

Бойцов С.А.¹, Шахнович Р.М.¹, Терещенко С.Н.¹, Эрлих А.Д.², Кукава Н.Г.¹, Певзнер Д.В.¹, Рытова Ю.К.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ И ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА РЕГИОН–ИМ

<i>Цель</i>	Изучить распространенность гиперлипидемии у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в Российской Федерации, оценить соответствие гиполипидемической терапии, назначаемой при выписке, клиническим рекомендациям, определить число пациентов, которым показано назначение комбинированной липидснижающей терапии для достижения целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП).
<i>Материал и методы</i>	РЕГИОН–ИМ – Российский РЕГИстр Острого иНфаркта миокарда – многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование. Период наблюдения за пациентами разделен на 3 этапа: наблюдение в период пребывания в стационаре, через 6 и 12 мес после включения в регистр. У всех пациентов при поступлении в стационар проводилось определение уровня общего холестерина (ОХС) в плазме крови и ХС ЛНП. При анализе назначаемой липидснижающей терапии оценивали в том числе интенсивность лечения.
<i>Результаты</i>	В исследование были включены 3 620 пациентов, из них гиперлипидемия выявлена при поступлении у 62,4%. Средний уровень ОХС при поступлении составил 5,29 ммоль/л, ХС ЛНП – 3,35 ммоль/л. При выписке 95,4% пациентов после перенесенного ИМ была продолжена или назначена терапия статинами, эзетимиб был назначен 1,22% пациентов. Пациенты с крайне высоким уровнем ХС ЛНП >5 ммоль/л составили 10,7% от числа лиц с гиперлипидемией. Добиться достижения целевого уровня ХС ЛНП ≤1,4 ммоль/л на фоне комбинированной терапии статинами и эзетимибом у данных пациентов невозможно, им показано назначение препаратов из группы ингибиторов PCSK9.
<i>Заключение</i>	По данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН–ИМ отмечается высокая частота гиперлипидемии у пациентов с острым ИМ. Несмотря на большое количество исследований, доказавших необходимость достижения низкого уровня ХС ЛНП, хорошую переносимость и безопасность эзетимиба и препаратов из группы ингибиторов PCSK9, частота назначения комбинированной терапии по-прежнему остается неоправданно низкой. Учитывая данные, полученные в ходе симуляционного исследования, проведенного в Швеции, и результаты, полученные в регистре РЕГИОН–ИМ, большому количеству пациентов показано назначение ингибиторов PCSK9 в составе комбинированной терапии, как наиболее мощного в настоящее время вида липидснижающей терапии, позволяющей в большинстве случаев достигнуть целевых значений уровня ХС ЛНП.
<i>Ключевые слова</i>	Сердечно-сосудистые заболевания; ишемическая болезнь сердца; острый коронарный синдром; инфаркт миокарда; регистр острого инфаркта миокарда; гиперлипидемия; гиполипидемическая терапия
<i>Для цитирования</i>	Boytsov S.A., Shakhnovich R.M., Tereschenko S.N., Erlikh A.D., Kukava N.G., Pevsner D.V. et al. The prevalence of hyperlipidemia and features of lipid-lowering therapy in patients with myocardial infarction according to the Russian register of acute myocardial infarction REGION-MI. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(7):12–22. [Russian: Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н., Эрлих А.Д., Кукава Н.Г., Певзнер Д.В. и др. Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН–ИМ. <i>Кардиология</i> . 2022;62(7):12–22]
<i>Автор для переписки</i>	Рытова Юлия Константиновна. E-mail: rytova_julia@mail.ru

Болезни системы кровообращения являются основной причиной смертности в большинстве стран мира. В нашей стране со значительным отрывом они занимают первое место среди причин инвалидности и смертности. Одно из лидирующих мест по причинам смерти занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). По данным Росстата, в России в 2020 г. от ИБС умерли 508 657 человек,

из которых 58 079 – от инфаркта миокарда (ИМ). Несмотря на то что за последнее десятилетие возможности лечения пациентов с ИМ значительно расширились за счет широкого использования лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, а также применения инвазивных методов лечения [1, 2], краткосрочный и долгосрочный прогнозы после ИМ остаются неблагоприятными.

Ключевым звеном атерогенеза, лежащего в основе ИБС и ИМ, является накопление в стенке артерии холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП), а стойкое снижение его уровня в плазме крови приводит к снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3]. Повышение уровня ХС в плазме крови было отнесено к основным факторам риска развития ИБС уже в первых отчетах Фрамингемского исследования, которое началось в 1948 г. [4]. Тогда же было продемонстрировано, что риск развития ИБС у пациентов с уровнем ХС более 6,76 ммоль/л был в 2 раза больше, чем у пациентов с уровнем ХС менее 5,72 ммоль/л [5]. Снижение уровня ХС в плазме крови является одной из важнейших составляющих вторичной профилактики ИБС.

Российский регистр острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ – многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование, исключающее любое вмешательство в клиническую практику. Включение пациентов в регистр началось в 2020 г. и будет продолжаться 24 мес. Регистр был создан с целью получения данных об особенностях диагностики и лечения пациентов с острым ИМ в российских стационарах, результатах лечения, краткосрочных и отдаленных исходах (через 6 и 12 мес после установления диагноза ИМ). Одна из важных задач регистра – изучение нарушений липидного обмена у пациентов с ИМ в Российской Федерации, назначаемой им гиполипидемической терапии и сопоставление полученных результатов с аналогичными данными международных исследований [6].

Целями этого исследования, основанного на анализе данных, полученных в ходе регистра РЕГИОН-ИМ, являются изучение распространенности гиперлипидемии у пациентов с ИМ в Российской Федерации, оценка ответственности гиполипидемической терапии, назначаемой при выписке, клиническим рекомендациям, а также прогнозирование числа пациентов, которым показано назначение комбинированной липидснижающей терапии для достижения целевых уровней ХС ЛНП.

Материал и методы

РЕГИОН-ИМ – Российский РЕГИСТР Острого инфаркта миокарда – многоцентровое ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование. В регистр включаются все пациенты, госпитализированные в стационары с 1-го по 10-е число каждого месяца с установленным диагнозом острый ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и без подъема сегмента ST (ИМбпST) на основании критериев Четвертого универсального определения ИМ Европейского общества кардиологов – ЕОК (2018 г.).

Включение пациентов в исследование проводится после подписи пациентом или его законным представителем информированного согласия на участие в исследовании и согласия на обработку персональных данных.

Данная программа была разработана и проводится в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, трехсторонним соглашением Международной конференции по гармонизации и Российским ГОСТом по надлежащей клинической практике. В ходе исследования планируется сбор персональных данных пациентов. В силу наблюдательного характера исследования протокол программы, карта пациента, информация, предоставляемая пациентам, не должны получать одобрения Минздрава России, Совета по этике при Минздраве России.

