

Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС)

Ежов М. В.¹, Близнюк С. А.¹, Тмоян Н. А.¹, Рожкова Т. А.¹, Дупляков Д. В.², Сальченко В. А.², Качковский М. А.³, Шапошник И. И.⁴, Генкель В. В.⁴, Гуревич В. С.⁵, Уразгильдеева С. А.⁵, Трегубов А. В.⁵, Музалевская М. В.⁵, Бажан С. С.⁶, Тимошенко О. В.⁶, Урванцева И. А.⁷, Кожокар К. Г.⁷, Соколов А. А.⁸, Тишко В. В.⁸, Боева О. И.⁹, Болотова Е. В.¹⁰, Намитоков А. М.¹⁰, Кушнарева Ю. Б.¹¹, Кузнецова Т. Ю.¹², Корнева В. А.¹², Богданов Д. Ю.¹³, Чичина Е. Е.¹⁴, Соловьев В. М.¹⁵, Ершова А. И.¹⁶, Мешков А. Н.¹⁶, Макогоненко В. И.¹⁶, Галавич А. С.¹⁷, Садыкова Д. И.¹⁷, Помогайбо Б. В.¹⁸, Барбараш О. Л.¹⁹, Кашталап В. В.¹⁹, Шутемова Е. А.²⁰, Исаева И. Г.²⁰, Хохлов Р. А.²¹, Олейников В. Э.²², Авдеева И. В.²², Малахов В. В.¹, Чубыкина У. В.¹, Константинов В. О.²³, Алиева А. С.²⁴, Овсянникова В. В.²⁵, Фурменко Г. И.²⁵, Черных Т. М.²⁵, Абашина О. Е.²⁶, Джанибекова А. Р.²⁷, Сланикова Е. С.²⁸, Галимова Л. Ф.²⁸, Дуплякова П. Д.²⁹, Воевода М. И.⁶

Цель. В 2017г Российский многоцентровый регистр семейной гиперхолестеринемии (РосГХС) был преобразован в Регистр пациентов с семейной гиперхолестеринемией и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недостаточной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии (РЕНЕССАНС), целью которого стал максимальный охват не только больных семейной гиперхолестеринемией (СГХС), но и больных с имеющимися атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых современная гиполипидемическая терапия не позволяла добиться целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП).

Материал и методы. Регистр РЕНЕССАНС является открытым, национальным, наблюдательным исследованием и включает больных с определенной и вероятной (согласно голландским или британским критериям) гетерозиготной и гомозиготной СГХС, а также пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. Были разработаны 2 регистрационные формы: для больных СГХС и больных очень высокого риска. Врачи заполняли формы в бумажном и электронном виде. Учитывали наличие факторов риска атеросклероза и анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, соблюдение диеты и гиполипидемической терапии. В каждом центре выполняли определение концентрации: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда: $ХС\ ЛНП = ОХС - ХС\ ЛВП - ТГ / 2,2$ (ммоль/л).

Результаты. Всего включено 1208 больных СГХС и 497 больных очень высокого риска (средний возраст 54±13 и 61±8 лет, соответственно, 38% и 36% мужчин). При включении средние уровни липидов крови: ОХС — 9,4±2,3 и 6,9±1,5 ммоль/л, ХС ЛНП — 6,6±2,1 и 4,5±1,3 ммоль/л, соответственно. Частота применения гиполипидемической лекарственной терапии достигает в обеих группах 70%, однако достижение целевого уровня ХС ЛНП крайне редко.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной приверженности и невысокой эффективности стандартной гиполипидемической терапии как при СГХС, так и у больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском. Для лечения резистентной гиперхолестеринемии показаны ингибиторы PCSK9. Регистр РЕНЕССАНС позволяет улучшить диагностику СГХС, оценить эффективность лечения и выделить группы больных, кому показано лечение ингибиторами PCSK9.

Российский кардиологический журнал. 2019;24 (5):7–13

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-7-13>

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, регистр, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, очень высокий риск.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке ООО “Амджен”, АО “Санофи-авентис груп”.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ³Частное учреждение образовательная организация ВО Медицинский университет “Реавиз”, Самара; ⁴ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск; ⁵Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный университет, Санкт-Петербург; ⁶НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск; ⁷БУ ХМАО-Югры Окружной

