

# Терапия ингибиторами PCSK9 (алирокумаб) пациентов с ишемическим инсультом в Республике Коми

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0002

© Г.М. Пономарева<sup>1</sup>, М.С. Черепянский<sup>2</sup>, В.В. Дудайте<sup>2</sup>, Р.М. Абакаров<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО СГУ имени Питирима Сорокина, г. Сыктывкар

<sup>2</sup> ГБУЗ РК «Коми республиканская клиническая больница», г. Сыктывкар

Для цитирования: Пономарева Галина Михайловна – ORCID 0000-0002-6042-103X; Черепянский Максим Сергеевич – ORCID 0000-0002-3514-8676; Дудайте Вида Видмантовна – ORCID 0009-0008-1519-1379; Абакаров Рамазан Магомедович – ORCID 0009-0000-5453-548X. Терапия ингибиторами PCSK9 (алирокумаб) пациентов с ишемическим инсультом в Республике Коми. Атеросклероз и дислипидемии. 2024;1(54):15–21. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0002.

## Абстракт

**Актуальность.** Гиперлипидемия является основным фактором риска заболеваний, связанных атеросклерозом, включая ишемический инсульт.

**Цель исследования.** Совершенствование оказания помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), дислипидемией в Республике Коми на основе изучения влияния ингибитора пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)) – алирокумаба на общий холестерин (ОХ) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) у пациентов с ишемическим инсультом на базе неврологического отделения для лечения больных с ОНМК (регионального сосудистого центра) Республики Коми. Оценка неврологического, психического статусов, индекса мобильности у пациентов с ишемическим инсультом в момент поступления и выписки из стационара.

**Материалы и методы.** Применение препарата алирокумаб 150 мг в региональном сосудистом центре Республики Коми (г. Сыктывкар) в мае-ноябре 2021 г. у 19 пациентов с верифицированным диагнозом ишемический инсульт. Оценивались уровни ОХ и ЛНП, также оценивались: шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья – National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), индекс мобильности Ривермид, шкала Рэнкин, шкала комы Глазго у пациентов с ишемическим инсультом.

**Результаты.** У всех пациентов на момент выписки достигнуты целевые уровни ОХ и ЛНП ( $p < 0,05$ ). Показатели пациентов с ишемическим инсультом по шкале NIHSS, шкале Рэнкин, шкале комы Глазго незначительно улучшились к выписке, без значимых различий. Показатель индекса мобильности Ривермид значительно улучшился к выписке ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Снижение уровня ОХ и ЛНП в первые часы ишемического инсульта является залогом снижения частоты ранних рецидивов сосудистых катастроф. Применение ингибитора PCSK9 предполагает снижение сроков стационарного лечения.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, Республика Коми, ингибитор PCSK9.

## Therapy with PCSK9 (alirocumab) inhibitors in patients with ischemic stroke in the Komi Republic

G.M. Ponomareva<sup>1</sup>, M.S. Cherepianskiy<sup>2</sup>, V.V. Dudayte<sup>2</sup>, R.M. Abackarov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pitirim Sorokin State University, Syktyvkar

<sup>2</sup> Komi Republican Clinical Hospital, Syktyvkar

### Annotation

**Background.** Hyperlipidemia is the main risk factor for diseases caused by atherosclerosis, including ischemic stroke.

**Objective.** Improving the care of patients with stroke, dyslipidemia in the Komi Republic based on the study of the effect of PCSK9 inhibitor (alirocumab) on total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in patients with ischemic stroke on the basis of the neurological department for the treatment of patients with acute cerebral circulatory disorders (regional vascular center) of the Komi Republic. Assessment of neurological, mental status, mobility index in patients with ischemic stroke at the time of admission and discharge from the hospital.

**Materials and methods:** the use of the drug alirocumab (praluent) 150 mg in the regional vascular center of the Komi Republic (Syktyvkar) in May-November 2021 in nineteen patients with a verified diagnosis of ischemic stroke. The levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol were evaluated, the NIHSS scales, the Rivermead mobility index, the Rankin scale, the Glasgow Coma scale in patients with ischemic stroke were also evaluated.