Исследование ведется на платформе CRM «Quinta». В индивидуальную регистрационную карту вносятся следующие данные: контактная информация; демографические характеристики; масса тела, рост; социальный статус; перенесенные, сопутствующие заболевания; сведения о настоящем случае ИМ (время возникновения первых симптомов; время первого контакта с медицинским персоналом и поступления в стационар; данные объективного осмотра, гемодинамические параметры на момент госпитализации); клинические признаки и симптомы; данные лабораторных исследований при поступлении и в первые 24 ч госпитализации; результаты инструментальных методов исследования (электрокардиография, эхокардиография, компьютерная томографическая ангиография, стресс-тест); данные коронарографии и чрескожного коронарного вмешательства – ЧКВ; в случае проведения коронарного шунтирования – дата операции, число шунтов; сведения о тромболитической терапии; лекарственная терапия (принимаемая пациентом на момент госпитализации, полученная на этапе догоспитальной помощи, проводимая в стационаре); клинические исходы в период стационарного лечения. Период наблюдения за пациентами разделен на 3 этапа: наблюдение в период пребывания в стационаре, через 6 и 12 мес после включения в регистр.

У всех пациентов при поступлении в стационар берутся образцы венозной крови, в том числе с целью определения уровня общего ХС (ОХС) в плазме крови и ХС ЛНП. Критериями гиперлипидемии считаются уровень ОХС более 5 ммоль/л или ХС ЛНП более 3 ммоль/л [7]. При расчете уровня ХС у пациентов, которые принимали статины на момент госпитализации, используется коэффициент поправки 1,3 [8]. При анализе назначаемой липидснижающей терапии оценивается также интенсивность лечения. Высокоинтенсивными считаются следующие варианты гиполипидемической терапии: статины в высоких дозах (аторвастатин в дозе 40–80 мг/сут, розувастатин 20–40 мг/сут, симвастатин 40–80 мг/сут, питавастатин 2–4 мг/сут), комбинированная терапия статинами и эзетимибом, назначение ингибиторов PCSK9.

Симуляционное исследование – определение уровня ХС ЛНП, при котором невозможно достижение целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л на фоне комбиниро-

ванной терапии статинами и эзетимибом, с целью оценки доли пациентов, нуждающихся в максимально интенсивной липидснижающей терапии и назначении ингибиторов PCSK9. При расчетах мы исходили из того, что при назначении статинов в высоких дозах можно ожидать снижение уровня липидов максимально на 60%, при добавлении к терапии эзетимиба – дополнительно еще на 20% [8].

Из приведенных расчетов следует, что при исходном уровне ХС ЛНП более 5 ммоль/л добиться достижения целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л без назначения ингибиторов PCSK9 невозможно.

Применялись следующие статистические методы для обработки данных: описательная статистика (математическое ожидание, среднееквадратичное отклонение, медиана, квартили, минимум/максимум) для обобщения первичных результатов, полученных из индивидуальных регистрационных карт пациентов; доверительная оценка параметров (математическое ожидание, стандартное отклонение – SD), позволяющая оценивать исследуемые параметры с заданной надежностью; статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistic ver.24.

Все полученные анамнестические, клинические, лабораторные данные были обработаны методом вариационной статистики. Для количественных параметров определяли среднее значение (M), среднееквадратичное отклонение, ошибку среднего (m), стандартное отклонение (SD), медиану (Me), 95% доверительный интервал (ДИ). Для качественных данных определяли частоту встречаемости признака или события. Для выявления влияния различных факторов на уровень ХС ЛНП применялся непараметрический метод Манна–Уитни. Для сравнения частоты приема статинов в группах пациентов с факторами риска и сопутствующими заболеваниями использовался z-тест для пропорций. В ряде случаев для сравнения средних значений в группах применяли t-критерий.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов

В исследовании принимают участие 86 стационаров, входящих в «инфарктную сеть» в Центральном, Уральском, Сибирском и Дальневосточном федеральных округах (всего 41 регион Российской Федерации). За период с 01.11.2020 г. по 30.10.2021 г. в регистр РЕГИОН–ИМ было включено 3 620 пациентов, 70% от общего числа пациентов составили мужчины. Средний возраст мужчин, включенных в исследование, составил 60 лет, женщин – 71 год. У 17,5% пациентов в анамнезе был ИМ, у остальной когорты больных ИМ был диагностирован впервые. Пациенты с ИМпST составили 74% от всей когорты. У 33,7% пациентов была

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=3 620)

Показатель	Значение
Средний возраст всех пациентов, годы (min–max)	63,01 (18,93–97,24)
Мужчины, %	70,0
Женщины, %	30,0
Средний возраст мужчин, годы (min–max)	60,01 (18,93–95,63)
Средний возраст женщин, годы (min–max)	71 (24,76–97,24)
Пациенты без предшествующего ИМ в анамнезе, %	81,8
Пациенты с повторным ИМ, %	17,5
Курящие пациенты, %	39,2
Пациенты с артериальной гипертензией, %	82,8
Пациенты со стенокардией, %	33,7
Пациенты с ХСН, %	24,3
Пациенты с повышенным ИМТ, %	42,7
Пациенты с ожирением, %	34,1
Пациенты с отягощенной наследственностью по ИБС, %	18,9
ИМпST, %	74

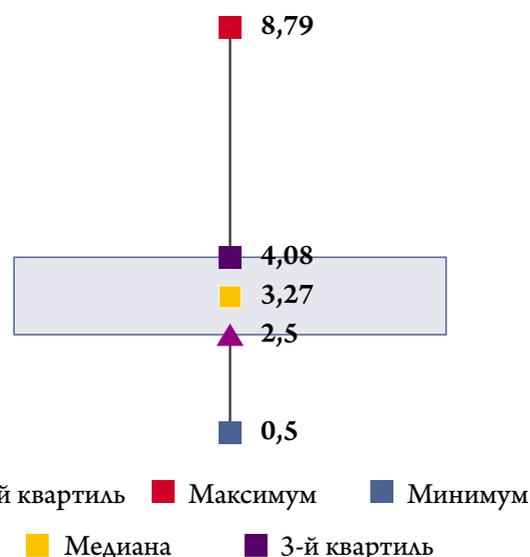
ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST.

ранее диагностирована стенокардия, 18,9% пациентов имели отягощенный анамнез, 82,8% пациентов страдают артериальной гипертензией, ожирением – 34,1% (табл. 1).