кардиологический диспансер, Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии, Сургут; ⁸ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО России, Санкт-Петербург; ⁹ГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь; ¹⁰ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая Клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар; ¹¹ФГБУЗ ЦВКГ им. А. А. Вишневского МО России, Московская область; ¹²ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск; ¹³КГБУЗ Владивостокская клиническая больница № 1, Владивосток; ¹⁴ГБУЗ Сахалинская областная клиническая больница, Южно-Сахалинск; ¹⁵Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ¹⁶ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ¹⁷ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань; ¹⁸ФГБУ 413 военный госпиталь МО России, Волгоград; ¹⁹ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово; ²⁰ОБУЗ Кардиологический диспансер, Иваново; ²¹АУЗ ВО Воронежский областной клинический консультативно-диагностический центр, Воронеж; ²²ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза; ²³ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²⁴ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²⁵ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж; ²⁶ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина, Самара; ²⁷ГБУЗ СК Городская клиническая больница № 3 г. Ставрополя, Ставрополь; ²⁸ГАУЗ Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан, Казань; ²⁹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия.

Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с. Лаборатории нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Близнюк С. А. — аспирант отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-2619-1592, Тмоян Н. А. — к.м.н., м.н.с. Лаборатории нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-3617-9343, ResearcherID: E-3371-2018, Рожкова Т. А. — к.м.н., н.с. отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0003-3971-2606, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, главный кардиолог Самарской области, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Сальченко В. А. — зав. отделением гравитационной хирургии крови, ORCID: 0000-0001-9254-3544, Качковский М. А. — д.м.н., профессор, директор НИИ атеросклероза и дислипидемий, ORCID: 0000-0002-3628-5146, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7731-7730, Генкель В. В. — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5902-3803, Гуревич В. С. — д.м.н., зав. отделом атеросклероза Научно-клинического и образовательного центра “Кардиология” медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного университета, Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-6815-444X, Уразгильдеева С. А. — д.м.н., в.н.с. Научно-клинического и образовательного центра “Кардиология” медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного университета, Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0003-3046-372X, Трегубов А. В. — н.с. Научно-клинического и образовательного центра “Кардиология” медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного университета, Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-9118-5850, Музалевская М. В. — кардиолог-консультант Научно-клинического и образо-

вального центра "Кардиология" медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного университета, Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, ORCID: 0000-0002-7954-8567, Бажан С.С. — к.м.н., зав. Научно-организационным отделом клинических и образовательных программ, зам. руководителя Научно-клинического центра липидологии, ORCID: 0000-0001-6170-3883, Тимошенко О.В. — кардиолог-липидолог, ORCID: 0000-0001-7226-3043, Урванцева И.А. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0002-5545-9826, Жожокар К.Г. — аспирант кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0002-5638-1696, Соколов А.А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0001-7004-0903, Тишко В.В. — д.м.н., доцент, зам. начальника кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-4696-3569, Боева О.И. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской радиологии с курсом ДПО, ORCID: 0000-0002-1816-8309, Болотова Е.В. — д.м.н., профессор кафедры пульмонологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-6257-354X, Намиток А.М. — к.м.н., зав. 2 кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-5866-506X, Кушнарёва Ю.Б. — к.м.н., терапевт-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1931-5390, Кузнецова Т.Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Корнева В.А. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, ORCID: 0000-0003-2231-4695, Богданов Д.Ю. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-8388-5566, Чичина Е.Е. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1884-053X, Соловьев В.М. — врач, детский кардиолог, ORCID: 0000-0003-4608-0168, Ершова А.И. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Мешков А.Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Макогоненко В.И. — ординатор ORCID: 0000-0002-5375-7328, Галывич А.С. — д.м.н., профессор, член-корр. Академии наук Республики Татарстан, зав. кафедрой факультетской терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Садыкова Д.И. — д.м.н., зав. кафедрой госпитальной педиатрии, ORCID: 0000-0002-6662-3548, Помогайбо Б.В. — к.м.н., врач-терапевт терапевтического отделения, ORCID: 0000-0003-0093-0868, Барбараш О.Л. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Кашталп В.В. — д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Шутимова Е.А. — д.м.н., профессор кардиологического отделения, ORCID: 0000-

0002-5324-3570, Исаева И.Г. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-6738-3518, Хохлов Р.А. — д.м.н., зав. центром, ORCID: 0000-0002-3539-026X, Олейников В.Э. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, ORCID: 0000-0002-7463-9259, Авдеева И.В. — к.м.н., доцент кафедры терапии, ORCID: 0000-0003-4266-5900, Малахов В.В. — к.м.н., м.н.с. отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0002-6379-5694, Чубыкина У.В. — аспирант отдела проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0003-2760-2792, Константинов В.О. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-0805-1593, Алиева А.С. — к.м.н., н.с. НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-9845-331X, Овсянникова В.В. — ассистент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0003-0715-5905, Фурменко Г.И. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0001-9112-505X, Черных Т.М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии, ORCID: 0000-0003-2673-091X, Абашина О.Е. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5302-6381, Джанибекова А.Р. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-4719-9980, Сланикова Е.С. — врач-детский кардиолог Детского центра липидологии, ORCID: 0000-0002-1732-7443, Галимова Л.Ф. — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики Детского Центра липидологии, ORCID: 0000-0001-5576-5279, Дуплякова П.Д. — ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-2773-1682, Воевода М.И. — д.м.н., профессор, академик РАН, Руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований, ORCID: 0000-0001-9425-413X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ntmoyan@gmail.com