**Results:** all patients achieved the target levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol at the time of discharge ( $p < 0,05$ ). The indicators of patients with ischemic stroke on the NIHSS scale, the Rankin scale, the Glasgow Coma Scale improved slightly by discharge, without significant differences. When assessing the Rivermead mobility index, they significantly improved by discharge ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions:** a decrease in the level of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in the first hours of ischemic stroke is the key to reducing the frequency of early relapses of vascular catastrophes. The use of a PCSK9 inhibitor implies a reduction in the duration of inpatient treatment.

**Keywords:** ischemic stroke, Komi Republic, PCSK9 inhibitor.

*For citation: Ponomareva Galina Mikhailovna 0000-0002-6042-103X; Cherepianskiy Maxim Sergeevich 0000-0002-3514-8676; Dudayte Vida Vidmantovna 0009-0008-1519-1379; Abackarov Ramazan Magomedovich 0009-0000-5453-548X. Therapy with PCSK9 (alirocumab) inhibitors in patients with ischemic stroke in the Komi Republic Atherosclerosis and dyslipidemias. 2024;1(54):15–21. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.01.0002.*

Поступила /Received: 08.07.2023

Рецензия получена /Review received: 18.10.2023

Принята в печать /Accepted: 25.01.2024

### Введение

ОНМК занимают одно из основных мест в структуре цереброваскулярной патологии во всем мире [1–13]. Заболеваемость инсультом на территории Российской Федерации постоянно растет, несмотря на определенный успех в первичной профилактике. Значительное число пациентов в течение первого года после ОНМК переносит

повторное цереброваскулярное событие [2, 4, 8, 14, 15, 19]. В России суммарный риск повторного инсульта в первые 2 года составляет от 4 до 14%, причем в течение первого месяца повторный ишемический инсульт развивается у 2–3% выживших после первого инсульта, в первый год – у 10–16%, далее – не менее чем у 5% ежегодно. Более часто повторные инсульты развиваются при атеротромботическом и кардиоэмболическом патогенетических

подтипах [1, 18]. Изменение образа жизни, питания, антигипертензивная, антиагрегантная и гиполипидемическая терапия составляют основу первичной и вторичной профилактики ОНМК. Данные двух крупных исследований FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk – исследование последующих сердечно-сосудистых исходов на фоне приема ингибиторов PCSK9 у пациентов с повышенным риском) (2017) и IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial – международное исследование эффективности препарата Виторин) (2016, 2017) впервые показали, что достижение очень низкого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) сопровождалось достоверным снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний без роста нежелательных побочных явлений, что послужило основанием для пересмотра целевых уровней ХС ЛНП как основного маркера прогрессирования атеросклероза [3, 6, 9, 16, 17]. В 2018 г. экспертами Национального общества атеросклероза, Российской ассоциации эндокринологов, Российского кардиологического общества было предложено ввести в систему стратификации сердечно-сосудистых осложнений дополнительную категорию «экстремальный риск» с еще более низким целевым уровнем ХС ЛНП, чем для пациентов очень высокого риска, используя для этого весь доступный арсенал гиполипидемических препаратов, включая PCSK9 [3, 7, 11]. Связь уровня холестерина и развития коронарных событий давно установлена, и «агрессивная» гиполипидемическая терапия входит в стандарты вторичной профилактики в этой группе пациентов. В противоположность этому связь риска инсульта и уровня холестерина не столь очевидна [4, 9, 13, 19]. Рандомизированные клинические исследования показали, что при снижении общего холестерина (ОХ) и ХС ЛНП риск развития инсультов значимо снижался [6, 7, 13], а появление новой группы препаратов – ингибиторов PCSK9 – позволило добиваться более выраженного снижения уровня ХС ЛНП, невозможного даже при агрессивной терапии статинами. Исследование FOURIER продемонстрировало не только высокую эффективность, но и безопасность достижения очень низких значений ХС ЛНП. По данным рандомизированных клинических исследований, алирокумаб снижает смертность от любых причин, а соответствующие доказательства для эволокумаба были недостаточными. В данном исследовании не ставилось целью оценить влияние ингибиторов PCSK9 – алирокумаба – на снижение смертности у людей с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [2, 10, 11]. Таким образом, целью данного исследования явилось совершенствование оказания помощи пациентам с ОНМК, дислипидемией в Республике Коми на основе изучения влияния ингибиторов PCSK9 (алирокумаб) в дополнение