Уровень холестерина и частота гиперлипидемии

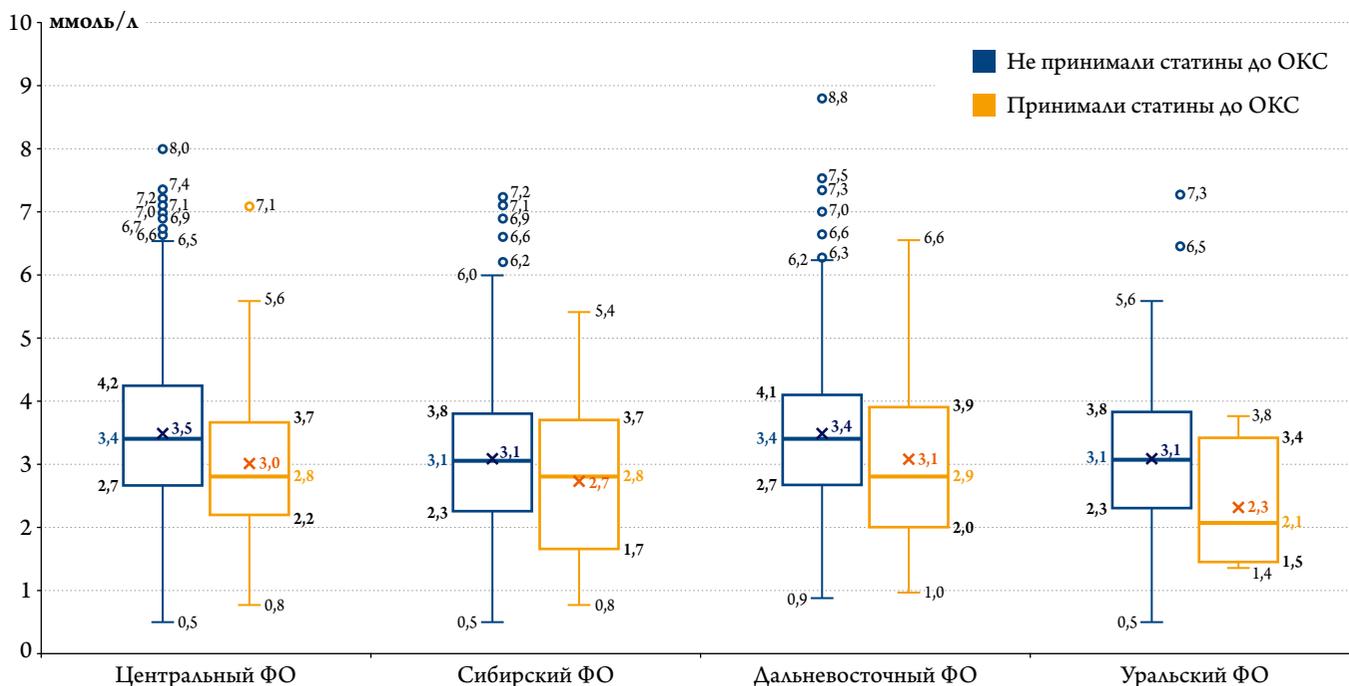
Средний уровень ОХС у пациентов, включенных в исследование, при поступлении составил 5,29 ммоль/л (диапазон 4,3–6,1 ммоль/л), ХС ЛНП –

Рисунок 1. Распределение пациентов по уровню ХС ЛНП (в ммоль/л)



ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рисунок 2. Уровень ХС ЛНП у пациентов в федеральных округах (ФО) в зависимости от приема статинов до развития ОКС (в ммоль/л)

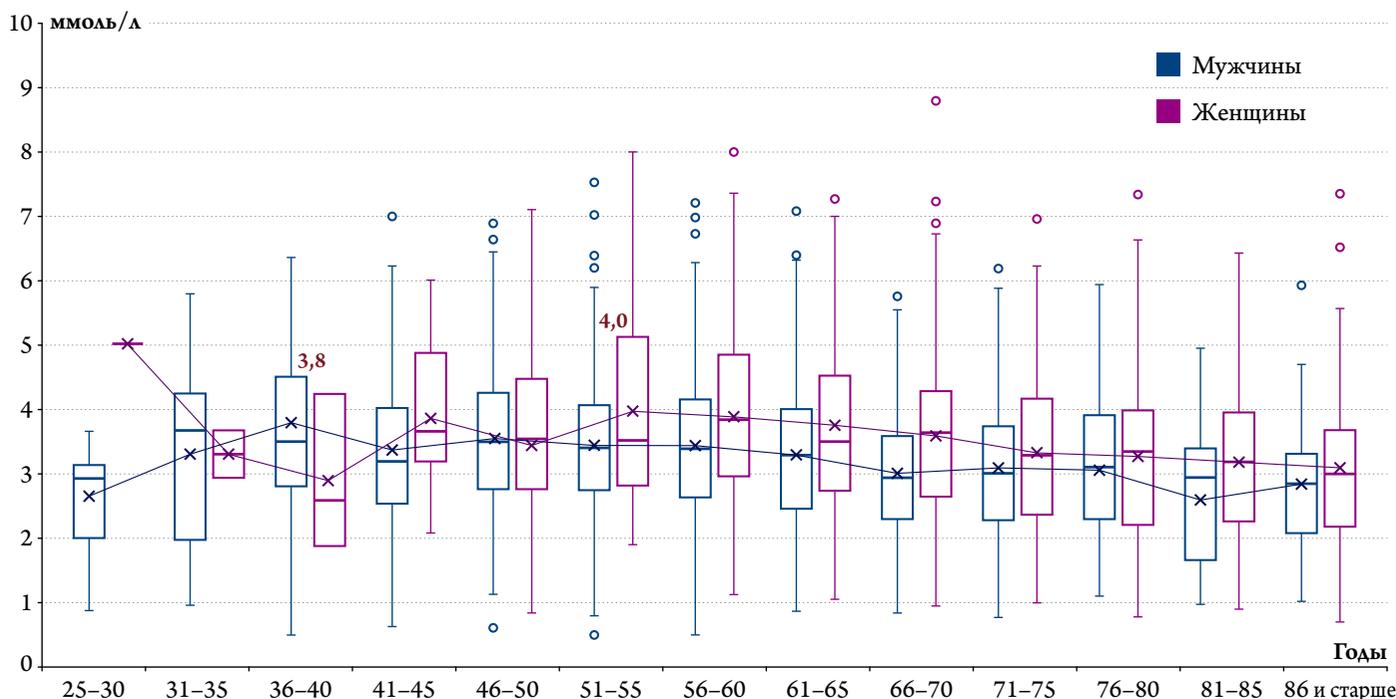


ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ОКС – острый коронарный синдром.

3,35 ммоль/л (диапазон 2,0–4,1 ммоль/л). Распределение пациентов по уровню ХС ЛНП представлено на рис. 1 и рис. 2. Уровень ХС ЛНП >2,5 ммоль/л наблюдался у 75% госпитализированных пациентов,

более 50% пациентов при поступлении имели уровень ХС ЛНП >3,37 ммоль/л. Лишь у 5% госпитализированных пациентов уровень ХС ЛНП был не выше 1,4 ммоль/л.

Рисунок 3. Уровень ХС ЛНП (в ммоль/л) в зависимости от возраста и пола



ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

Средний уровень ХС ЛНП у женщин, получавших гиполипидемическую терапию, составил 3,1 ммоль/л, у женщин, которые не принимали статины, – 3,6 ммоль/л. Средний уровень ХС ЛНП у мужчин, получавших гиполипидемическую терапию, составил 2,9 ммоль/л, у мужчин, которые статины не принимали, – 3,3 ммоль/л.

Наиболее высокий уровень ХС ЛНП среди всех пациентов, госпитализированных с ИМ, был выявлен в возрастной группе 51–55 лет у женщин (4,0 ммоль/л) и в группе 36–40 лет у мужчин (3,8 ммоль/л). Можно отметить, что имеется тенденция к росту уровня ХС ЛНП у пациентов до 65 лет с последующим некоторым снижением у пациентов старше 70 лет (рис. 3).