ACC3 — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ОВ ССР — очень высокий сердечно-сосудистый риск, ОХС — общий холестерин, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ — триглицериды.

Рукопись получена 24.04.2019
Рецензия получена 06.05.2019
Принята к публикации 15.05.2019



Register of patients with familial hypercholesterolemia and patients of very high cardiovascular risk with lipid-lowering therapy underperformance (RENESSANS)

Yezhov M.V.¹, Bliznyuk S.A.¹, Tmoyan N.A.¹, Rozhkova T.A.¹, Duplyakov D.V.², Salchenko V.A.², Kachkovsky M.A.³, Shaposhnik I.I.⁴, Genkel V.V.⁴, Gurevich V.S.⁵, Urazgildeeva S.A.⁵, Tregubov A.V.⁵, Muzalevskaya M.V.⁵, Bazhan S.S.⁶, Timoshchenko O.V.⁶, Urvantseva I.A.⁷, Kozhokar K.G.⁷, Sokolov A.A.⁸, Tishko V.V.⁸, Boyeva O.I.⁹, Bolotova E.V.¹⁰, Namitokov A.M.¹⁰, Kushnaryova Yu.B.¹¹, Kuznetsova T.Yu.¹², Korneva V.A.¹², Bogdanov D.Yu.¹³, Chichina E.E.¹⁴, Solovyov V.M.¹⁵, Ershova A.I.¹⁶, Meshkov A.N.¹⁶, Makogonenko V.I.¹⁶, Galyavich A.S.¹⁷, Sadykova D.I.¹⁷, Pomogaybo B.V.¹⁸, Barbarash O.L.¹⁹, Kashtalip V.V.¹⁹, Shutemova E.A.²⁰, Isaeva I.G.²⁰, Khokhlov R.A.²¹, Oleynikov V.E.²², Avdeeva I.V.²², Malakhov V.V.¹, Chubykina U.V.¹, Konstantinov V.O.²³, Aliyeva A.S.²⁴, Ovsyannikova V.V.²⁵, Furmenko G.I.²⁵, Chernykh T.M.²⁵, Abashina O.E.²⁶, Dzhanibekova A.R.²⁷, Slastnikova E.S.²⁸, Galimova L.F.²⁸, Duplyakova P.D.²⁹, Voevoda M.I.⁶

Aim. Russian multicenter register of familial hypercholesterolemia (FH) was transformed into Register of patients with FH and very high cardiovascular risk with insufficient effect of hypolipidemic therapy (RENESSANS Registry) in 2017. The aim of RECESSANS was maximal inclusion of patients not only with FH, but also those with atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD), who did not achieve targeted level of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) using hypolipidemic drug therapy.

Material and methods. The RECESSANS Registry is an open, national, observing study that includes patients with definite and probable (according to Dutch lipid clinic network and Simon Broome Registry criteria) heterozygous and homozygous FH, as well as patients of very high cardiovascular risk. There were designed two register forms: for patients with FH and for very high cardiovascular risk patients. Doctors filled out forms in paper and electronic variants. They took into consideration the risk factors of atherosclerosis and anamnesis of CVD, adherence to diet and hypolipidemic therapy. Concentrations of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were measured in

blood serum in all centers. LDL-C level was defined according to Friedewald formula: $LDL-C = TC - HDL-C - TG/2,2$ (mmol/l).

Results. The Registry consisted of 1208 FH patients and 497 patients with very high risk (average age 54 ± 13 and 61 ± 8 , respectively, 37% men). Baseline levels of lipids were $9,4 \pm 2,3$ and $6,9 \pm 1,5$ mmol/l for TC, $6,6 \pm 2,1$ and $4,5 \pm 1,3$ mmol/l for LDL-C, respectively. The frequency of hypolipidemic therapy in both groups is 70%, while targeted level of LDL-C was achieved extremely rarely.