к стандартной терапии аторвастатином на ОХ и ХС ЛНП у пациентов с ишемическим инсультом на базе регионального сосудистого центра Республики Коми, а также оценка неврологического, психического статусов, индекса мобильности у пациентов с ишемическим инсультом в момент поступления и выписки из стационара. Задачами исследования явились:

- 1) профилактика и лечение факторов риска ишемического инсульта
- 2) внедрение новых эффективных технологий лечения ишемического инсульта.

## Методы

Были исследованы 19 человек с гиперхолестеринемией и дислипидемией на базе регионального сосудистого центра Республики Коми (г. Сыктывкар) в мае-ноябре 2021. Критерий включения в исследование – верифицированный диагноз ишемического ОНМК, время от начала заболевания 24-48 часов, ХС ЛНП  $\geq 5$  ммоль/л. В дополнение к стандартной терапии аторвастатином 40 мг назначался препарат алирокумаб 150 мг. По данным ряда исследований, добавление ингибитора PCSK9 к терапии статинами сопровождалось снижением риска инсульта на 28% (относительный риск (ОР) 0,72; 95% ДИ: 0,64-0,85) [16, 18]. В данном исследовании оценивались уровни ОХ и ХС ЛНП в первые сутки (до начала лечения), на пятые сутки, десятые и пятнадцатые сутки. Оценивались: шкала NIHSS, индекс мобильности Ривермид, шкала Рэнкин, шкала комы Глазго у пациентов с ишемическим инсультом в моменты поступления и выписки из стационара. Использовались критерий Вилкоксона, критерий  $\chi^2$ . Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Имеется разрешение этической комиссии для исследования с участием людей. Несмотря на то что исследование имеет малый размер, данный факт не повлиял на получение значимых результатов.

## Результаты

Были изучены данные 19 пациентов, получивших препарат алирокумаб (табл. 1).

У 79,0% пациентов, получивших препарат алирокумаб, наблюдалась гипертоническая болезнь ( $p < 0,05$ ), сахарный диабет имели 16,0% пациентов, инфаркт миокарда в анамнезе наблюдался у 11,0% пациентов. 11,0% пациентов имели ХСН, 37,0% пациентов имели перенесенные инсульты в анамнезе, нарушение ритма сердца наблюдалось у 5,0%, гемодинамически значимые стенозы – у 11,0% пациентов.

При поступлении в стационар (до терапии алирокумабом) медиана ОХ у обследованных пациентов составила 6,94 ммоль/л, 25 и 75 перцентили соответственно – 6,68; 7,39. На пятые сутки после введения препарата медиана уровня

**Таблица 1.** Общая характеристика группы больных

Количество	19 человек
Ишемический инсульт	100%
Гендерный индекс (♂:♀)	1:5,3
Возраст (медиана, 25 перцентиль, 75 перцентиль)	62 (60,5; 70) года
Городское население	79%
Время начала терапии от момента госпитализации до момента введения препарата алирокумаб (медиана, 25 перцентиль, 75 перцентиль)	58 (41,25; 103,2) часов