Влияние факторов риска развития ИБС на липидный состав крови у пациентов с ИМ отображено на рис. 4. Статистически значимых различий между уровнем ХС у курящих и некурящих пациентов, у пациентов с отягощенной наследственностью и без нее, с наличием артериальной гипертензии и без нее не получено. С помощью непараметрического метода Манна–Уитни выявлено статистически значимое снижение уровня ХС ЛНП у пациентов с повторным ИМ ($p < 0,001$), стенокардией напряжения ($p < 0,001$) и сахарным диабетом ($p = 0,004$)

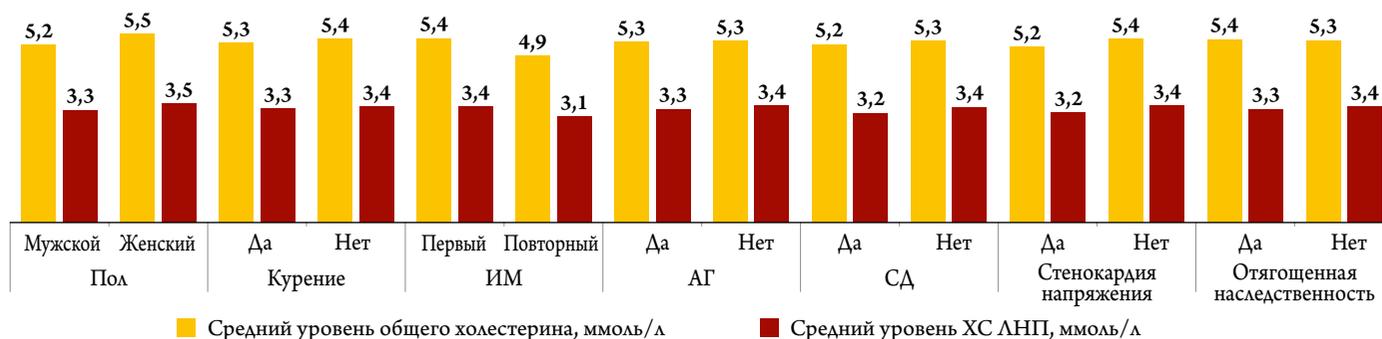
по сравнению с пациентами без указанных заболеваний в анамнезе. Однако в абсолютных значениях средний уровень ХС ЛНП мало различался между группами. Статины при поступлении принимали 13% пациентов из всей когорты, 25% пациентов с ИМ в анамнезе и 17% пациентов со стабильной ИБС (рис. 5).

Среди всех пациентов, включенных в исследование, гиперлипидемия была выявлена при поступлении у 62,4%.

Гиполипидемическая терапия

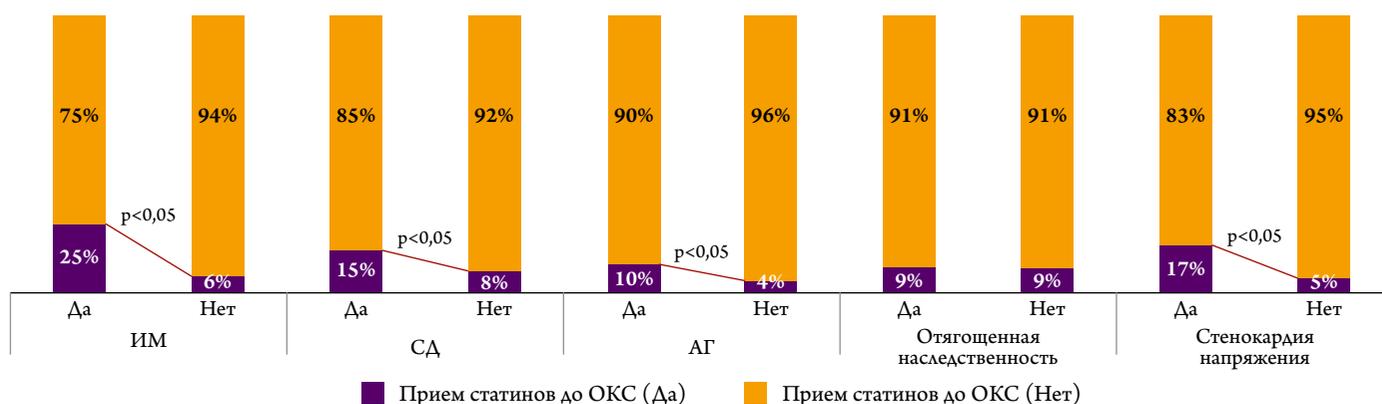
При выписке из стационара у 95,4% пациентов после перенесенного ИМ была продолжена или назначена терапия статинами. При этом 91% пациентов получали аторвастатин (рис. 6). Большинству пациентов была назначена высокоинтенсивная терапия статинами. При этом 96% пациентов, которым был назначен аторвастатин, препарат был назначен в дозах ≥ 40 мг/сут. Среди пациентов, получавших розувастатин, 92% получали препарат в дозе ≥ 20 мг/сут. Все, кому был назначен симвастатин, получали его в дозе ≥ 40 мг/сут, питавастатин назначался в дозе ≥ 2 мг/сут. Эзетимиб был назначен только 9 (1,22%) пациентам; это небольшая выборка, недостаточная для предварительных выводов.

Рисунок 4. Уровни липидов у пациентов с факторами риска развития ИБС и сопутствующими заболеваниями (в ммоль/л)



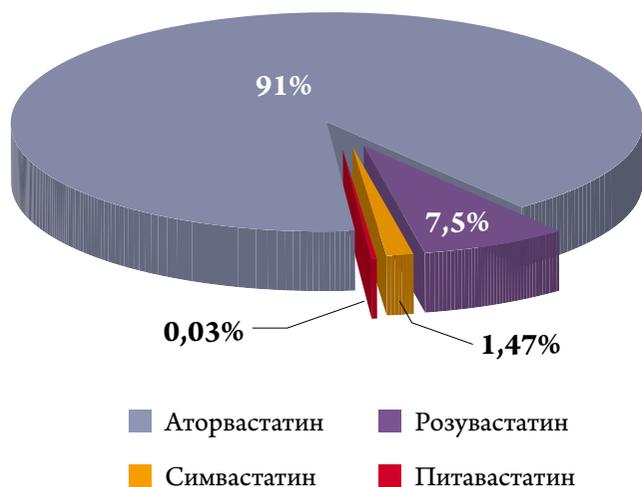
ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рисунок 5. Прием статинов до госпитализации в зависимости от факторов риска и сопутствующих заболеваний



ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет.

Рисунок 6. Назначение статинов во время госпитализации



Симуляционное исследование

Даже при условии приверженности пациентов к назначаемой при выписке терапии статинами в максимальных дозах ряд пациентов не достигли целевых уровней ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л в связи с ограниченными возможностями липидснижающего эффекта препаратов.

