

Opcje leczenia hipolipemizującego u chorych z ostrym zespołem wieńcowym

Lipid-lowering agents in the therapy of patients with acute coronary syndrome

Adam Kern¹, Martyna Zaleska², Olga Możeńska², Jacek Bil³

¹Klinika Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

²Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

³Klinika Kardiologii Inwazyjnej Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

STRESZCZENIE

Choroba niedokrwienna serca pozostaje jedną z głównych przyczyn śmiertelności w krajach wysokorozwiniętych. Warto jednak zauważyć, że odsetek zgonów z tego powodu się zmniejsza, co jest spowodowane coraz lepszymi możliwościami leczenia tej grupy pacjentów, ale również wiąże się z poprawą kontroli czynników ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego, takich jak między innymi stężenie cholesterolu w osoczu krwi. Leczeniem pierwszego wyboru pozostają statyny, których skuteczność potwierdzono w wielu badaniach klinicznych. Warto jednak zwrócić uwagę na wykorzystanie nowszych cząsteczek w terapii hipolipemizującej u osób z wywiadem ostrego zespołu wieńcowego.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (4), 207–212

Słowa kluczowe: choroba niedokrwienna serca, ezetimib, inhibitory PCSK9, leczenie hipolipemizujące, statyny

ABSTRACT

Coronary heart disease remains one of the main reasons of morbidity in developed countries. One should emphasize that the number of deaths caused by this disease decreases, what is caused not only by better and better methods used to treat this group of patients, but also by improvements in the management of cardiovascular disease risk factors, such as cholesterol level. Statins remain the first line therapy, which effectiveness was proven with multiple clinical trials. It is worth mentioning about the possibility to use newer drugs in the treatment of patients with the history of acute coronary syndrome.

Choroby Serca i Naczyń 2017, 14 (4), 207–212

Key words: coronary heart disease, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, hypolipidemic treatment, statins

Adres do korespondencji:

dr n. med. Adam Kern
Klinika Kardiologii i Kardiochirurgii
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie
ul. Warszawska 30, 10–082 Olsztyn
tel./faks +48 89 524 53 89
e-mail: adamkern@mail.com

WPROWADZENIE

Choroba niedokrwienna serca jest główną przyczyną zgonów wśród osób dorosłych w Stanach Zjednoczonych [1]. Jednakże od lat 70. XX wieku obserwuje się zmniejszenie odsetka śmiertelności zarówno z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego, jak i w szczególności z powodu choroby niedokrwiennej serca [2]. Jest to związane z coraz większymi możliwościami leczenia tej grupy pacjentów, ale również z poprawą kontroli czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, takich jak między innymi stężenie cholesterolu w osoczu krwi [3].

Osobami szczególnie narażonymi na ponowne wystąpienie zdarzenia sercowo-naczyniowego, takiego jak (MI, *myocardial infarction*) są pacjenci, w których wywiadzie już stwierdzono ostry zespół wieńcowy (ACS, *acute coronary syndrome*). W tej grupie chorych szczególnie często zdarzają się różne nieprawidłowości w lipidogramie, zwłaszcza podwyższone stężenia frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) [4]. W piśmiennictwie są dostępne liczne dane opisujące korzyści z leczenia hipolipemizującego, oparte głównie na badaniach z wykorzystaniem statyn. Inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA, *hydroxy-methylglutaryl coenzyme A*), powszechnie zwane właśnie statynami, poza działaniem poprawiającym profil lipidowy pacjenta, wykazują również liczne działania plejotropowe. Statyny stabilizują blaszkę miażdżycową, a także działają przeciwzapalnie, antyagregacyjnie i antyoksydacyjnie, jak również poprawiają funkcję śródbłonna [5, 6].

W ostatnich latach w leczeniu zaburzeń lipidowych pojawiły się nowe grupy leków. Są to takie substancje, jak ezetimib czy inhibitory proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny typu 9 (PCSK9, *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors*) — ewolokumab i alirokumab. Celem autorów niniejszej pracy jest przedstawienie obecnie obowiązujących schematów leczenia hipolipemizującego wśród pacjentów z ACS oraz najnowszych danych na temat możliwości wykorzystania „nowych leków” w tej grupie chorych.

