

<https://doi.org/10.34883/Pl.2024.16.2.009>



Рачок С.М.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Профилактика прогрессирования атеросклеротического процесса у пациентов, перенесших острый коронарный синдром: фокус на гиполипидемическую терапию (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 19.03.2024

Принята: 08.04.2024

Контакты: svetlana_rachok@yahoo.com

Резюме

Патологический процесс, приводящий к атеросклерозу, носит комплексный характер. При этом дислипидемия, связанная с повышенным уровнем атерогенных липопротеинов в плазме или функциональным нарушением антиатерогенных липопротеинов, отлично вписывается в концепцию хронического воспаления и сохраняет ключевую роль в развитии и прогрессировании атеросклероза. Лечение дислипидемии у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, проводится в соответствии с действующими рекомендациями с сочетанием фармакологических вмешательств и модификации образа жизни. Применяемые в настоящее время гиполипидемические препараты, в первую очередь статины, представляют собой основные препараты для вторичной профилактики ишемической болезни сердца благодаря их роли в снижении уровня холестерина и плеiotропным эффектам.

Ключевые слова: атеросклероз коронарных артерий, дислипидемия, гиполипидемическая терапия, статины, вторичная профилактика атеросклероза

Svetlana M. Rachok

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Prevention of Progression of the Atherosclerotic Process in Patients Who Have Suffered Acute Coronary Syndrome: Focus on Lipid-Lowering Therapy (A Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 19.03.2024

Accepted: 08.04.2024

Contacts: svetlana_rachok@yahoo.com

Abstract

The pathological process leading to atherosclerosis is complex. At the same time, dyslipidemia mainly referred to elevated plasma levels of atherogenic lipoproteins or functional impairment of anti-atherogenic lipoproteins fits perfectly into the concept of chronic inflammation and plays a pivotal role in the development and progression of atherosclerosis. After an acute coronary syndrome event, dyslipidaemia should be managed according to the current guidelines, with a combination of pharmacological interventions and lifestyle modification. Currently used lipid-lowering drugs, primarily statins, represent the main medications for the secondary prevention of coronary artery disease due to their role in cholesterol reduction and pleiotropic effects.

Keywords: coronary atherosclerosis, dyslipidemia, lipid-lowering therapy, statins, secondary prevention of atherosclerosis

Атеросклероз представляет собой хроническое воспалительное заболевание эластических и мышечно-эластических артерий, обусловленное липидными и другими метаболическими изменениями, и является основной причиной ишемической болезни сердца (ИБС). Патологический процесс, приводящий к атеросклерозу, носит комплексный характер. Избыточное отложение проатерогенных липидов и липопротеинов в интиму артерий приводит к структурной деструкции и функциональным нарушениям эндотелиальных клеток, а также привлекает моноциты к миграции через эндотелиальный барьер [1]. Отложения липидного субстрата способствуют развитию воспалительной реакции, при которой циркулирующие моноциты прикрепляются к эндотелиальным клеткам, которые, в свою очередь, экспрессируют молекулы адгезии и селектины, увеличивая миграцию моноцитов в субэндотелиальное пространство. Моноциты затем превращаются в пенистые макрофаги, богатые эфирами холестерина и свободными жирными кислотами, которые проникают в стенки артерий и приводят к патологическому утолщению интимы, вызывая превращение липидного пула в некротическое ядро. Атеросклеротическая бляшка, содержащая пенистые макрофаги, склонна к эрозированию или разрыву бляшки, что приводит к тромбозу сосуда и острой коронарной симптоматике [2].



Несмотря на то что атеросклероз сегодня можно характеризовать как особую самостоятельную форму воспаления, имеющую не только общие черты, но также и принципиальные отличия от вялотекущего воспалительного процесса и различных вариантов канонического воспаления (классический васкулит) [3], дислипидемия, в основном связанная с повышенным уровнем атерогенных липопротеинов в плазме или функциональным нарушением антиатерогенных липопротеинов, также играет ключевую роль в развитии атеросклеротического процесса [4].

