LDL.

No podemos seguir soslayando en la práctica cotidiana que muchos de nuestros pacientes alcancen y sostengan los valores recomendados por las directrices para c-LDL, y que han evidenciado posibilitar la disminución de eventos CV, la necesidad de revascularización coronaria, y la mortalidad CV, logrando así una mejor cantidad y calidad de vida para nuestros pacientes.

## Bibliografía

1. Ference BA, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* 38 (2017) 2459–2472.
2. Borén J, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur. Heart J.* (2020). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>.
3. Lerman J, et al. Actualización del Consenso de Prevención Cardiovascular. *Revista de la Sociedad Argentina de Cardiología*. Vol. 84 Suplemento 2, Octubre 2016
4. V. Arias et al. Manejo de lípidos y aterosclerosis. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2021; 50 (Supl. 3): 5-32
5. Sigal AR et al / *Rev Fed Arg Cardiol.* 2021; 50(3): 91-97
6. Whelton PK, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension.* 2018;71:1269–324.
7. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021–104.
8. Averna M, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high and very high risk patients. *Atherosclerosis* 2021;325: 99–109
9. Yu et al. Efficacy of combination therapy with ezetimiba and statins versus a double dose of statin monotherapy in participants with hypercholesterolemia: a meta-analysis of literature. *Lipids in Health and Disease* (2020) 19:1. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1182-5>
10. C. Cuneo et al. Logro de los objetivos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad en 18 países fuera de Europa Occidental: Estudio Internacional de Prácticas de Manejo del Colesterol (ICLPS). Sub análisis argentino. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2019; 48(2): 86
11. Cannon CP, et al. Ezetimiba Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 18;372(25):2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489. Epub 2015 Jun 3. PMID: 26039521.
12. Tsujita K, 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. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Aug 4;66(5):495-507. doi: 10.1016/j.jacc.2015.05.065. PMID: 26227186.