LECZENIE STATYNAMI I KORZYŚCI PŁYNĄCE Z INTENSYWNEGO LECZENIA HIPOLIPEMIZUJĄCEGO

Jednym z badań, w których oceniano korzyści płynące z wczesnego rozpoczęcia intensywnego leczenia hipolipemizującego, było badanie PROVE IT-TIMI 22 (*The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22*). Ponad 4 tys.

pacjentów, u których w ostatnich 10 dniach rozpoznano ACS, poddano randomizacji do jednej z dwóch grup — otrzymującej 80 mg atorwastatyny (czyli intensywnie leczzonej) oraz otrzymującej 40 mg prawastatyny (standardowa terapia). W badaniu oceniano zarówno krótkoterminowe (po 30 dniach), jak i długoterminowe (po 2 latach) efekty takiego postępowania. Złożony punkt końcowy zdefiniowano jako łączną liczbę zgonów, MI i ponownych hospitalizacji z powodu kolejnego ACS. Autorzy zaobserwowali istotne statystycznie różnice pod względem częstości występowania złożonego pierwszorzędownego punktu końcowego już po 30 dniach (3% v. 4,2%; $p = 0,046$; odpowiednio chorzy leczeni intensywnie v. chorzy leczeni standardowo). Oznaczało to aż 28-procentowe obniżenie ryzyka tylko po 30 dniach terapii. Autorzy oceniali również częstość występowania tego samego punktu końcowego w okresie od 6 miesięcy do 2 lat od włączenia do badania. Zanotowano istotne statystycznie różnice (9,6% v. 13,1%; $p = 0,003$; odpowiednio chorzy leczeni intensywnie v. chorzy leczeni standardowo), co ponownie wiązało się z 28-procentowym obniżeniem ryzyka względnego [6]. Z kolei wyniki metaanalizy, do której włączono ponad 90 tys. chorych, dowiodły, że redukcja stężenia LDL o 1 mmol/l jest związana z obniżeniem o 23% ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i wystąpienia MI niepowikłanego zgonem w ciągu 5 lat [7].

W badaniu MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*) także wykazano korzyści płynące z wczesnego rozpoczęcia intensywnego leczenia statynami w grupie chorych hospitalizowanych z powodu ACS. Autorzy objęli randomizacją ponad 3 tys. pacjentów do grup otrzymującej 80 mg atorwastatyny lub przyjmującej placebo. Terapię rozpoczynano 24–96 godzin po ACS. Złożony pierwszorzędowny punkt końcowy zdefiniowano jako zgon, MI niepowikłany zgonem, zatrzymanie krążenia z resuscytacją, nawracające, objawowe niedokrwienie mięśnia sercowego potwierdzone w obiektywnych badaniach i wymagające ponownej pilnej hospitalizacji. Chorych obserwowano przez 16 tygodni. Wykazano istotne korzyści płynące z leczenia dużymi dawkami atorwastatyny — zaobserwowano istotne zmniejszenie częstości wystąpienia złożonego pierwszorzędownego punktu końcowego u pacjentów leczonych atorwastatyną (14,8% v. 17,4%; $p = 0,048$). Włączenie dużych dawek atorwastatyny ograniczało zwłaszcza liczbę nawracających epizodów niedokrwienia mięśnia sercowego wymagających hospitalizacji [5].

Ponadto Sakamoto i wsp. [8] dowiedli korzyści z włączenia leczenia hipolipemizującego inhibitorami reduktazy HMG-CoA nawet wśród chorych, u których wyjściowe stężenia cholesterolu całkowitego były prawidłowe. W tym badaniu randomizacją objęto 486 pacjentów do dwóch grup — otrzymującej którąkolwiek z dostępnych statyn w ciągu 96 godzin od wystąpienia zawału serca i do grupy nieotrzymującej statyn. Włączonych do badania pacjentów obserwowano przez 24 miesiące, a złożony pierwszorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI niepowikłany zgonem, nawracające, objawowe niedokrwienie mięśnia sercowego, zastoinową niewydolność serca i udar mózgu. Wykazano istotne korzyści płynące z leczenia statynami u chorych z prawidłowymi wyjściowymi wartościami stężenia cholesterolu. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 6,1% pacjentów otrzymujących statynę w porównaniu z 11,4% pacjentów jej nieprzyjmujących ($p = 0,043$). Chorzy otrzymujący statyny cechowali się również niższym ryzykiem rozwoju zastoinowej niewydolności serca i wystąpienia objawowego niedokrwienia mięśnia sercowego [8].