Еще один компонент развития атеросклеротического процесса – клеточное старение, он активно изучается в последние десятилетия [4]. Дислипидемия способствует развитию и прогрессированию атеросклероза посредством множества механизмов, один из которых может быть связан с клеточным старением. К основным категориям проатерогенных липидов и липопротеинов относятся модифицированные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины, богатые триглицеридами (ТГ), и их гидролизаты, а также дисфункциональные липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Проатерогенные липиды и липопротеины могут приводить к старению различных типов клеток (рис. 1), участвующих в атеросклерозе, включая эндотелиальные клетки (ЭК), эндотелиальные клетки-предшественники (ЭКП), гладкомышечные клетки сосудов (ГМК), макрофаги и мезенхимальные стволовые клетки (МСК), полученные из жировой ткани. Эти клетки, подвергшиеся старению, демонстрируют снижение скорости репликации, увеличение воспаления и количества активных форм кислорода, которые способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза. Стареющие ЭК нарушают целостность и проницаемость эндотелия, что способствует накоплению окисленных ЛПНП и в конечном итоге приводит к атеросклерозу. Для стареющих ЭКП также характерны функциональные нарушения дифференцировки, миграции и ангиогенеза, что приводит к дисфункции васкуляризации и ускорению атеросклероза. Стареющие ГМК характеризуются плохой способностью к пролиферации и кальцинирующим фенотипом, что означает нарушение функции формирования атеросклеротической фиброзной капсулы и, таким образом, способствует уязвимости бляшек. Стареющие макрофаги с повышенным накоплением липидов ускоряют формирование атеросклеротического ядра. Стареющие МСК в периваскулярной жировой ткани способствуют патогенезу атеросклероза посредством паракринной секреции различных воспалительных факторов. Вместе эти клетки, подвергшиеся индуцированному гиперлипидемией старению, ускоряют возникновение и прогрессирование атеросклероза [4].

Применяемые в настоящее время гиполипидемические препараты, в первую очередь статины [5], представляют собой основные препараты для первичной и вторичной профилактики ИБС благодаря их роли в снижении уровня холестерина [6]. Кроме того, результаты некоторых клинических исследований показали, что польза от применения статинов оказалась выше, чем ожидалось, и не зависела только от гиполипидемических эффектов [7–9]. Эти плеiotропные эффекты, не зависящие от снижения уровня липидов, включали противовоспалительные, антиокислительные, антитромбоцитарные эффекты и улучшение функции ЭК [9]. Было продемонстрировано, что статины ингибируют старение эндотелиальных клеток [5, 10], гладкомышечных клеток сосудов [11] и эндотелиальных клеток-предшественников [12]. Основными механизмами плеiotропных эффектов являлись: снижение внутриклеточных активных форм кислорода (АФК) [5], ингибирование воспалительной реакции [13],