Conclusion. The results show insufficient adherence and low effectiveness of standard hypolipidemic therapy both in patients with FH and very high cardiovascular risk. PCSK9 inhibitors are recommended for resistant hypercholesterolemia treatment. The RECESSANS Registry allows to improve FH diagnostics, to assess treatment effectiveness and choose patients who need treatment with PCSK9 inhibitors.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24 (5):7-13
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-5-7-13>

Key words: familial hypercholesterolemia, registry, atherosclerotic cardiovascular diseases, very high risk.

Conflicts of Interest. This study was supported by Amgen and Sanofi-Aventis Group.

¹National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Samara Region Clinical Cardiology Dispensary, Samara; ³Medical University "Reaviz", Samara; ⁴South-Ural State Medical University, Chelyabinsk; ⁵Center of Atherosclerosis and Disorders of Lipid Metabolism, St. Petersburg State University, St. Petersburg; ⁶Research Institute for treatment and preventive medicine, Novosibirsk; ⁷District Cardiac Dispensary, Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery, Surgut; ⁸Military medical academy of S. M. Kirov, St. Petersburg; ⁹Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol; ¹⁰SRI — S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Ministry of Health of Krasnodarsky Krai, Krasnodar; ¹¹A. A. Vishnevsky Central Military Clinical Hospital № 3, Moscow Region; ¹²Petrozavodsk State University, Petrozavodsk; ¹³Vladivostok Clinical Hospital № 1, Vladivostok; ¹⁴Sakhalin Regional Clinical Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk; ¹⁵Yu. E. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow; ¹⁶National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow; ¹⁷Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ¹⁸413 Military hospital, Volgograd; ¹⁹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ²⁰Cardiology Dispensary, Ivanovo; ²¹Voronezh Regional Clinical Consulting and Diagnostic Center, Voronezh; ²²Penza State University, Penza; ²³I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ²⁴Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²⁵N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia, Voronezh; ²⁶V. D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; ²⁷City Clinical Hospital № 3, Stavropol; ²⁸Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Tatarstan, Kazan; ²⁹Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia.

Yezhov M.V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Bliznyuk S.A. ORCID: 0000-0002-2619-1592, Tmoyan N.A. ORCID: 0000-0002-3617-9343, ResearcherID: E-3371-2018, Rozhkova T.A. ORCID: 0000-0003-3971-2606, Duplyakov D.V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Salchenko V.A. ORCID: 0000-0001-9254-3544, Kachkovsky M.A. ORCID: 0000-0002-3628-5146, Shaposhnik I.I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, Genkel V.V. ORCID: 0000-0001-5902-3803, Gurevich V.S. ORCID: 0000-0002-6815-444X, Urazgildeeva S.A. ORCID: 0000-0003-3046-372X, Tregubov A.V. ORCID: 0000-0002-9118-5850, Muzalevskaya M.V. ORCID: 0000-0002-7954-8567, Bazhan S.S. ORCID: 0000-0001-6170-3883, Timoshchenko O.V. ORCID: 0000-0001-7226-3043, Urvantseva I.A. ORCID: 0000-0002-5545-9826, Kozhokar K.G. ORCID: 0000-0002-5638-1696, Sokolov A.A. ORCID: 0000-0001-7004-0903, Tishko V.V. ORCID: 0000-0003-4696-3569, Boyeva O.I. ORCID: 0000-0002-1816-8309, Bolotova E.V. ORCID: 0000-0001-6257-354X, Namitkov A.M. ORCID: 0000-0002-5866-506X, Kushnaryova Yu.B. ORCID: 0000-0002-1931-5390, Kuznetsova T.Yu. ORCID: 0000-0002-6654-1382, Korneva V.A. ORCID: 0000-0003-2231-4695, Bogdanov D.Yu. ORCID: 0000-0002-8388-5566, Chichina E.E. ORCID: 0000-0002-1884-053X, Soloviyov V.M. ORCID: 0000-0003-4608-0168, Ershova A.I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Meshkov A.N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Makogonenko V.I. ORCID: 0000-0002-5375-7328, Galyavich A.S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Sadykova D.I. ORCID: 0000-0002-6662-3548, Pomogaybo B.V. ORCID: 0000-0003-0093-0868, Barbarash O.L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Kashtalap V.V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Shutemova E.A. ORCID: 0000-0002-5324-3570, Isaeva I.G. ORCID: 0000-0001-6738-3518, Khokhlov R.A. ORCID: 0000-0002-3539-026X, Oleynikov V.E. ORCID: 0000-0002-7463-9259, Avdeeva I.V. ORCID: 0000-0003-4266-5900, Malakhov V.V. ORCID: 0000-0002-6379-5694, Chubykina U.V. ORCID: 0000-0003-2760-2792, Konstantinov V.O. ORCID: 0000-0003-0805-1593, Aliyeva A.S. ORCID: 0000-0002-9845-331X, Ovsyannikova V.V. ORCID: 0000-0003-0715-5905, Furmenko G.I. ORCID: 0000-0001-9112-505X, Chernykh T.M. ORCID: 0000-0003-2673-091X, Abashina O.E. ORCID: 0000-0002-5302-6381, Dzhani-bekova A.R. ORCID: 0000-0002-4719-9980, Slastnikova E.S. ORCID: 0000-0002-1732-7443, Galimova L.F. ORCID: 0000-0001-5576-5279, Duplyakova P.D. ORCID: 0000-0003-2773-1682, Voyevoda M.I. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