Для оценки доли пациентов, нуждающихся в максимально интенсивной комбинированной липидснижающей терапии, которая в настоящее время предполагает назначение трех групп препаратов – статинов, эзетимиба и ингибиторов PCSK9, нами проведено симуляционное исследование. В результате выполненных расчетов получены данные, согласно которым у пациентов, ранее не получавших гиполипидемическую терапию, при исходном уровне ХС ЛНП более 5 ммоль/л добиться достижения целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л на фоне комбинированной терапии статинами и эзетимибом априори невозможно.

Среди пациентов, включенных в регистр РЕГИОН-ИМ, пациенты с крайне высоким уровнем ХС ЛНП > 5 ммоль/л составили 10,7% от числа пациентов с гиперлипидемией. Этим пациентам показано назначение препаратов из группы ингибиторов PCSK9.

Отдаленные результаты гиполипидемической терапии

На начало февраля 2022 г. получены предварительные данные об уровне ХС ЛНП у пациентов спустя 6 мес после ИМ. В протокол нашего исследования не входила оценка динамики уровня ХС в отдаленном периоде, в связи с чем уровень ХС ЛНП через 6 мес после включения в регистр удалось выяснить лишь у 218 пациентов посредством телефонных контактов.

Среди 218 пациентов целевой уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л на фоне гиполипидемической терапии был достигнут лишь у 23%. При этом среди пациентов, принимавших монотерапию статинами, целевой уровень ХС

был достигнут у 21%, а в группе пациентов, получавших комбинированную терапию статинов + эзетимиба, – у 44%, однако таких было очень мало.

Среди 218 пациентов, у которых удалось получить данные об уровне ХС ЛНП на момент мониторинга в 6 мес, 86% получали терапию статинами в высоких дозах, 14% в невысоких дозах.

Обсуждение

Уровень холестерина

Только 25% пациентов, включенных в исследование, имели приемлемый (но не идеальный) уровень ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л, у 50% пациентов был очень высокий уровень ХС ЛНП $> 3,27$ ммоль/л, у 25% пациентов – экстремально высокий уровень ХС ЛНП $> 4,08$ ммоль/л. Уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л был лишь у 5% пациентов.

По данным регистра ОКС, проводившегося во Франции, Pharmacoepidemiologic General Research eXtension (PGRx), средний уровень ХС ЛНП у пациентов с ИМ при поступлении был значительно ниже, чем у пациентов в нашем исследовании (3,35 ммоль/л), и составил 2,9 ммоль/л, а число пациентов с ХС ЛНП ≥ 5 ммоль/л оказалось более чем в 2 раза меньше – всего 4,6% [9]. Для оценки эффективности вторичной профилактики после перенесенного ИМ в Германии был организован регистр PATIENT-CARE. На момент включения в исследование средний уровень ХС ЛНП у пациентов после перенесенного ОКС был также ниже, чем в нашем исследовании – $2,49 \pm 0,83$ ммоль/л [10]. По данным крупного Польского регистра TERCET, уровень ХС при поступлении у пациентов, госпитализированных с ОКС, был выше, чем во Франции и Германии, но ниже, чем у пациентов, включенных в наш регистр. Средний уровень ХС ЛНП у пациентов с ИМпСТ составил 3 ммоль/л, у пациентов с ИМбпСТ – 2,69 ммоль/л [11]. По данным Американского регистра ОКС MAINTAIN, средний уровень ХС ЛНП у пациентов при поступлении составлял 2,6 ммоль/л [12].

Можно предположить, что более высокий уровень ХС у пациентов с ИМ в Российской Федерации в сравнении с США и странами Европы в значительной степени обусловлен особенностями питания. В отличие от указанных стран в России в рационе больше насыщенных животных жиров, богатых ХС, меньше рыбы и овощей. Как следствие, высокий уровень заболеваемости и смертности по причине ИБС/ИМ и других проявлений атеросклероза. Кроме того, данные различия обусловлены более низкой частотой приема статинов у пациентов в Российской Федерации. Это следует из представленных данных о том, что лишь 25% пациентов с факторами риска или установленным ранее диагнозом ИБС в анамнезе получали статины на догоспитальном этапе. Кроме того, нельзя до конца исключить влияние генетических особенностей на уровень ХС у пациентов в разных странах.

Полученные нами данные о том, что наиболее высокий уровень ХС ЛНП у мужчин отмечается в более раннем возрасте (36–40 лет), чем у женщин (51–55 лет), коррелируют с результатами проведенных ранее исследований. По данным крупного популяционного исследования, проведенного в США, уровень ХС ЛНП у мужчин в возрасте от 20 до 59 лет был выше, чем у женщин той же возрастной группы, в то время как среди пациентов старше 60 лет уровень ХС был выше у женщин. Значительное повышение уровня ХС ЛНП у женщин наблюдалось после 50 лет [13]. Такое закономерное повышение уровня ХС плазмы крови у женщин после 50 лет обусловлено наступлением менопаузы, которая существенным образом влияет на развитие гиперлипидемии [14, 15].

Тенденция к снижению уровня ХС в пожилом возрасте, которая зафиксирована в нашем регистре, была продемонстрирована также в ряде других исследований [16, 17]. Снижение уровня ОХС и ХС ЛНП у пациентов пожилого, особенно старческого возраста, может быть обусловлено рядом факторов, связанных как непосредственно с процессом старения, так и с патологическими состояниями. Старческая астения, заболевания пищеварительного тракта, мальнутриция – алиментарные факторы, приводящие к снижению поступления в организм экзогенного ХС [16]. К снижению синтеза эндогенного ХС приводят онкологические заболевания, заболевания печени, а также сочетание нескольких патологических состояний и хронических заболеваний [18].

Гиполипидемическая терапия

Уровень ХС ЛНП в регистре РЕГИОН–ИМ у пациентов с повторным ИМ, стенокардией и сахарным диабетом при поступлении был достоверно ниже, чем у пациентов без данных заболеваний, однако в абсолютных значениях мало различался между группами. Эти данные, с одной стороны, свидетельствуют, что ряд пациентов с факторами риска и отягощенным анамнезом по ИБС принимали статины на догоспитальном этапе, а с другой стороны, доля таких пациентов была незначительной, а интенсивность гиполипидемической терапии низкой.

Только 25% пациентов с ИМ в анамнезе получали статины на момент индексной госпитализации. Это свидетельствует о том, что несмотря на наличие абсолютных показаний к проведению интенсивной гиполипидемической терапии, в клинической практике пациенты с установленным ранее диагнозом ИБС в большинстве случаев либо не получают липидснижающую терапию на амбулаторном этапе, либо интенсивность данной терапии недостаточна. Речь, очевидно, идет как о невысокой частоте назначения препаратов, так и о низкой приверженности к терапии. По данным Французского регистра Research eXtension (PGRx), среди пациентов, у которых были показания к приему ли-

пидснижающей терапии до индексного события, 75% принимали статины на момент госпитализации [9].

При выписке 95,4% пациентов в нашем исследовании была назначена интенсивная гиполипидемическая терапия статинами в высоких дозах, при этом основным препаратом со значительным перевесом был аторвастатин – средство с доказанной эффективностью у пациентов с ОКС [19]. На втором месте – розувастатин, остальные препараты этой группы назначались очень редко. Несмотря на то что большинство пациентов в нашем исследовании после выписки получали статины в высоких дозах или комбинированную терапию статин + эзетимиб, целевой уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л среди больных, которые продолжали прием липидснижающих препаратов, был достигнут всего у 23%.