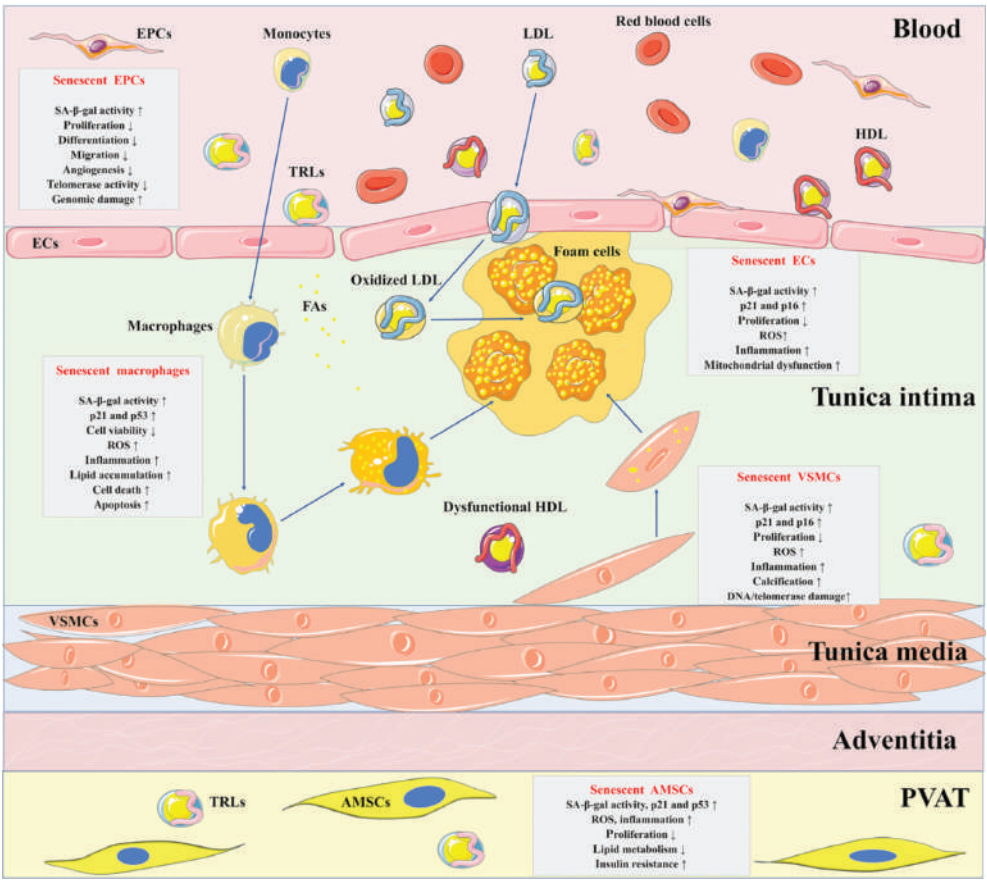


Рис. 1. Вклад индуцированного дислипидемией клеточного старения в патогенез атеросклероза [4]

Fig. 1. Contributions of dyslipidemia-induced senescence to atherosclerosis [4]

Примечания/Notes: blood – кровь; tunica intima – интима; tunica media – медиа; adventitia – адвентиция; PVAT – perivascular adipose tissue (периваскулярная жировая ткань); EPCs – senescent endothelial progenitor cells (стареющие эндотелиальные клетки-предшественники); monocytes – моноциты; TRLs – triglyceride-rich lipoproteins (богатые триглицеридами липопротеины); LDL – low-density lipoprotein (липопротеин низкой плотности, ЛПНП); oxidized LDL – окисленные ЛПНП; red blood cells – красные клетки крови; HDL – high-density lipoprotein (липопротеин высокой плотности, ЛПВП); dysfunctional HDL – дисфункциональные ЛПВП; macrophages – макрофаги; FAs – fatty acids (жирные кислоты); foam cells – пенистые клетки; AMSCs – adipose-derived mesenchymal stem cells (мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани).

восстановление митохондриальной функции [10], экспрессия эндотелиальной синтазы оксида азота [14], ослабление повреждений ДНК и укорочения теломер [11] и регуляция белков клеточного цикла [12]. Эти данные подразумевают, что защитная роль статинов при атеросклерозе обусловлена как снижением уровня атерогенных липопротеинов, так и плеiotропными эффектами, в том числе и ингибированием клеточного старения.

В настоящее время лечение пациентов с дислипидемией проводится в соответствии с действующими рекомендациями с сочетанием фармакологических



вмешательств и модификации образа жизни [15]. В результате ряда исследований было продемонстрировано, что более низкие уровни холестерина ЛПНП после ОКС связаны с более низкой частотой сердечно-сосудистых событий [16]. В настоящее время целью вторичной профилактики является снижение уровня холестерина ЛПНП до $<1,4$ ммоль/л или достижение снижения уровня холестерина ЛПНП на $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем. Для пациентов, у которых в течение 2 лет наблюдается второе сердечно-сосудистое событие (не обязательно того же типа, что и первое событие), дополнительную пользу может принести целевой уровень холестерина ЛПНП $<1,0$ ммоль/л [15, 17, 18].