Dodatkowo udowodniono również, że włączenie statyn w ciągu 48 godzin od wystąpienia ACS powoduje zmniejszenie objętości blaszki miażdżycowej o 13,1% ocenianej w ultrasonografii wewnątrzściennej (IVUS, *intravascular ultrasound*), a wyniki te korelowały z obniżaniem częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych [9, 10].

INNE LEKI HIPOLIPEMIZUJĄCE

Ezetimib

Ezetimib powoduje ograniczenie wchłaniania cholesterolu z jelita cienkiego. Jego skuteczność w leczeniu chorych po ACS wykazano w badaniu IMPROVE-IT (*the IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*). Do badania włączono ponad 18 tys. pacjentów, u których w ostatnich 10 dniach dokonano rozpoznania ACS oraz stwierdzono wyjściowe wartości cholesterolu frakcji LDL w przedziale 50–100 mg/dl (jeśli wcześniej byli leczeni statyną) lub 50–125 mg/dl (jeśli wcześniej nie otrzymywali inhibitorów reduktazy HMG-CoA). Chorzy stosowali 40 mg simwastatyny i 10 mg ezetimibu lub 40 mg simwastatyny i placebo. Średni okres obserwacji wynosił 6 lat, a złożony pierwszorzędowy punkt końcowy był zdefiniowany jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI lub udar niepowikłany zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca ponownej hospitalizacji oraz re-

waskularyzacja wieńcowa po 30 dniach od randomizacji. W badaniu zaobserwowano niższe średnie wartości stężenia cholesterolu frakcji LDL u chorych otrzymujących ezetimib (53,7 mg/dl *v.* 69,5 mg/dl; $p < 0,001$). Wyniki te przełożyły się także na częstość występowania złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego. Wystąpił on w trakcie obserwacji u 32,7% pacjentów poddanych leczeniu skojarzonemu i u 34,7% chorych leczonych za pomocą monoterapii simwastatyną ($p = 0,016$). Również odsetek MI wśród osób otrzymujących ezetimib był istotnie niższy. Co ważne, nie wykazano istotnych różnic w zakresie odsetka działań niepożądanych zarówno ze strony wątroby czy pęcherzyka żółciowego, jak i mięśni oraz liczby nowotworów pomiędzy oboma schematami leczenia [11].

Tsujita i wsp. [12] wykazali natomiast, że dołączenie ezetimibu do terapii powoduje nie tylko obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, ale również znaczniejsze zmniejszanie objętości blaszki miażdżycowej analizowanej metodą IVUS.

Inhibitory PCSK9

Grupa leków — przeciwciał monoklonalnych, jaką stanowią inhibitory PCSK9, powoduje zwiększanie klirensu LDL z krwi. Poprzez blokowanie PCSK9 wywołują one zmniejszenie degradacji receptorów dla LDL. W badaniach klinicznych wykazano, że leki te prowadzą do redukcji stężenia cholesterolu frakcji LDL o 40–70%, gdy są dodane do statyn podawanych w maksymalnych tolerowanych dawkach [13]. Efekt ten obserwuje się również w trakcie monoterapii z ich wykorzystaniem [14]. Doniesienia o skuteczności tych leków potwierdzono w metaanalizie 24 badań klinicznych II i III fazy. W analizie uwzględniono dane ponad 10 tys. pacjentów. Osoby otrzymujące te przeciwciała monoklonalne cechowały się niższym ryzykiem wystąpienia MI (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 0,49; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 0,26–0,93; $p = 0,030$), a także obserwowano trend w kierunku niższej śmiertelności całkowitej [13]. Wykazano również, że dodanie leków z tej grupy do statyn nie tylko skutecznie obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL (36,6 mg/dl *v.* 93,0 mg/dl; $p < 0,001$), ale również powoduje redukcję objętości blaszki miażdżycowej [15].