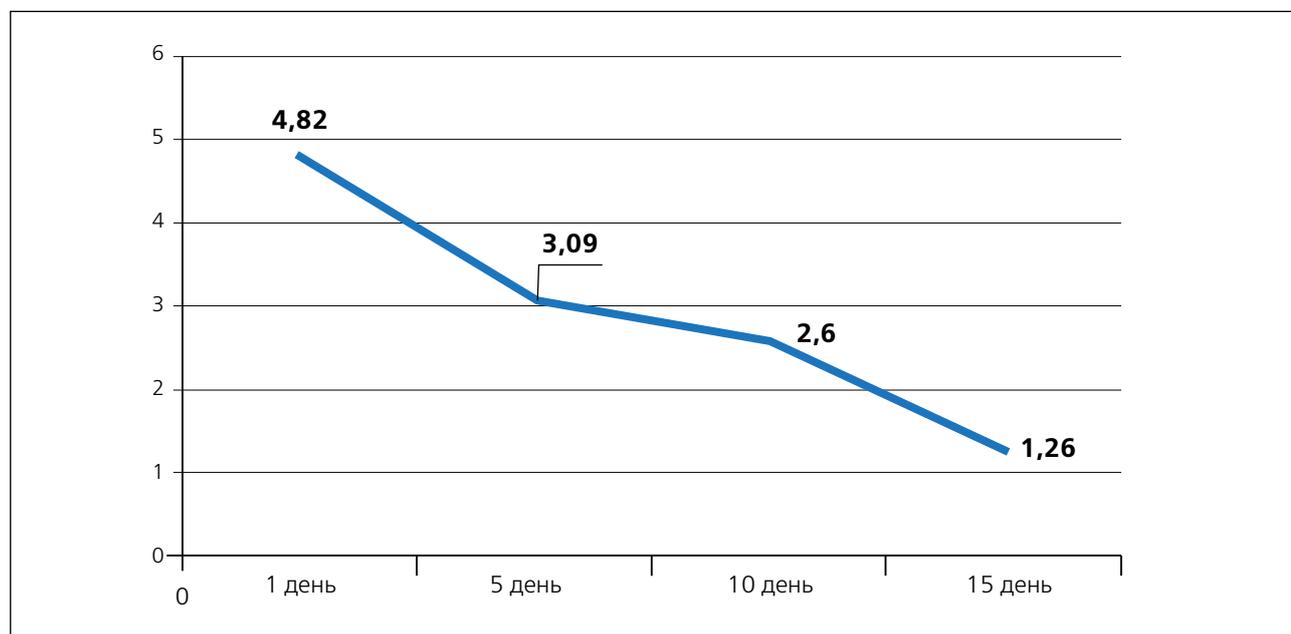
ОХ составила 5,97 ммоль/л, 25 и 75 перцентили – 5,01; 6,51. На десятые сутки после введения препарата уровень ОХ составил: медиана – 4,78 ммоль/л, 25 и 75 перцентили – 4,32; 5,00. На пятнадцатые сутки – 3,67 ммоль/л (3,23; 4,30). Таким образом, уровень ОХ снизился от первого дня к пятнадцатым суткам в процессе лечения на 47,19% ( $p < 0,05$ ) от исходного значения. Метаанализ, включивший все рандомизированные клинические исследования, в которых оценивался риск развития инсультов в зависимости от степени снижения холестерина, опубликованный в 2020 г., показал, что относительный риск инсульта равен 0,851, 0,810 и 0,770 при снижении ОХ на 20, 30 и 40% соответственно [6, 7, 13].

У пациентов экстремального риска, к коим относятся и пациенты с ишемическим инсультом, рекомендуется достигать целевого уровня ХС ЛНП как минимум  $\leq 1,4$  ммоль/л и оптимально –  $\leq 1,0$  ммоль/л [1, 13]. Уровень ХС ЛНП  $\geq 4$  ммоль/л был отмечен у всех пациентов при поступлении. Медиана ХС ЛНП при поступлении – 4,82 ммоль/л,

25 и 75 перцентили – 4,12; 5,12. На пятый день после введения препарата медиана ХС ЛНП снизилась до 3,09 ммоль/л, 25 и 75 перцентили – 2,63; 3,75. На десятые сутки медиана ХС ЛНП составила 2,60 ммоль/л, 25 перцентиль – 1,93; 75 перцентиль – 2,74. На пятнадцатые сутки медиана ХС ЛНП достигла уровня 1,26 ммоль/л, 25 перцентиль – 0,51; 75 перцентиль – 2,44. Таким образом, наблюдалось снижение уровня ХС ЛНП на 73,6% ( $p < 0,05$ ) от исходного значения (рис. 1).

Глобальный метаанализ, включивший 23 рандомизированных клинических исследования [6], показал, что снижение ХС ЛНП на каждый 1 ммоль/л ассоциировано со снижением общего риска инсульта на 21,1%, вот почему стратегия вторичной профилактики инсульта была пересмотрена в сторону необходимости агрессивного снижения уровня ХС ЛНП.

Для оценки состояния пациентов использовались стандартные шкалы, рекомендованные для пациентов с инсультом: NIHSS, индекс мобильности Ривермид, шкала Рэнкин, шкала комы Глазго.

**Рисунок 1.** Медиана ХС ЛНП при терапии алирокумабом (ммоль/л)

Состояние оценивалось на моменты поступления и выписки из стационара. Оценка по шкале NIHSS проводится для определения уровня неврологического дефицита. Результаты исследуемых пациентов выглядят следующим образом: при поступлении медиана баллов по шкале NIHSS составила 7,0; 25 и 75 перцентили – 1,5; 6,5. При выписке медиана баллов по шкале NIHSS составила 2,0; 25 и 75 перцентили – 1,0; 3,0. Анализ степени тяжести нарушений у обследованных пациентов по шкале NIHSS при поступлении показал, что легкие нарушения отмечались у 36,84% пациентов, отсутствовал неврологический дефицит у 47,38% пациентов, неврологические нарушения средней степени наблюдались у 5,26%, тяжелой степени – у 10,52%. При выписке у исследуемых пациентов по шкале NIHSS не наблюдались тяжелых и крайне тяжелых неврологических нарушений. Легкие нарушения отмечались у 35,29% пациентов, неврологические нарушения средней степени наблюдались у 5,89%, отсутствовал неврологический дефицит при выписке у 58,82% пациентов. Несмотря на то что наблюдалось явное улучшение показателей от поступления к выписке, в динамике улучшения показателей выявлено не было, возможно, из-за небольшого числа обследованных.

Также у исследуемых пациентов оценивался индекс мобильности Ривермид. Значение индекса может составлять от 0 (невозможность самостоятельного выполнения каких-либо произвольных

движений) до 15 (возможность пробежать 10 метров). Результаты исследуемых пациентов выглядят следующим образом: при поступлении медиана баллов составила 7,0; 25 и 75 перцентили – 3,0; 12,0. При выписке пациентов из стационара медиана баллов составила 14,0; 25 и 75 перцентили – 10,0; 14,0. Количество пациентов, набравших определенный балл при поступлении и при выписке, представлено в таблице 2.

Таким образом, показатели пациентов улучшились к выписке ( $p < 0,05$ ).

Шкала Рэнкина позволяет оценить степень инвалидизации после инсульта и включает пять степеней инвалидизации после инсульта. При поступлении и при выписке бальная оценка по этой шкале выглядела в исследуемой группе пациентов следующим образом (медиана, 25 и 75 перцентили): 3,0 (1,5; 4,0) / 1,0 (1,0; 2,0). Градация по степени тяжести при поступлении выглядит следующим образом: 0 баллов набрали 5,26% пациентов, 1 балл – 21,05%, 2 балла – 15,79%, 3 балла – 21,05%, 4 балла – 26,32%, 5 баллов – 10,53% пациентов. Градация по степеням при выписке: 0 баллов набрали 5,88% пациентов, 1 балл – 52,94% пациентов, 2 балла – 17,65%, 3 балла – 17,65% пациентов, 4 балла – 0,00%, 5 баллов – 5,88%. Несмотря на то что наблюдалось улучшение показателей от поступления к выписке, они не имели статистической значимости.