Received: 24.04.2019 **Revision Received:** 06.05.2019 **Accepted:** 15.05.2019

В 12 регионах России проводится крупное эпидемиологическое исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых Заболеваний в регионах Российской Федерации), по данным которого распространенность гиперхолестеринемии достигает в настоящее время 60% [1]. В условиях амбулаторной практики частота гиперхолестеринемии существенно выше. В Российское исследование АЙСБЕРГ были включены 18849 пациентов различного сердечно-сосудистого риска (ССР). Превышение уровня общего холестерина (ОХС) более 5 ммоль/л было выявлено в 84% случаев, несмотря на то, что часть больных находилась на гиполипидемической терапии [2].

В рамках исследования ЭССЕ-РФ, при обследовании жителей Тюменской и Кемеровской областей, распространенность определенной семейной гиперхолестеринемии (СГХС), согласно модифицированным голландским критериям, составила 1:407 человек, а вероятной СГХС — 1:148 [3]. Предположительно количество лиц с гетерозиготной формой СГХС в России может достигать 1 млн, и подавляющее большинство из них на данный момент не выявлено [3].

Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных

СГХС была инициирована Национальным обществом атеросклероза (НОА) в декабре 2013г [4]. С целью максимального учета таких больных был создан Российский многоцентровый регистр семейной гиперхолестеринемии (РоСГХС), который в 2017 году был преобразован в регистр РЕНЕССАНС (Регистр пациентов с СГХС и пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска с недооцененной эффективностью проводимой гиполипидемической терапии). Целью нового Регистра стал максимальный охват не только больных определенной и вероятной гетерозиготной формы СГХС, но и больных с имеющимися атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ), у которых современная гиполипидемическая терапия не позволяла добиться целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). В настоящее время проводится анализ длительного наблюдения и лечения больных, предварительные результаты которого будут представлены в данной статье.

Материал и методы

Обоснование и дизайн РоСГХС, критерии включения и исключения были подробно изложены нами в предыдущей публикации [4]. Регистр РЕНЕССАНС является открытым национальным наблюдательным

Таблица 1

Общая характеристика участников исследования

Параметры	Семейная гиперхолестеринемия	Очень высокий сердечно-сосудистый риск
Количество пациентов, n	1208	497
Возраст, годы	54±13	61±8
Мужской пол	463 (38%)	177 (36%)
Индекс массы тела, кг/м ²	28±7	30±6
ОХС, ммоль/л	9,4±2,3	6,9±1,5
ХС ЛНП, ммоль/л	6,6±2,1	4,5±1,3
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4±0,4	1,3±0,3
ТГ, ммоль/л	1,9±1,0	1,8±1,0
Липопротеид(а), мг/дл	21 [8; 68]	нет данных
Артериальная гипертензия	771 (64%)	59 (12%)
Курение в анамнезе	543 (45%)	136 (27%)
Ишемическая болезнь сердца	538 (45%)	59 (12%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	224 (19%)	80 (16%)
Средний возраст первого инфаркта миокарда	48±11	54±10
Чрескожное вмешательство	206 (17%)	58 (12%)
Коронарное шунтирование	106 (9%)	22 (4%)
Атеросклероз периферических артерий	74 (6%)	98 (20%)
Ишемический инсульт	29 (2%)	20 (4%)

Примечание: данные представлены в виде n (%), среднее±стандартное отклонение или медиана [25%; 75%].

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды.

исследованием и включает больных с гетерозиготной и гомозиготной СГХС, а также пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (ОВ ССР). В исследование были включены пациенты старше 18 лет с определенной и вероятной СГХС, согласно критериям Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) и британского регистра Simon Broome.

Лица, включенные в исследование, проходили обследование в медицинских центрах-участниках программы. Одобрение локального этического комитета медицинского учреждения и подписание пациентами информированного согласия являлись обязательными условиями для участия в программе. После подписания информированного согласия пациенты были опрошены и осмотрены врачами-участниками регистра. Были разработаны 2 регистрационных формы: для больных СГХС и больных ОВ ССР. Врачи заполняли формы в бумажном и электронном виде. Учитывали наличие факторов риска атеросклероза и анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, соблюдение диеты и гиполипидемической терапии.

В каждом центре выполняли определение концентрации: ОХС, триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в сыворотке крови. Содержание ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда: $\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ} / 2,2$ (ммоль/л). В некоторых центрах у больных СГХС определяли концентрацию липопротеида(а) (Лп(а)). Централизованный сбор и анализ данных осуществляет компания Астон Групп (г. Москва, Россия).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 24; IBM, США.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Всего включено 1208 больных СГХС и 497 больных ОВ ССР (средний возраст 54±13 и 61±8 лет, соответственно, 38% и 36% мужчин). При включении средние уровни липидов крови: ОХС 9,4±2,3 и 6,9±1,5 ммоль/л, ХС ЛНП — 6,6±2,1 и 4,5±1,3 ммоль/л, соответственно, ишемическая болезнь сердца была верифицирована у 45% лиц с СГХС. Повышенный уровень Лп(а) (более 30 мг/дл) выявлен у 42% лиц.

Лишь 27% больных СГХС находились на гиполипидемической терапии на момент включения в исследование, в том числе 3% принимали комбинации статинов с эзетимибом. Из статинов в подавляющем большинстве случаев в равных пропорциях использовали аторвастатин и розувастатин. По данным на декабрь 2018г, 873 (72%) пациента с СГХС прини-

мали статины, в том числе в высокоинтенсивном режиме — 61%, умеренно-интенсивном режиме — 39%, эзетимиб в комбинации к статинам — 11%, ингибиторы PCSK9-27 (2,2%) человек. Целевого уровня ХС ЛНП <2,5 ммоль/л, соответствующего категории высокого риска, достигли 13% пациентов, уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л — 6% больных ОВ ССР.

Наиболее часто встречаемым АССЗ у пациентов с ОВ ССР являлся атеросклероз сонных артерий — 244 (49% из 497) пациентов. Атеросклероз артерий нижних конечностей отмечался у 98 (20%) пациентов, артериальная гипертензия — у 59 (12%) пациентов, ишемическая болезнь сердца — у 59 (12%) пациентов, хроническая сердечная недостаточность — у 23 (5%), стеноз аортального клапана — у 3 (0,6%) пациентов, атеросклероз почечных артерий у 2 (0,4%) пациентов, аневризма брюшного отдела аорты — у 1 (0,2%) пациентов. Из 497 пациентов регистра с ОВ ССР 322 (65%) человека когда-либо принимали препараты группы статинов. Из них 93 (29%) пациента с ОВ ССР при включении в регистр получали высокоинтенсивную терапию статинами, 148 (46%) пациентов — умеренно-интенсивную терапию и 4 (1%) пациента — низкоинтенсивную терапию статинами.

Обсуждение

Главными результатами нового регистра РЕНЕСАНС являются 1) возможность учета и адекватного лечения больных с истинной СГХС в соответствии с Российскими рекомендациями [5], 2) учет и особое внимание пациентам ОВ ССР, у которых стандартная гиполипидемическая терапия неэффективна. Вместе с тем отмечены серьезные и насущные проблемы в ведении обеих категорий больных. Во-первых, несмотря на наличие выраженной гиперхолестеринемии, до 45-50% лиц не желают принимать статины и подвергать скринингу и обследованию своих родственников. Во-вторых, прием статинов и проведение комбинированной гиполипидемической терапии не превышает 70%. В-третьих, частота достижения целевого уровня ХС ЛНП невысока.

Данные исследования EUROASPIRE V (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events), выполненного в 27 европейских странах, свидетельствуют, что среди 8261 пациента, перенёсшего коронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство или острый коронарный синдром, через 1 год после индексной госпитализации в 71% случаев уровень ХС ЛНП был выше целевого 1,8 ммоль/л. Высокоинтенсивная или комбинированная гиполипидемическая терапия, включая ингибиторы PCSK9, была назначена в целом 60% больных. Из них только 36% человек имели уровень ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л, у 26% — в пределах от 1,8 до 2,5 ммоль/л и 26% пациентов имели ХС ЛНП более 2,5 ммоль/л [6]. Одной из причин того, что большин-

ство пациентов не достигают целевых значений ХС ЛНП, несмотря на приём гиполипидемической терапии, является выраженная гиперхолестеринемия, потенциальная СГХС. Недавний крупнейший мета-анализ, включивший почти 2500000 лиц из различных наблюдательных исследований, показал, что распространенность гетерозиготной СГХС составила также 0,4%, что соответствует 1 на 250 человек [7]. Проблема несвоевременной диагностики и лечения СГХС актуальна во всем мире. За последний год НОА разработало и выпустило клинические рекомендации по СГХС, которые представляют все современные аспекты этиологии, диагностики, лечения этого заболевания как у взрослых, так и у детей. Рекомендации одобрены и размещены в соответствующем рубрикаторе клинических рекомендаций Минздрава России в сети Интернет по адресу <http://cr.rosminzdrav.ru/>.

Кроме того, в большинстве крупных городов нашла поддержку и претворение в жизнь концепция липидных центров, куда направляются как больные СГХС, так и ОВ ССР [8]. Тем не менее, в Российской Федерации остаются нерешенными следующие задачи: 1) внесение гомозиготной и тяжелой (резистентной к гиполипидемической терапии) гетерозиготной СГХС в список редких (орфанных, частота менее чем 1:10000); 2) перенесение кода МКБ Е78 для различных форм СГХС из эндокринных заболеваний в перечень кардиологической нозологии; 3) каскадный скрининг близких родственников, в первую очередь, детей с СГХС; 4) маршрутизация пациентов с выявленной при диспансеризации тяжелой дислипидемией в липидные центры; 5) недоступность генетического анализа наследственных форм атерогенных дислипидемий.

В соответствии с Европейскими рекомендациями 2016г по ведению дислипидемии, при неэффективности статинов для достижения целевого уровня ХС ЛНП у больных ОВ ССР (например, сочетание СГХС и ИБС) следует к терапии присоединить эзетимиб и/или представителя нового класса липид-снижающих средств ингибиторов PCSK9 алирокумаб или эволокумаб [9]. Последние препараты, в отличие от эзетимиба, в России включены в список жизненно важных лекарственных средств, и, в соответствии с последними Российскими рекомендациями [5], больные с сочетанием СГХС и АССЗ имеют право на бесплатное обеспечение ими за счет федерального или регионального бюджета.

Важно подчеркнуть, что полученные наши данные сопоставимы с другими существующими регистрами в Испании, США, Чехии и Словакии. Одновременно с Российским, в США был инициирован национальный регистр CASCADE-FH (Cascade Screening for Awareness and Detection of Familial Hypercholesterolemia) и к сентябрю 2015г 15 центров включили 1867 пациентов с СГХС [10]. Медиана уровня ХС ЛНП без

лечения составила 239 мг/дл, что несколько меньше, чем среди участников нашего регистра — 6,6 ммоль/л. Важно отметить, что врачи-участники регистра выставляли диагноз СГХС по клинической картине в большинстве случаев (55%) без применения стандартных критериев. В испанском регистре SAFEHART (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study) включено 4132 человека с СГХС и максимальную гиполипидемическую терапию принимали 71,8% больных, а целевого уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л достигли только 11,2% пациентов [11]. Среди 1755 больных с гетерозиготной СГХС в регистре PLANET в Чехии и Словакии гиполипидемическую терапию принимали 1578 (98%) больных, максимальную комбинированную терапию получали 199 (12,6%) больных и ингибиторы PCSK9-55 (3,5%) участников. Целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у 267 пациентов (15,4%). Среди больных, которым были назначены ингибиторы PCSK9, 61,8% пациентов достигли целевого уровня ХС ЛНП [12]. Последние 2 регистра наряду с Российским включены в крупнейший проект Европейского общества атеросклероза EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC), насчитывающий в настоящее время уже более 60 стран-участников [13].

Ингибиторы PCSK9 прошли проверку в 2 крупнейших рандомизированных исследованиях последних лет именно среди больных ОВ ССР. Исследование FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) с участием 27564 пациентов возрасте 40-85 лет с АССЗ (инфаркт миокарда, инсульт, поражение периферических артерий) и уровнем ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л на фоне максимально переносимой терапии статинами [14] продемонстрировало снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на 15-20% за 2,2 года лечения эволокумабом подкожно в дозе 140 мг 1 раз в 2 нед. или 420 мг в мес., по сравнению с группой контроля, где на протяжении исследования подкожно вводили плацебо к эволокумабу. При этом в группе эволокумаба уровень ХС ЛНП снизился на 59% с 2,40 ммоль/л до 0,78 ммоль/л без каких-либо проблем с безопасностью. Следует отметить, что эффективность препарата не зависела от исходных характеристик пациентов, включая уровень ХС ЛНП.

Исследование ODYSSEY Outcomes (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) с участием 18924 пациентов старше 40 лет с инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией в анамнезе и с ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л на фоне максимально переносимой дозы аторва- или розувастатина продемонстрировало уменьшение относительного риска сердечно-сосудистых осложнений (смерть от ишемической болезни сердца, нефатальный инфаркт

миокарда, нефатальный или фатальный ишемический инсульт, нестабильная стенокардия), а также общей смертности на 15% за 2,8 года применения алирокумаба в дозе 75 мг или 150 мг 1 раз в 2 нед. подкожно в сравнении с группой плацебо [15]. Абсолютная польза алирокумаба для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов была значимо выше у пациентов с исходным уровнем ХС ЛНП более 2,6 ммоль/л. Частота нежелательных явлений была одинаковой в обеих группах.

В апреле 2019г были одобрены новые показания к применению: а) для эволокумаба — вторичная профилактика у взрослых пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом (инфаркт миокарда, инсульт или заболевания артерий нижних конечностей) с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений; б) для алирокумаба — взрослые пациенты с установленным АССЗ с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий посредством снижения ХС ЛНП как дополнение к коррекции других факторов риска, в комбинации с максимально переносимыми дозами статинов в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией; в монотерапии или как дополнение к другой, не относящейся к статинам, липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению.

Заключение

В России высокие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности отчасти обусловлены недооценкой значимости гиперхолестеринемии, в том числе ее наследственных (семейных) форм. После установления данного диагноза больные с гетерозиготными формами СГХС должны получать адекватную гиполипидемическую терапию с целью замедления развития атеросклероза и предотвращения его осложнений. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной приверженности и невысокой эффективности стандартной гиполипидемической терапии как при СГХС, так и с ОВ ССР.

Для лечения резистентной гиперхолестеринемии показаны новые липид-снижающие препараты — ингибиторы PCSK9. Регистр РЕНЕССАНС позволяет улучшить диагностику СГХС, оценить эффективность лечения и выделить группы больных, безусловно нуждающихся в терапии ингибиторами PCSK9. Практикующим врачам в своей повседневной работе следует использовать специально разработанные европейскими и отечественными экспертами рекомендации.

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке ООО “Амджен”, АО “Санофи-авентис групп”.

Литература/References

- Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, et al. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Prophylactic medicine*. 2016;19 (1):15-23. (In Russ.) Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016;19 (1):15-23. doi:10.17116/profmed201619115-23.
- Ezhov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, et al. Prevalence of hypercholesterolemia and use of statins in outpatient practice in the Russian Federation. The ICEBERG study is the diagnosis of patients with hypercholesterolemia in patients with ambulatory practice at an early stage in order to improve the cardiovascular prognosis. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;4:5-18. (In Russ.) Ежов М.В., Близняк С.А., Алексеева И.А., и др. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ — диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;4:5-18.
- Ershova AI, Meshkov AN, Bazhan SS, et al. The prevalence of familial hypercholesterolemia in the West Siberian region of the Russian Federation: A substudy of the ESSE-RF. *PLoS One*. 2017;12 (7): e0181148. doi:10.1371/journal.pone.0181148.
- Ezhov MV, Sergienko IV, Duplyakov DV, et al. Results of the Russian research program on the diagnosis and treatment of patients with familial hypercholesterolemia. High prevalence, low awareness, poor adherence. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;2:5-15. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Дуляков Д.В., и др. Результаты Российской научно-исследовательской программы по диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией. Высокая распространенность, низкая информированность, плохая приверженность. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;2:5-15.
- Ezhov MV, Bazhan SS, Ershova AI, et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2019;1:5-43. (In Russ.) Ежов М.В., Бажан С.С., Ершова А.И. и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2019;1:5-43.
- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26 (8):824-35. doi:10.1177/2047487318825350.
- Akiyamen LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7 (9): e016461. doi:10.1136/bmjopen-2017-016461.
- Sokolov AA, Alexandrova OYu, Kashtalap VV, et al. Methodical recommendations on the organization of medical care for patients with hereditary atherogenic disorders of lipid metabolism in the subjects of the Russian Federation. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2016;4:14-20. (In Russ.) Соколов А.А., Александрова О.Ю., Кашталап В.В., и др. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;4:14-20.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37 (39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- deGoma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, et al. Treatment Gaps in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data From the CASCADE-FH Registry. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9:240-9. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001381.
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:2004-10. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307514.
- Vrablik M, Raslová K, Vohnout B, et al. Real-life LDL-C treatment goals achievement in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in the Czech Republic and Slovakia: Results of the PLANET registry. *Atherosclerosis*. 2018;277:355-61. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.008.
- EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration; EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) Investigators. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries — The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*. 2018;277:234-55. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376 (18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379 (22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.