Общая частота назначения статинов при выписке в нашем исследовании была несколько ниже, чем в российской части исследования EUROASPIRE V – 95,4% против 98%, но значительно выше, чем в общей популяции этого международного многоцентрового регистра, в котором статины при выписке были назначены лишь 85% пациентов. По данным регистра EUROASPIRE V, высокоинтенсивная липидснижающая терапия при выписке назначалась пациентам значительно реже, чем в регистре РЕГИОН–ИМ: высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию получали 54,0% пациентов в российских центрах и 60,3% в исследовании в целом [20].

В регистре PGRx, в отличие от регистра РЕГИОН–ИМ, статины в высоких дозах при выписке были назначены всего 56% пациентов, комбинированную терапию статинами и эзетимибом получали всего 1%. На момент включения пациентов в исследование (2013–2016 гг.) целевой уровень ХС ЛНП, согласно рекомендациям ЕОК по дислипидемии, составлял $\leq 1,8$ ммоль/л [21]. Через 3 мес наблюдения целевой уровень был достигнут лишь у 32%, уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л был достигнут в меньшем числе случаев, чем в нашем исследовании, всего у 15% пациентов [9]. По данным регистра PATIENT-CARE, статины при выписке были назначены 96,7% пациентов (аторвастатин в дозе 40 мг – 66,9%, симвастатин в дозе 40 мг/сут – 38,2%). Стоит отметить, что эзетимиб назначали значительно чаще, чем в нашем исследовании – в 10,6% случаев. Однако, несмотря на исходно более низкий уровень ХС и более частое назначение комбинации статинов и эзетимиба, 41,9% пациентов удалось достичь уровня ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л через 1,5 мес после индексного события [10]. В Польском регистре TERCET статины при выписке назначались реже, чем в нашем исследовании – 91,6% пациентов, наиболее часто назначаемым препаратом был также аторвастатин. Однако интенсивная липидснижающая терапия статинами в высоких дозах была назначена менее 50% пациентов с ОКС, комбинированная терапия была назначена лишь в 3% случаев. Через 12 мес

на фоне терапии снижение ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л наблюдалось у 32,4% пациентов с ИМпСТ и у 29,9% пациентов с ИМбпСТ [11]. По данным регистра MAINTAIN, в США гиполипидемическая терапия при выписке назначалась реже, чем в нашем исследовании – у 89% пациентов. Статины в средних дозах были назначены 77% пациентов, максимальные дозы статинов принимали всего 6,6%. Через 12 мес целевой уровень ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л был достигнут у 31% пациентов [12]. По данным датского популяционного исследования, более 89,4% пациентов, госпитализированных с ОКС, имели уровень ХС ЛНП $> 1,8$ ммоль/л. Интенсивную гиполипидемическую терапию после выписки получали только 29,7% пациентов. Целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л через год после ОКС достигли лишь 39% пациентов [22]. Таким образом, несмотря на то что в большинстве случаев при ОКС назначается интенсивная терапия статинами, иногда в комбинации с эзетимибом, частота достижения целевых уровней ХС ЛНП очень низкая.

Необходимость интенсивной липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда

Впервые эффективность раннего назначения статинов была продемонстрирована еще 20 лет назад в исследовании MIRACL, в которое включали пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. В ходе исследования было доказано, что назначение статинов в течение первых 24–96 ч госпитализации приводит к значительному достоверному снижению частоты развития ССО в течение первых 4 мес после перенесенного ОКС [23]. В исследовании ARMYDA-ACS было доказано, что назначение статинов пациентам с ОКС до ЧКВ приводит к значительному снижению частоты развития ССО (частота смерти, развития ИМ, незапланированной реваскуляризации в группе аторвастатина составила 5%, в группе плацебо – 17%; $p=0,01$) [24].

В крупном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) PROVE IT–TIMI 22 были продемонстрированы не только важность раннего начала терапии статинами, но и необходимость проведения интенсивной гиполипидемической терапии, а именно, назначения статина в максимально переносимой дозе. Включенные в исследование пациенты с ОКС были разделены на 2 группы: в 1-й назначалась терапия правастатином в дозе 40 мг/сут, во 2-й – высокоинтенсивная терапия аторвастатином 80 мг/сут. Частота развития ССО в группе аторвастатина оказалась на 16% меньше, чем в группе правастатина (95% ДИ 5–26; $p=0,005$) [19]. В исследовании PROVE IT–TIMI 22 также показано, что достижение у пациентов, недавно перенесших ОКС, более низкого уровня ХС ЛНП сопровождается более выраженным снижением риска развития ССО, эта зависимость прослеживалась вплоть до уровня ХС ЛНП 1,0 ммоль/л и ниже [25]. Данная гипотеза была

подтверждена и в исследовании IMPROVE-IT, результаты которого продемонстрировали прямую линейную зависимость между снижением уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л и уменьшением риска развития ССО (95% ДИ 0,89–0,99; $p=0,016$) [26]. При ретроспективном анализе данных, полученных в ходе шведского национального регистра SWEDENHEART, было показано, что снижение ХС ЛНП более 50% от исходного, снижение ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л приводит к значительному уменьшению риска развития ССО [27].

Результаты указанных исследований способствовали тому, что стратегия «чем ниже, тем лучше» была одобрена в рекомендациях ЕОК по дислипидемии в 2019 г., согласно которым, целевым уровнем ХС ЛНП у пациентов из группы очень высокого риска является $\leq 1,4$ ммоль/л и снижение как минимум на 50% от исходных значений [8]. В дальнейшем эта позиция поддержана в Российских рекомендациях по лечению хронической ИБС, ИМпСТ, ОКС без подъема сегмента ST [28–30].

По данным исследования PROVE-IT, примерно 30% пациентов, перенесших ОКС, не достигают целевых уровней ХС ЛНП на фоне терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут [25]. В обсервационном исследовании применения гиполипидемической терапии в странах Европы DA VINCI лишь у 18% пациентов из группы очень высокого риска (к которым относятся пациенты, перенесшие ИМ) были достигнуты целевые уровни ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л. Наиболее часто назначаемым режимом гиполипидемической терапии была монотерапия статинами средней интенсивности, а достижение целевых уровней чаще наблюдалось у пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую ингибитор PCSK9 [31].

Во многих исследованиях по изучению липидснижающих препаратов и регистрах было продемонстрировано, что высокая частота недостижения целевого уровня ХС ЛНП связана не только с назначением неинтенсивной терапии или низкой приверженностью пациентов к лечению. Это, прежде всего, связано с тем, что у пациентов, имеющих очень высокие исходные уровни ХС ЛНП, невозможно добиться цели лечения с помощью монотерапии статинами. При назначении аторвастатина и розувастатина в максимальных дозах ожидаемый уровень снижения концентрации ХС ЛНП составляет 53–55% от исходного. Однако, если уровень ХС ЛНП составляет более 3,9 ммоль/л, то для достижения целевых уровней $\leq 1,4$ ммоль/л необходимо снижение уровня ХС ЛНП не менее чем на 60% [21].