При возникновении ОКС липидснижающую терапию следует начинать как можно раньше, как для прогностической пользы, так и для повышения приверженности пациентов лечению после выписки (см. таблицу) [19]. Рекомендуется начинать прием статинов высокой интенсивности как можно раньше после госпитализации, предпочтительно перед проведением ЧКВ, и в максимально переносимых дозах для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП. В настоящее время к высокоинтенсивной и высокодозовой терапии статинами относят терапию аторвастатином в дозе 40 и 80 мг в сутки и розувастатином в дозе 20 и 40 мг в сутки [15, 20]. Интенсивность терапии статинами следует увеличить до высокодозовой у пациентов, получавших низко- или среднедозовую терапию до развития ОКС. В исследовании IMPROVE-IT ранее добавление эзетимиба после ОКС (в течение 10 дней) к предшествующей терапии статинами или одновременное назначение со статинами у пациентов, ранее их не принимавших (две трети пациентов), сравнивалось с монотерапией статинами [21]. Было показано, что лечение эзетимибом безопасно и обеспечивает долгосрочные преимущества в отношении сердечно-сосудистых исходов. Таким образом, если пациенты принимают максимально переносимую дозу статинов или ранее не получали терапию статинами, а уровень холестерина ЛПНП указывает на то, что маловероятно, что целевые показатели будут достигнуты только с помощью терапии статинами, уже в текущую госпитализацию по причине ОКС следует инициировать назначение эзетимиба в дополнение к статину (или сразу назначать комбинированное лечение: статин плюс эзетимиб) [15, 21]. В исследовании ODYSSEY OUTCOMES лечение ингибитором пропротеинконвертазы субтилизин/кексина типа 9 (PCSK9) алирокумабом было начато как можно раньше в течение первого месяца после ОКС [18]. Было показано, что лечение ингибиторами PCSK9 является безопасным и эффективным в снижении уровня холестерина ЛПНП у пациентов, госпитализированных с ОКС [22–24]. Недавние данные также показали улучшение фенотипа бляшек и регрессии бляшек у пациентов с ОКС, получавших ингибиторы PCSK9 [25, 26]. Учитывая данные исследований о долгосрочных преимуществах ингибиторов PCSK9 и данные наблюдений о важности снижения уровня ЛПНП на ранних стадиях после ОКС, лечение ингибиторами PCSK9 следует начинать во время госпитализации с ОКС у пациентов, которые не достигли целевого уровня холестерина ЛПНП несмотря на лечение статином и эзетимибом до госпитализации [17, 18, 27–29].

Во всех случаях уровень липидов следует оценивать повторно через 4–6 недель после каждой корректировки препарата или дозы, чтобы определить достижение целевых уровней липидов и выявить какие-либо проблемы с безопасностью. Режим приема препаратов, при котором достигнуты терапевтические цели, продолжается. Если целевые значения уровня ЛПНП не достигаются при использовании только

Рекомендации по долгосрочной гиполипидемической терапии пациентов, перенесших ОКС [19]
Recommendations for long-term lipid-lowering therapy in ACS patients [19]

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендовано начинать так рано, как только возможно (или продолжать), высокодозовую терапию статинами, несмотря на стартовый уровень ХС ЛПНП	I	A
Рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л и снижение уровня ХС ЛПНП ≥50% от базового	I	A
Если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут после 4–6 недель, несмотря на прием максимально переносимой дозы статинов, рекомендовано добавить эзетимиб	I	B
Если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут после 4–6 недель, несмотря на прием максимально переносимой дозы статинов и эзетимиба, рекомендовано добавить ингибитор PCSK9	I	A
Рекомендовано интенсифицировать липидснижающую терапию во время текущей госпитализации по причине ОКС пациентам, которые уже принимали липидснижающую терапию до госпитализации	I	C
У пациентов с рецидивирующими атеротромботическими событиями (рецидив в течение 2 лет от первого эпизода ОКС), принимающих максимально переносимую терапию статинами, может быть рассмотрен целевой уровень ХС ЛПНП <1,0 ммоль/л	IIb	B
Комбинированная терапия статинами в высоких дозах плюс эзетимиб может быть рассмотрена в течение госпитализации по причине ОКС	IIb	B

максимально переносимой дозы статина, то через 4–6 недель после ОКС рекомендуется добавить эзетимиб [15, 21].

Начинать лечение ингибиторами PCSK9 рекомендуется пациентам, которые не достигают целевого уровня холестерина ЛПНП, несмотря на максимально переносимую терапию статинами и эзетимибом [15, 17, 18]. Наконец, икозапент этил в дозе 2 г два раза в день может использоваться в сочетании со статинами у пациентов с ОКС и уровнем триглицеридов 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на лечение статинами [15, 30]. Алгоритм гиполипидемической терапии у пациентов с ОКС представлен на рис. 2.

Таким образом, согласно современным подходам к гиполипидемической терапии препаратами первой линии у пациентов, перенесших ОКС, являются статины. Розувастатин относится к высокоинтенсивной терапии статинами и в дозировках 20 и 40 мг в сутки позволяет достигать 50% снижения уровня холестерина ЛПНП при долгосрочной терапии [19]. Принципиально важным является максимально раннее назначение розувастатина при ОКС, поскольку начало терапии статинами до чрескожной коронарной интервенции (ЧКВ) ассоциируется со снижением как смертности, так и перипроцедурного повреждения миокарда после ЧКВ [31, 32]. Так, в исследовании Yun и соавт. в случае раннего назначения розувастатина в дозе 40 мг до проведения ЧКВ частота перипроцедурного повреждения миокарда достоверно снижалась в группе розувастатина 40 мг по сравнению с контролем (5,8% против 11,4%, $p=0,035$) [31]. Долговременные эффекты раннего, до проведения ЧКВ, назначения розувастатина в дозе 40 мг сохранялись и после 12 месяцев наблюдения [32]. Так, через 11±3 месяца наблюдения частота серьезных неблагоприятных сердечных событий, включая сердечную смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и любую реваскуляризацию, вызванную ишемией, составила 9,8% у пациентов группы розувастатина по сравнению с 20,5% у пациентов контрольной группы ($p=0,002$) [32].