**Таблица 2.** Процентное соотношение индекса мобильности Ривермид при поступлении и при выписке

Баллы	При поступлении, %	При выписке, %
0	5,26	5,56
1	10,53	0
2	0	0
3	21,06	0
4	5,26	5,56
5	5,26	0
6	0	0
7	5,26	5,56
8	5,26	0
9	0	0
10	10,53	16,64
11	0	0
12	10,53	5,56
13	5,26	5,56
14	10,53	50,0
15	5,26	5,56

Оценка по шкале комы Глазго при поступлении у пациентов исследуемой группы показала, что медиана, 25 и 75 перцентили при поступлении и при выписке составили: 15,0 (15,0; 15,0) соответственно в обоих случаях. В ясном сознании при поступлении находилось 84,21% пациентов, в оглушении – 15,79% пациентов. При выписке 100% пациентов находились в ясном сознании. Значимых различий при поступлении и выписке при оценке по этой шкале выявлено не было.

### Обсуждение результатов

Необходимость достижения целевого уровня ХС ЛНП обусловлена снижением риска развития повторного инсульта среди выживших пациентов. Для достижения как можно меньшего уровня ХС ЛНП назначают различные схемы: высокие дозы статинов, статины ± эзетимиб, статины ± эзетимиб ± ингибиторы PCSK9 [1,13]. Назначение ингибиторов PCSK9 может быть рекомендовано пациентам, перенесшим инсульт, отнесенным к категории очень высокого или экстремального риска, при невозможности достижения целевого уровня ХС ЛНП на фоне приема статинов и/или эзетимиба в максимально переносимой дозе. Если на фоне терапии статинами в максимально переносимой дозе не удается достичь целевого уровня ХС ЛНП, можно рассмотреть добавление ингибиторов PCSK9 без предварительного применения эзетимиба. Ингибиторы PCSK9 могут быть рассмотрены как препараты первой линии у пациентов с атеротромботическим инсультом при непереносимости статинов, так как применение ингибиторов PCSK9 снижает риск развития ишемического инсульта (Уровень А). Остаются до конца не решенными оптимальные сроки начала терапии, в связи с чем предлагается начинать терапию во время госпитализации [1,10]. В нашем исследовании ингибиторы PCSK9 добавлены к терапии в максимально ранние сроки после определения липидного состава крови у пациента,

что привело к более быстрому снижению целевого уровня ХС ЛНП и, соответственно, снизило риск развития повторного ишемического инсульта.

### Заключение

Исследовав применение препарата алирокумаб 150 мг в региональном сосудистом центре Республики Коми (г. Сыктывкар) в мае-ноябре 2021 г. у 19 пациентов с верифицированным диагнозом ОНМК, удалось отметить значимое ( $p < 0,05$ ) снижение содержания ОХ и ХС ЛНП. Большинство пациентов являлись городскими жителями ( $p < 0,05$ ), также у значимого количества исследуемых наблюдалась гипертоническая болезнь ( $p < 0,05$ ). При оценке шкалы NIHSS, шкалы Рэнкин, шкалы комы Глазго показатели улучшились к выписке без статистической значимости, а индекс мобильности Ривермид значимо улучшился к выписке ( $p < 0,05$ ). Таким образом, проведенная лекарственная терапия ингибиторами PCSK9 в дополнение к стандартной терапии аторвастатином улучшила прогноз у больных с ишемическим инсультом. Внедрение использования новых эффективных препаратов (ингибиторы PCSK9 в дополнение к стандартной терапии аторвастатином) показало улучшение эффективности лечения ишемического инсульта.

### Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

### Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

### Список литературы / References

1. Voznyuk IA, Shamalov NA, Ezbov MV, Tikbomirova OV, Gurevich VS, Kucherenko SS, et al. Optimization of lipid-lowering therapy in patients who have suffered ischemic stroke. Resolution of the Council of Experts. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S.S. Korsakov. 2020;120(6):152-161. In Russian. (Вознюк И.А., Шамалов Н.А., Ежов М.В., Тихомирова О.В., Гуревич В.С., Кучеренко С.С. и др. Оптимизация гиполлипидемической терапии у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Резолюция Совета экспертов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(6):152-161). doi: 10.17116/jnevro2020120061152.
2. Ezbov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Bazhan SS, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders to prevent atherosclerosis. Russian recommendations, VI revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2017;3:5-22. In Russian. (Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22).

3. Skvortsova VI, Sbetova IM, Kakorina EP. Organization of care for patients with stroke in Russia. Results of 10 years of implementation of a set of measures to improve medical care for patients with acute cerebrovascular accidents. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2018;12(3):5-12. In Russian. (Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(3):5-12). doi: 10.25692/ACEN.2018.3.1.
4. Sergienko IV, Sbestakova MV, Boytsov SA, Ametov AS, Antsiferov MB, Kukbarchuk VV, et al. Extreme risk category in the system of stratification of cardiovascular complications. Advisory board consensus. *Atherosclerosis and dislipidemia*. 2018;4(33):8-16. In Russian. (Сергиенко И.В., Шестакова М.В., Бойцов С.А., Аметов А.С., Анциферов М.Б., Кухарчук В.В. и др. Экстремальная категория риска в системе стратификации сердечно-сосудистых осложнений. Консенсус консультативного совета. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;4(33):8-16).
5. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM, et al. NHLBI working group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. *JACC*. 2018;71(2):177-192.
6. Ahmed N, Audebert H, Turc G, Cordonnier C, Christensen H, Sacco S, et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska Stroke Update Conference, Stockholm 11-13 November 2018. *Eur Stroke J*. 2019;4(4):307-317. doi: 10.1177/2396987319863606.
7. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
8. Zhao Z, Du S, Shen S, Luo P, Ding S, Wang G, et al. Comparative efficacy and safety of lipid-lowering agents in patients with hypercholesterolemia: A frequentist network meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(6):e14400. doi: 10.1097/MD.00000000000014400.
9. Galstyan GR, Galyavich AS, Grineva AS, Gurevich VS, Ezbov MV, Kalashnikov VY. Possibilities of lipid-lowering therapy in improving the prognosis in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases and diabetes mellitus: the role of PCSK9 inhibitors. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(12):103-106. In Russian. (Галстян Г.Р., Галаявич А.С., Гринева А.С., Гуревич В.С., Езов М.В., Калашиников В.Ю. Возможности липидснижающей терапии в улучшении прогноза у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом: роль ингибиторов PCSK9. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(12):103-106). doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-103-106.
10. Kukbarchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakhonova TV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-42. In Russian. (Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7-42). doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
11. Stroke. Step-by-step instruction / ed. by M.A. Piradov, M.Yu. Maksimova. M.: GEOTAR-media, 2020. In Russian. (Инсульт. Пошаговая инструкция / под ред. М.А. Пирадова, М.Ю. Максимова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-медиа, 2020).
12. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association. *American Stroke Association. Stroke*. 2018;49(3):46-110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.
13. Neurology. National leadership. Brief edition. Ed. EI Guseva, AN Konovalova, AB Hext. M.: GEOTAR-Media, 2018. In Russian. (Гусев Е.И. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018).
14. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.
15. Stakhovskaya LV, Klochikbina OA, Bogatyreva MD, Koshel VI, Mozbeiko RA, Strakhov OA. Comparison of the incidence of stroke in certain regions of the Russian Federation (according to the territorial population-based stroke registry, 2009-2014). *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2019;14(1):64-67. In Russian. (Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Кошель В.И., Можейко Р.А., Страхов О.А. Сравнение заболеваемости инсультом в отдельных регионах Российской Федерации (по данным территориально-популяционного регистра инсульта, 2009-2014 гг.). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1):64-67). doi: 10.14300/mnnc.2019.14051.
16. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
17. Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP, Musliner TA, Tershakovec AM, White JA, et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J*. 2014;168(2):205-212.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2014.05.004.
18. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174.
19. Amarenco P, Bogouslavsky J, Callaban A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549-559. doi: 10.1056/NEJMoa061894.