В случаях, когда невозможно достичь целевых уровней ХС ЛНП на фоне приема максимальных доз статинов, необходимо проведение комбинированной липидснижающей терапии, назначение вместе со статинами препаратов других классов [32]. Так, в исследовании IMPROVE-IT [26] комбинация симвастатина и эзетимиба была

эффективнее монотерапии статинами и приводила к достоверному снижению частоты развития тяжелых осложнений у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, преимущественно за счет снижения частоты развития нефатальных ИМ и повторных реваскуляризаций.

Согласно последним рекомендациям ЕОК по дислипидемиям [8], в случаях, когда на фоне комбинированной терапии статинами в максимальных дозах и эзетимибом не удается достичь целевого уровня ХС ЛНП, показано назначение наиболее мощных липидснижающих препаратов – ингибиторов PCSK9. Эффективность данных препаратов была доказана в исследованиях ODYSSEY OUTCOMES и FOURIER [33]. В частности, в исследовании FOURIER наблюдалось усиление выраженности снижения риска развития тяжелых ССО от 16% в первый год применения эволокумаба до 25% при применении препарата более года [34]. В исследовании EVOPACS – первом клиническом исследовании по оценке эффективности и безопасности назначения ингибитора PCSK9 эволокумаба в первые 72 ч от начала ОКС – было продемонстрировано, что при назначении комбинированной терапии аторвастатином 40 мг с эволокумабом 90% пациентов достигают целевых уровней ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л, тогда как на монотерапии статинами – всего около 11% [35]. Недавно опубликованные результаты исследования HUYGENS подтвердили наибольшую эффективность липидснижающей терапии при назначении комбинации статинов и эволокумаба в виде снижения уровня ХС ЛНП на 80% от исходного. Кроме того, в ходе данного исследования было изучено влияние ингибиторов PCSK9 на стабилизацию атеросклеротической бляшки у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Комбинация статинов с эволокумабом оказалась в 2 раза эффективнее с точки зрения стабилизации бляшки по сравнению с монотерапией статинами. Минимальная толщина фиброзной покрышки, измеренная с помощью оптической когерентной томографии, увеличивалась через год на фоне монотерапии статинами на 21%, на фоне терапии эволокумабом – на 42,7% [36].

В Швеции в рамках регистра ИМ SWEDENHEART за период 2013–2017 гг. на основании клинических рекомендаций ЕОК по лечению нарушений липидного обмена проведено симуляционное исследование [37]. Целью данного исследования была оценка предполагаемого числа пациентов, которым будет недостаточно терапии статинами в максимальных дозах и которым для достижения целевых уровней ХС потребуется назначение комбинированной гиполипидемической терапии. После выписки из стационара 86,6% пациентов принимали статины в высоких дозах. Через 6–10 нед 82,9% пациентов, включенных в исследование, имели показания к интенсификации липидснижающей терапии в связи с недостижением целевых уровней ХС ЛНП (менее 1,4 ммоль/л или снижение более

чем на 50% от исходного уровня). В симуляционном исследовании при добавлении к максимальным дозам статинов эзетимиба доля пациентов в данной популяции, достигших целевых уровней, увеличивалась до 50,3%. Однако 50,7% пациентов по-прежнему требовалась бы интенсификация терапии с помощью препаратов из группы ингибиторов PCSK9, что значительно больше, чем в нашем исследовании. На фоне комбинированной терапии, включающей ингибиторы PCSK9, удалось достичь целевых уровней ХС ЛНП у более 90% пациентов. В симуляционном исследовании, основанном на данных, полученных в регистре РЕГИОН–ИМ, число пациентов, которым показано назначение ингибиторов PCSK9, составило 10,7%. Российские рекомендации по лечению ИМпST и ИМбпST предполагают возможность раннего назначения алирокумаба или эволокумаба без предварительного назначения эзетимиба этой группе пациентов для наиболее быстрого достижения целевого уровня ХС ЛНП [29, 30]. Эта рекомендация основана на двух позициях. Во-первых, в исследованиях ODYSSEY OUTCOMES и FOURIER совсем незначительное число пациентов получали эзетимиб, т.е. основные данные о преимуществе терапии ингибиторами PCSK9 получены в составе комбинации со статинами. Во-вторых, при значительном повышении уровня ХС ЛНП терапия статинами и эзетимибом, очевидно, окажется недостаточной, и заранее понятно, что придется добавить ингибитор PCSK9, при том что комбинация статинов + ингибитор PCSK9 в большинстве случаев позволяет добиться желаемого результата. Следовательно, логично не назначать необязательный препарат, что особенно важно, учитывая количество лекарств, которое рекомендуют после ИМ.

Заключение

По данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН–ИМ, отмечается высокая частота развития гиперлипидемии у пациентов с острым инфарктом миокарда. Обращает внимание более высокий уровень общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности в сравнении с данными, полученными в ходе европейских и американских регистров. Кроме того, можно отметить низкую частоту назначения гиполипидемической терапии у пациентов с факторами риска развития ишемической болезни сердца на амбулаторном этапе.

Ранняя, интенсивная и при необходимости многокомпонентная липидснижающая терапия является основой вторичной профилактики ишемической болезни сердца. Однако, несмотря на большое количество исследований, доказавших необходимость достижения низкого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов из группы очень высокого риска, что нашло отражение в клинических рекомендациях, хорошую переносимость и безопасность эзетимиба и препаратов из группы

ингибиторов PCSK9, частота назначения комбинированной терапии по-прежнему остается неоправданно низкой не только в РФ, но и во всем мире. Более 50% пациентов, перенесших острый коронарный синдром, не достигают целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности из-за ограниченной эффективности статинов. Учитывая данные, полученные в ходе симуляционного исследования, проведенного в Швеции, и результаты, полученные в регистре РЕГИОН-ИМ, большому числу пациентов показано назначение в составе комбинированной терапии ингибиторов PCSK9 как наиболее мощного в настоящее время вида липидснижающей терапии, позволяющего в большинстве случаев достигнуть целевых уровней холестерина липопротеидов низкой плотности.

Ограничения исследования

В регистре принимают участие только стационары, входящие в инфарктную сеть, что исключает анализ случаев ОИМ в непрофильных стационарах; в настоящее время не все регионы Российской Федерации принимают участие

в программе регистра; в обязательный протокол исследования не входит оценка динамики уровня ХС в отдаленном периоде, в связи с чем уровень ХС ЛНП через 6 мес и более после включения в регистр получен посредством телефонных контактов у небольшого числа пациентов.

Благодарность

Благодарим компанию «Астон Консалтинг» за техническую организацию и ведение регистра «РЕГИОН-ИМ», и отдельно Дмитриеву Наталию Юрьевну за статистическую и аналитическую подготовку данных.