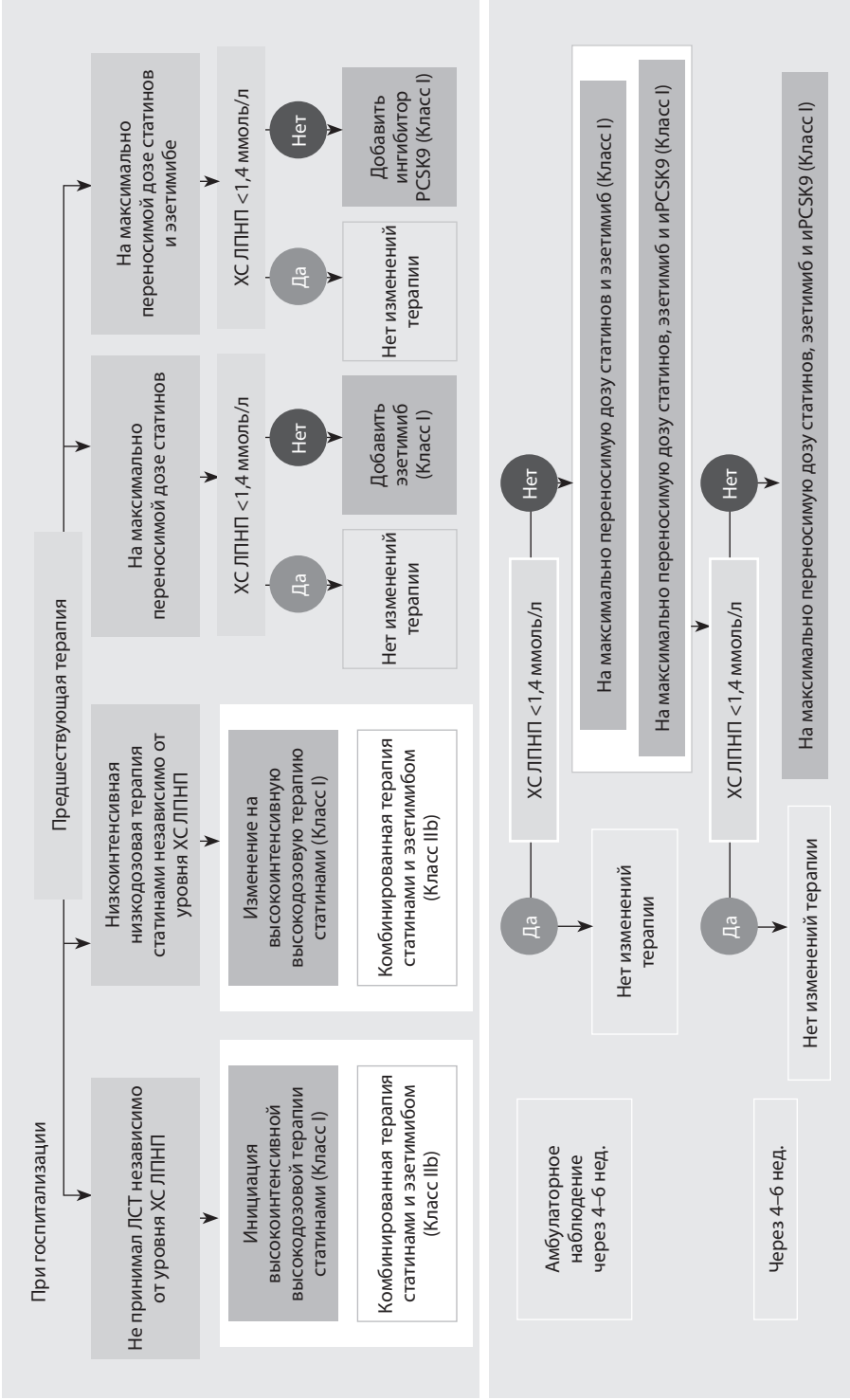


Рис. 2. Гиполипидемическая терапия у пациентов, перенесших острый коронарный синдром [19]
Fig. 2. Lipid-lowering therapy in ACS patients [19]

■ ВЫВОДЫ

1. Повышенные уровни атерогенных липопротеинов в плазме и функциональные нарушения антиатерогенных липопротеинов являются ключевыми факторами в развитии и прогрессировании атеросклероза.
2. Гиполипидемические препараты, в первую очередь статины, представляют собой основные препараты для вторичной профилактики ИБС у пациентов, перенесших ОКС, благодаря их роли в снижении уровня холестерина и плеiotропным эффектам.
3. Достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности определяет эффективность вторичной профилактики и уменьшение вероятности прогрессирования как нативного атеросклеротического процесса, так и неоатеросклероза в стентированных сосудах.
4. При возникновении ОКС рекомендуется начинать прием статинов высокой интенсивности как можно раньше после госпитализации, предпочтительно перед проведением ЧКВ, и в максимально переносимых дозах для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП, прогностической пользы и повышения приверженности пациентов лечению после выписки.
5. Если пациенты принимают максимально переносимую дозу статинов или ранее не получали терапию статинами, но уровень холестерина ЛПНП указывает на то, что маловероятно, что целевые показатели будут достигнуты только с помощью терапии статинами, уже в текущую госпитализацию по причине ОКС следует инициировать назначение эзетимиба в дополнение к статину (или сразу назначать комбинированное лечение: статин плюс эзетимиб).
6. Если целевые значения уровня ЛПНП не достигаются при использовании только максимально переносимой дозы статина, то через 4–6 недель после ОКС рекомендуется добавить эзетимиб либо начинать лечение ингибиторами PCSK9 пациентам, которые не достигают целевого уровня холестерина ЛПНП, несмотря на максимально переносимую терапию статинами и эзетимибом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Martin S.S., Blaha M.J., Blankstein R. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2014;129:77–86. doi: 10.1161/circulationaha.113.003625
2. Aikawa M., Libby P. The vulnerable atherosclerotic plaque: pathogenesis and therapeutic approach. *Cardiovasc Pathol*. 2004;13:125–138. doi: 10.1016/s1054-8807(04)00004-3
3. Gusev E., Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):7910. doi: 10.3390/ijms24097910
4. Xiang Q., Tian F., Xu J. New insight into dyslipidemia-induced cellular senescence in atherosclerosis. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2022;97:1844–1867. doi: 10.1111/brv.12866
5. Gong X., Ma Y., Ruan Y. Long-term atorvastatin improves age-related endothelial dysfunction by ameliorating oxidative stress and normalizing eNOS/iNOS imbalance in rat aorta. *Experimental gerontology*. 2014;52:9–17. doi: 10.1016/j.exger.2014.01.015
6. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350(15):1495–1504. doi: 10.1056/nejmoa040583
7. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003;361(9364):1149–1158. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12948-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12948-0)
8. Glynn R.J., Danielson E., Fonseca F.A. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(18):1851–1861. doi: 10.1056/nejmoa0900241
9. Oesterle A., Laufs U., Liao J.K. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circulation Research*. 2017;120(1):229–243. doi: 10.1161/circresaha.116.308537

10. Zhang JJ., Zhang Y.Z., Peng J.J. Atorvastatin exerts inhibitory effect on endothelial senescence in hyperlipidemic rats through a mechanism involving down-regulation of miR-21-5p/203a-3p. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2018;169:10–18. doi: 10.1016/j.mad.2017.12.001
11. Mahmoudi M., Gorenne I., Mercer J. Statins use a novel Nijmegen breakage syndrome-1-dependent pathway to accelerate DNA repair in vascular smooth muscle cells. *Circulation Research*. 2008;103(7):717–725. doi: 10.1161/circresaha.108.182899
12. Assmus B., Urbich C., Aicher A. HMGCoA reductase inhibitors reduce senescence and increase proliferation of endothelial progenitor cells via regulation of cell cycle regulatory genes. *Circulation Research*. 2003;92(9):1049–1055. doi: 10.1161/01.res.0000070067.64040.7c
13. Dichtl W., Dulak J., Frick M. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23(1):58–63. doi: 10.1161/01.atv.0000043456.48735.20
14. Ota H., Eto M., Kano M.R. Induction of endothelial nitric oxide synthase, SIRT1, and catalase by statins inhibits endothelial senescence through the Akt pathway. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2010;30(11):2205–2211. doi: 10.1161/atvbaha.110.210500
15. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
16. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I. 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. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144
17. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
18. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174
19. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720–3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191
20. Navarese E.P., Kowalewski M., Andreotti F. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014;113:1753–1764. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.02.034
21. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–2397. doi: 10.1056/nejmoa1410489
22. Koskinas K.C., Windecker S., Pedrazzini G. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2452–2462. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.010
23. Trankle C.R., Wohlford G., Buckley L.F. Alirocumab in acute myocardial infarction: results from the Virginia Commonwealth University Alirocumab Response Trial (VCU-AlirocRT). *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;74:266–269. doi: 10.1097/FJC.0000000000000706
24. Iannuzzo G., Gentile M., Bresciani A. Inhibitors of protein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) and acute coronary syndrome (ACS): the state-of-the-art. *J Clin Med*. 2021;10:1510. doi: 10.3390/jcm10071510
25. Räber L., Ueki Y., Otsuka T. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327:1771–1781. doi: 10.1001/jama.2022.5218
26. Nicholls S.J., Kataoka Y., Nissen S.E. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15:1308–1321. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.03.002
27. Schubert J., Lindahl B., Melhus H. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42:243–252. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1011
28. Gencer B., Mach F., Murphy S.A. Efficacy of evolocumab on cardiovascular outcomes in patients with recent myocardial infarction: a prespecified secondary analysis from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5:952–957. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0882
29. O'Donoghue M.L., Giugliano R.P., Wiviott S.D. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation*. 2022;146:1109–1119. doi: 10.1161/circulationaha.122.061620
30. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11–22. doi: 10.1056/nejmoa1812792
31. Yun K.H., Jeong M.H., Oh S.K. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2009;137:246–251. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.06.055
32. Yun K.H., Oh S.K., Rhee S.J. 12-month follow-up results of high dose rosuvastatin loading before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2011;146(1):68–72. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.04.052