W 2015 roku opublikowano wyniki badania ODYSSEY LONG TERM (*The Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy*) [16], do którego włączono ponad 2300 pacjentów, u których wartości cholesterolu frakcji LDL

wynosiły ponad 70 mg/dl w trakcie leczenia maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn. Grupę włączoną do badania obserwowano przez 78 tygodni. U chorych otrzymujących alirokumab zaobserwowano obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o 62%, w porównaniu z 1% wzrostu zaobserwowanego w grupie przyjmującej placebo. Leczenie to wpływało również na istotną statystycznie redukcję liczby dużych powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI niezakończony zgonem, udar mózgu zakończony i niezakończony zgonem oraz niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji [16]. W bieżącym roku ogłoszono wyniki badania FOURIER (*Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition subjects with Elevated Risk*) [17], do którego włączono ponad 27,5 tys. pacjentów, których poddano randomizacji do grup otrzymujących ewolokumab lub placebo. Badacze donoszą o istotnej statystycznie redukcji częstości występowania złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego (definiowanego jako: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, rewaskularyzacja mięśnia sercowego) w grupie otrzymującej przeciwciało monoklonalne [17].

Toczą się badania służące ocenie skuteczności leczenia inhibitorami PCSK9 pacjentów po ACS i chorych z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [18]. Jednym z nich jest ODYSSEY Outcomes (NCT01663402), służące między innymi ocenie wpływu leczenia alirokumabem na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie 18 tys. pacjentów leczonych maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn.

Inhibitory białka przenoszącego estry cholesterolu i nowsze cząsteczki

Z inhibitorami białka przenoszącego estry cholesterolu (CEPT, *cholesteryl ester transfer protein*) wiązano nadzieje jako z nowymi cząsteczkami dostępnymi w leczeniu hipolipemizującym. Co więcej, dowiedziono, że aktywność CEPT wzrasta w ostrej fazie zawału serca [19]. Jednak w badaniach klinicznych nie potwierdzono korzyści płynących z ich wykorzystania [20, 21]. Obecnie badane są kolejne cząsteczki mające jeszcze inny punkt uchwytu, z którymi wiąże się nadzieje dalszej poprawy rokowania wśród pacjentów z zaburzeniami lipidowymi.

WYTYCZNE

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ESC, *European Society of Cardiology*) w swoich wytycznych do-

tyczących postępowania w ostrym MI z przetrwałym uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) podkreśla znaczenie wczesnego wprowadzenia statyn do leczenia chorych hospitalizowanych z powodu takiego rozpoznania. Zaleceniem klasy IA opatrzone rozpoczęcie lub kontynuowanie podawania statyn w dużych dawkach u wszystkich chorych bez przeciwwskazań do takiego leczenia lub nietolerancji względem nich w wywiadach. Leki z tej grupy powinny być podawane niezależnie od wyjściowych wartości cholesterolu. Warto zauważyć, że w wytycznych tych nie sprecyzowano, w którym dokładnie momencie powinno się rozpocząć leczenie hipolipemizujące. Po 4–6 tygodniach od wystąpienia ACS sugerowane jest oznaczenie lipidogramu w celu kontroli, czy osiągnięte są wartości docelowe, które — zgodnie ze starymi, pochodzącymi z 2012 roku, wytycznymi postępowania w STEMI — powinny wynosić poniżej 70 mg/dl. Najsilniejsze dostępne wówczas dane w piśmiennictwie sugerowały włączenie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę, chyba że dawka ta byłaby źle tolerowana przez pacjenta [22].

W kolejnych wytycznych ESC, tym razem dotyczących postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS, *non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*), również podkreśla się znaczenie wczesnego rozpoczęcia terapii hipolipemizującej. Autorzy wytycznych zalecają jak najwcześniejsze wdrożenie leczenia w celu obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL o około 50%, w przypadku braku przeciwwskazań do takiego postępowania. Sugerują również dalsze obniżanie stężenia cholesterolu frakcji LDL, w przypadku braku możliwości osiągnięcia docelowych wartości (również ustalonych jako LDL < 70 mg/dl) mimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek statyn. W celu dalszej redukcji stężenia tej frakcji lipoprotein zalecają oni dołączenie ezetimibu [23].

Natomiast w opublikowanych w ubiegłym roku wytycznych ESC dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej również wyznacza się wartość cholesterolu frakcji LDL poniżej 70 mg/dl jako docelową dla tej frakcji cholesterolu zarówno w prewencji ponownego wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak i w grupie pacjentów wysokiego ryzyka. Autorzy tych zaleceń sugerują również, że jeśli wyjściowe (co dotyczy chorych dotychczas nieprzyjmujących żadnych leków hipolipemizujących) wartości LDL były zawarte w przedziale 70–135 mg/dl, to należy dążyć do przynajmniej 50-procentowej redukcji wyjściowego

stężenia lipoprotein o niskiej gęstości. Ponadto zwracają oni również uwagę, że korzyści wynikające z leczenia są związane z wyjściowym poziomem ryzyka, tj. im wyższe wyjściowe ryzyko u danego pacjenta, tym większych korzyści z obniżania stężenia LDL można się spodziewać. Obniżenie ryzyka, zgodnie z aktualną wiedzą, pozostaje bez związku z płcią, wiekiem i wywiadami pacjenta w kierunku cukrzycy [24].

Wytyczne dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych opublikowane również w 2016 roku są zgodne z wyżej omówionymi zaleceniami dotyczącymi prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. Członkowie grupy roboczej opracowującej zalecenia podkreślają, że brakuje tak zwanych twardych dowodów, pochodzących z randomizowanych badań klinicznych, co do korzyści płynących z dalszego obniżania o co najmniej 50% stężenia cholesterolu w grupie pacjentów z wyjściowymi wartościami mieszczącymi się w zakresie 70–135 mg/dl. Zda się to jednak być uzasadnione dzięki coraz lepszemu zrozumieniu przyczyn choroby układu sercowo-naczyniowego, a zarazem i korzyści płynących z jej prewencji [25]. W tych wytycznych zawarto również zalecenie, by rozpocząć terapię hipolipemizującą w pierwszych 1–4 dniach hospitalizacji z powodu ACS. Autorzy podkreślają również, że w jednym z badań klinicznych dołączenie ezetimibu powodowało dalszą redukcję stężenia cholesterolu, a co za tym idzie — względne obniżenie ryzyka wystąpienia złożonego klinicznego punktu końcowego o 6,4%. Obiecujące są również wyniki otrzymywane przy dołączeniu leków z nowej grupy — inhibitorów PCSK9, jednak w tym przypadku należy jeszcze zaczekać na publikację danych z badań służących ocenie występowania klinicznych punktów końcowych [25]. Co więcej, w tym dokumencie jest również informacja dotycząca korzyści płynących z leczenia pacjentów dużymi dawkami statyn przez 2 tygodnie lub nawet podania jej pojedynczej dawki przed planową angioplastyką wieńcową, zarówno wśród chorych wcześniej nieotrzymujących leków z tej grupy, jak i leczonych przewlekłe statynami. Takie postępowanie nie tylko zmniejszyło częstość występowania okołozabiegowych zawałów, ale również liczbę zdarzeń niepożądanych w okresie 30 dni od interwencji. Autorzy sugerują również wprowadzenie rutynowego, krótkiego wstępnego leczenia lub nasycenie pacjentów przewlekłe otrzymujących statyny dużą dawką tego leku zarówno przed planową PCI, jak i chorych z NSTEMI-ACS, którzy byli zakwalifikowani do zabiegu PCI w ciągu 24–72 godzin od wystąpienia objawów [25].

PODSUMOWANIE

Jak potwierdzono w licznych badaniach i metaanalizach, statyny są skuteczne w leczeniu zaburzeń lipidowych i pozostają terapią pierwszego rzutu w przypadku zaburzeń lipidowych. Wyniki te mają swoje odzwierciedlenie w wytycznych ESC dotyczących postępowania zarówno w przypadku MI, jak i tych dotyczących leczenia zaburzeń lipidowych. Wczesne włączenie statyn w dużych dawkach w grupie pacjentów hospitalizowanych z powodu ACS poprawia ich rokowanie, zmniejsza liczbę ponownych hospitalizacji z powodu nawrotu niedokrwienia oraz liczbę zgonów. Nowsze cząsteczki wymagają dalszej, dokładnej oceny pod względem korzyści płynących z ich włączenia u chorych obciążonych bardzo wysokim i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, również w grupie pacjentów po ACS.

PIŚMIENNICTWO

- Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics — 2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010; 121(7): 948–954, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666, indexed in Pubmed: 20177011.
- Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, et al. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016; 4(13): 256, doi: 10.21037/atm.2016.06.33, indexed in Pubmed: 27500157.
- Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med*. 2007; 356(23): 2388–2398, doi: 10.1056/NEJMs053935, indexed in Pubmed: 17554120.
- Rosenson RS, Brewer HB, Rader DJ. Lipoproteins as biomarkers and therapeutic targets in the setting of acute coronary syndrome. *Circ Res*. 2014; 114(12): 1880–1889, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302805, indexed in Pubmed: 24902972.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285(13): 1711–1718, doi: 10.1001/jama.285.13.1711, indexed in Pubmed: 11277825.
- Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46(8): 1405–1410, doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.077, indexed in Pubmed: 16226162.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366(9493): 1267–1278, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1, indexed in Pubmed: 16214597.
- Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, et al. Multicenter Study for Aggressive Lipid-Lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients with Acute Myocardial Infarction Investigators. Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. *Am J Cardiol*. 2006; 97(8): 1165–1171, doi: 10.1016/j.amjcard.2005.11.031, indexed in Pubmed: 16616020.

9. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, et al. Early intensive statin treatment for six months improves long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndrome (Extended-ESTABLISH trial): a follow-up study. *Atherosclerosis*. 2010; 210(2): 497–502, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.001](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.001), indexed in Pubmed: 20036363.
10. Okazaki S. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH Study. *Circulation*. 2004; 110(9): 1061–1068, doi: [10.1161/01.cir.0000140261.58966.a4](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000140261.58966.a4), indexed in Pubmed: 15326073.
11. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372(25): 2387–2397, doi: [10.1056/NEJMoa1410489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489), indexed in Pubmed: 26039521.
12. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. PRECISE-IVUS Investigators. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(5): 495–507, doi: [10.1016/j.jacc.2015.05.065](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.05.065), indexed in Pubmed: 26227186.
13. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 163(1): 40–51, doi: [10.7326/M14-2957](https://doi.org/10.7326/M14-2957), indexed in Pubmed: 25915661.
14. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015; 9(6): 758–769, doi: [10.1016/j.jacl.2015.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006), indexed in Pubmed: 26687696.
15. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 316(22): 2373–2384, doi: [10.1001/jama.2016.16951](https://doi.org/10.1001/jama.2016.16951), indexed in Pubmed: 27846344.
16. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372(16): 1489–1499, doi: [10.1056/NEJMoa1501031](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501031), indexed in Pubmed: 25773378.
17. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376(18): 1713–1722, doi: [10.1056/NEJMoa1615664](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664), indexed in Pubmed: 28304224.
18. Fujisue K, Tsujita K. Current status of lipid management in acute coronary syndrome. *J Cardiol*. 2017; 70(2): 101–106, doi: [10.1016/j.jjcc.2017.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.02.004), indexed in Pubmed: 28325524.
19. Carvalho LS, Virginio VWM, Panzoldo NB, et al. Brasilia Heart Study Group. Elevated CETP activity during acute phase of myocardial infarction is independently associated with endothelial dysfunction and adverse clinical outcome. *Atherosclerosis*. 2014; 237(2): 777–783, doi: [10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.104](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.104), indexed in Pubmed: 25463120.
20. Nicholls SJ, Ruotolo G, Brewer HB, et al. Cholesterol Efflux capacity and pre-beta-1 HDL concentrations are increased in dyslipidemic patients treated with evacetrapib. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(20): 2201–2210, doi: [10.1016/j.jacc.2015.09.013](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.013), indexed in Pubmed: 26564598.
21. Schwartz GG, Olsson AG, Ballantyne CM, et al. dal-OUTCOMES Committees and Investigators. Rationale and design of the dal-OUTCOMES trial: efficacy and safety of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2009; 158(6): 896–901.e3, doi: [10.1016/j.ahj.2009.09.017](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.09.017), indexed in Pubmed: 19958854.
22. Steg PhG, James SK, Atar D, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33(20): 2569–2619, doi: [10.1093/eurheartj/ehs215](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215), indexed in Pubmed: 22922416.
23. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016; 37(3): 267–315, doi: [10.1093/eurheartj/ehv320](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320), indexed in Pubmed: 26320110.
24. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37(29): 2315–2381, doi: [10.1093/eurheartj/ehw106](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106), indexed in Pubmed: 27222591.
25. Catapano A, Graham I, De Ba, et al. 016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37(39): 2999–3058, doi: [10.1093/eurheartj/ehw272](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272), indexed in Pubmed: 27567407.