Авторы выражают благодарность компаниям «Амджен», «АстраЗенека», «Берингер Ингельхайм», «Новартис», «Аспен», «Санофи», «Эббот», «Акрихин», «Евросервис», «Р-ФАРМ» за поддержку регистра РЕГИОН-ИМ.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.02.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *European Heart Journal*. 2006;27(19):2285–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl196
- Puymirat E, Battler A, Birkhead J, Bueno H, Clemmensen P, Cottin Y et al. Euro Heart Survey 2009 Snapshot: regional variations in presentation and management of patients with AMI in 47 countries. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2013;2(4):359–70. DOI: 10.1177/2048872613497341
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
- Kannel WB. Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease—Six-Year Follow-up Experience: The Framingham Study. *Annals of Internal Medicine*. 1961;55(1):33. DOI: 10.7326/0003-4819-55-1-33
- Dawber TR, Kannel WB, Revotskie N, Kagan A. The epidemiology of coronary heart disease—the Framingham enquiry. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1962;55(4):265–71. PMID: 13884013
- Boyrtsov S.A., Shakhnovich R.M., Erlikh A.D., Tereschenko S.N., Kukava N.G., Rytova Yu.K. et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI – Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. *Kardiologiya*. 2021;61(6):41–51. [Russian: Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д., Терещенко С.Н., Кукава Н.Г., Рытова Ю.К. и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ – Российский РЕГИстр Острого ИНфаркта миокарда. *Кардиология*. 2021;61(6):41-51]. DOI: 10.18087/cardio.2021.6.n1595
- Kukharchuk V.V., Ezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7–40. [Russian: Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7-40]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
- Bruckert E, Desamericq G, Khachatryan A, Ngo P, Gusto G, Sorio-Vilela F. Patient characteristics, treatment patterns, and adherence to lipid-lowering therapies following an acute coronary syndrome. *Reviews in Cardiovascular Medicine*. 2020;21(4):643–50. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.04.189
- Schwaab B, Zeymer U, Jannowitz C, Pittrow D, Gitt A. Improvement of low-density lipoprotein cholesterol target achievement rates through cardiac rehabilitation for patients after ST elevation myocardial infarction or non-ST elevation myocardial infarction in Germany: Results of the PATIENT CARE registry. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;26(3):249–58. DOI: 10.1177/2047487318817082
- Dyrbus K, Gasior M, Desperak P, Nowak J, Osadnik T, Banach M. Characteristics of lipid profile and effectiveness of management of dyslipidaemia in patients with acute coronary syndromes – Data from the TERCET registry with 19,287 patients. *Pharmacological Research*. 2019;139:460–6. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.12.002
- Melloni C, Shah BR, Ou F-S, Roe MT, Smith SC, Pollack CV et al. Lipid-lowering intensification and low-density lipoprotein cholesterol achievement from hospital admission to 1-year follow-up after an acute coronary syndrome event: Results from the Medications Applied and Sustained Over Time (MAINTAIN) registry. *American Heart Journal*. 2010;160(6):1121-1129.e1. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.09.008
- Swiger KJ, Martin SS, Blaha MJ, Toth PP, Nasir K, Michos ED et al. Narrowing Sex Differences in Lipoprotein Cholesterol Subclasses Following Mid-Life: The Very Large Database of Lipids (VLDL-10B). *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(2):e000851. DOI: 10.1161/JAHA.114.000851
- Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B et al. Are Changes in Cardiovascular Disease Risk Factors in Midlife Women Due to Chronological Aging or to the Meno-

- pausal Transition? *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(25):2366–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.009
15. Torng P-L, Su T-C, Sung FC, Chien K-L, Huang S-C, Chow S-N et al. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure, and body weight—the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis*. 2002;161(2):409–15. DOI: 10.1016/S0021-9150(01)00644-X
 16. Ferrara A, Barrett-Connor E, Shan J. Total, LDL, and HDL Cholesterol Decrease With Age in Older Men and Women: The Rancho Bernardo Study 1984–1994. *Circulation*. 1997;96(1):37–43. DOI: 10.1161/01.CIR.96.1.37
 17. Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: Twenty-one-year follow-up study. *Neurology*. 2007;68(10):751–6. DOI: 10.1212/01.wnl.0000256368.57375.b7
 18. Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G et al. Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality Associations. *Circulation*. 1992;86(3):1046–60. DOI: 10.1161/01.CIR.86.3.1046
 19. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(15):1495–504. DOI: 10.1056/NEJMoa040583
 20. Pogosova N.V., Boytsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.Yu., Arutyunov A.A., Osipova I.V. et al. Drug Therapy and Adherence in Patients With Coronary Heart Disease: Results of the Russian Part of the EUROASPIRE V International Multicenter Study. *Kardiologiya*. 2021;61(8):4–13. [Russian: Погосова Н.В., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Арутюнов А.А., Осипова И.В. и др. Медикаментозная терапия и приверженность к ней пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. *Кардиология*. 2021;61(8):4-13]. DOI: 10.18087/cardio.2021.8.n1650
 21. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
 22. Kristensen MS, Green A, Nybo M, Hede SM, Mikkelsen KH, Gislason G et al. Lipid-lowering therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment after acute coronary syndrome: a Danish population-based cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20(1):336. DOI: 10.1186/s12872-020-01616-9
 23. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D et al. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711. DOI: 10.1001/jama.285.13.1711
 24. Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G et al. Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(12):1272–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.025
 25. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. Can Low-Density Lipoprotein Be Too Low? The Safety and Efficacy of Achieving Very Low Low-Density Lipoprotein With Intensive Statin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(8):1411–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.064
 26. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
 27. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, Renlund H, Leosdottir M, Yari A et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *European Heart Journal*. 2021;42(3):243–52. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1011
 28. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalov V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталов В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):201-50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
 29. Averkov O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu., Novikova N.A., Shakhnovich R.M., Yakovlev A.N. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):251–310. [Russian: Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю., Новикова Н.А., Шахнович Р.М., Яковлев А.Н. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):251-310]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103
 30. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishnikov D.A., Panchenko E.P., Shakhnovich R.M., Yavelov I.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):149–202. [Russian: Барбараш О.Л., Дупляков Д.В., Затеищников Д.А., Панченко Е.П., Шахнович Р.М., Явелов И.С. и др. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):149-202]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4449
 31. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovias P, Bray S, Kiru G et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28(11):1279–89. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa047
 32. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
 33. Furtado RHM, Giugliano RP. What Lessons Have We Learned and What Remains to be Clarified for PCSK9 Inhibitors? A Review of FOURIER and ODYSSEY Outcomes Trials. *Cardiology and Therapy*. 2020;9(1):59–73. DOI: 10.1007/s40119-020-00163-w
 34. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
 35. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter CM et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(20):2452–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.010
 36. Nicholls SJ, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Kataoka Y, Puri R et al. Assessing the impact of PCSK9 inhibition on coronary plaque phenotype with optical coherence tomography: rationale and design of the randomized, placebo-controlled HUYGENS study. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2021;11(1):120–9. DOI: 10.21037/cdt-20-684
 37. Allahyari A, Jernberg T, Hagström E, Leosdottir M, Lundman P, Ueda P. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. *European Heart Journal*. 2020;41(40):3900–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa034