



## Перспективы применения PCSK-9-модифицирующих агентов при остром коронарном синдроме

©А.М. Намитоков<sup>1,2\*</sup>, В.К. Зафираки<sup>2</sup>, К.В. Карабахцьева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

<sup>2</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

\* А.М. Намитоков, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, 167, apakella@mail.ru

Поступила в редакцию 22 августа 2023 г. Исправлена 10 ноября 2023 г. Принята к печати 20 ноября 2023 г.

### Резюме

Пропотеиновая конвертаза субтилизин-кексин типа 9 представляет собой фермент, участвующий в регуляции уровня холестерина крови путем связывания и разрушения рецепторов липопротеина низкой плотности. Опорные исследования показали, что ингибирование данной молекулы с помощью моноклональных антител алирокумаба и эволокумаба, а также малой интерферирующей РНК инклизирана снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с ишемической болезнью сердца. Однако место этих препаратов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом не определено.

В статье обсуждаются исследования по добавлению к терапии PCSK-9-модифицирующих агентов в острый период инфаркта миокарда, а также патофизиологические предпосылки для их применения.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, PCSK-9 ингибиторы, инклизирин, атеротромбоз

**Цитировать:** Намитоков А.М., Зафираки В.К., Карабахцьева К.В. Перспективы применения PCSK-9-модифицирующих агентов при остром коронарном синдроме. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(2):124–128. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-124-128>

## Prospects of Using PCSK9 Inhibitors for Acute Coronary Syndrome

©Alim M. Namitokov<sup>1,2\*</sup>, Vitaliy K. Zafiraki<sup>2</sup>, Karina V. Karabakhtsieva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

<sup>2</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

\* Alim M. Namitokov, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, ulitsa 1 Maya 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation, apakella@mail.ru

Received: August 22, 2023. Received in revised form: November 10, 2023. Accepted: November 20, 2023.

### Abstract

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is an enzyme involved in the regulation of blood cholesterol levels by binding to low-density lipoprotein receptors and promoting their degradation. Pivotal studies have shown that PCSK9 inhibition by monoclonal antibodies, alirocumab and evolocumab, and the small interfering RNA (inclisiran) reduces the risk of cardiovascular diseases in individuals with coronary heart disease. However, the place of the PCSK9 inhibitors in treatment of patients with acute coronary syndrome has not been determined yet.

The article discusses studies on the addition of PCSK9 inhibitors to therapy during the acute phase of myocardial infarction as well as pathophysiological prerequisites for their use.

**Keywords:** myocardial infarction, PCSK9 inhibitors, inclisiran, atherothrombosis

**Cite this article as:** Namitokov AM, Zafiraki VK, Karabakhtsieva KV. Prospects of using PCSK9 inhibitors for acute coronary syndrome. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(2):124–128. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-2-124-128>



Интенсивное развитие эндоваскулярных технологий и расширение сети ангиографических операционных существенно изменили парадигму лечения острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. Следующим важным этапом оптимизации лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и вторичной профилактики должна была стать коррекция факторов риска, в особенности наиболее значимого из них – дислипидемии [2].

С момента открытия N.G. Seidah белка пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексин типа 9 (PCSK-9) началась новая эра в фармакотерапии дислипидемий [3]. Стало очевидно, что инактивация данного белка способствует улучшению клиренса проатерогенных фракций холестерина, в частности, холестерина липопротеина низкой плотности (ХС-ЛПНП). В долгосрочной перспективе подобный подход обеспечивает значительное и стойкое снижение уровня ХС-ЛПНП и, как следствие, замедление процессов атерогенеза.

Кроме того, в исследовании N.A. Almontashiri и соавт. [4] и P. Burchardt и соавт. [5] было показано, что уровень PCSK-9 отчетливо повышается при инфаркте миокарда (ИМ), что потенциально должно приводить к ожидаемому эффекту – снижению функциональной способности рецепторов ХС-ЛПНП и как следствие – повышению уровня холестерина и его ремнантов. Однако, еще начиная с классических работ T. Fyfe [6], было показано, что уровень холестерина, наоборот, снижается в острую фазу ИМ. Указанные противоречия, вероятнее всего, связаны с изменением тактики лечения ИМ за прошедшие 50 лет – от консервативной медикаментозной к инвазивной и фармако-инвазивной. Таким образом, данные, полученные в современную реперфузионную эру лечения ИМ, являются более актуальными для нынешних кардиологов, в связи с чем место и роль PCSK-9 в патогенезе ИМ и эффекты, получаемые от фармакологической коррекции ее уровня, важны для пристального изучения.

С клинической точки зрения важен не сам факт повышения уровня циркулирующей PCSK-9 в крови у пациента с ИМ, а непосредственные последствия данного биохимического паттерна. На сегодняшний день есть все основания полагать, что повышенные уровни PCSK-9 непосредственно связаны как с увеличением реактивности тромбоцитов [7], так и повышением количества серьезных неблагоприятных событий по истечении 12 мес. после ИМ [7].

В опорных исследованиях с препаратами, снижающими уровень PCSK-9 – моноклональными антителами алирокумабом (ODYSSEY-OUTCOMES) и эволокумабом (FOURIER), а также с малой интерферирующей РНК инклизиромом (ORION) – было достигнуто снижение комбинированной конечной точки (МАССЕ) на 15, 20 и 24% соответственно [8–10]. Однако актуальным остается также вопрос о целесообразности

назначения данных препаратов в ранние сроки острого коронарного события.

В настоящее время в европейских и американских рекомендациях место препаратов на основе антител к PCSK-9 и инклизирому отражено в качестве важных гиполипидемических агентов, назначаемых в дополнение к статинам и эзетимибу при недостижении целевых значений ХС-ЛПНП (1,8 ммоль/л для АСС/АНА и 1,4 ммоль/л для ESC/EAS) [11, 12]. Хорошо известно, что первый год после ОКС является наиболее уязвимым периодом для развития повторного коронарного события [13–15], что обуславливает агрессивный подход к назначению как антитромботических агентов, так и гиполипидемических препаратов. Однако в рекомендациях не упоминается необходимость начала терапии ингибиторами PCSK-9 в острой фазе сосудистого события.

H. Chen и соавт. (2023) в своей работе выделили 4 основных аспекта потенциально благоприятного профиля воздействия ингибиторов PCSK-9 при ОКС: снижение уровня липидов, противовоспалительный эффект, регрессия атеросклеротической бляшки и снижение риска повторных событий [16].

Тем не менее, отсутствуют данные завершенных крупных многоцентровых специально спланированных исследований по изучению влияния на клинически значимые исходы терапии, направленной на PCSK-9, в остром периоде ИМ.

В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование EVOPACS с участием 308 больных были включены пациенты с острым коронарным синдромом [17]. Целью исследования было заявлено изучение безопасности, осуществимости и эффективности добавления эволокумаба к стандартной терапии во время госпитальной фазы ИМ. В группу приема эволокумаба в дозе 420 мг рандомизировано 155 пациентов против 153 пациентов контрольной группы (плацебо). Отличительной особенностью дизайна исследования стало максимально раннее добавление к стандартной гиполипидемической терапии эволокумаба (до 24 ч от момента поступления) у пациентов с впервые выявленным ОКС, у которых достижение целевого значения ХС-ЛПНП представлялось маловероятным. Средний уровень холестерина ХС-ЛПНП снизился с 3,61 до 0,79 ммоль/л в группе эволокумаба против снижения с 3,42 до 2,06 ммоль/л в группе плацебо через 8 недель. Кроме того, в экспериментальной группе уровень общего холестерина снизился на 26,5%, апо-липопротеина В – на 34,2% и холестерина не-ХС-ЛПВП – на 34,6% через 8 недель по сравнению с группой контроля. Таким образом была показана высокая эффективность и безопасность в снижении уровня ХС-ЛПНП с помощью эволокумаба при его максимально раннем назначении. Ограничением

исследования явилась его краткосрочность (8 недель) и невозможность оценить клинические исходы подобного подхода.

Схожее по дизайну исследование с алирокумабом – EPIC-STEMI [18]. Было продемонстрировано, что ингибиторы PCSK9 значительно снижали уровни липидов в экспериментальной группе (алирокумаб 150 мг два раза в неделю) по сравнению с контрольной группой, что указывает на то, что раннее добавление к привычной терапии ингибиторов PCSK9 эффективно снижает уровни ХС-ЛПНП, независимо от их исходных уровней и базовой терапии статинами (снижение ХС-ЛПНП, алирокумаб vs контроль:  $-22,3\%$ , ДИ  $95\%$ :  $-31,1$ ;  $-13,5$   $p < 0,001$ ). Ограничениями исследования явились отсутствие результата по 23 пациентам из-за COVID-19, а также тот факт, что в группе плацебо шприц-ручка была без внутренней иглы, что могло привести к разослеплению как со стороны врача, так и со стороны пациента. В этом исследовании также не оценивалось влияние лечения на твердые конечные точки.

Алирокумаб показал значимое снижение уровня ХС-ЛПНП (по сравнению с исходным уровнем снижался на 64 мг/дл ( $-96$ ,  $-47$ ) по сравнению с плацебо [ $+1$  мг/дл ( $-25$ ,  $+16$ )] (первичная конечная точка) в краткосрочной перспективе (14 дней) в исследовании VCU-AlirocRT [19]. Важной особенностью исследования было то, что на момент рандомизации пациенты уже были на оптимальной терапии статинами (до госпитализации трое (15%) принимали розувастатин и 17 (85%) – аторвастатин). Ограничениями этого исследования стали небольшой размер выборки (20 пациентов), короткое последующее наблюдение с клиническими данными (14 дней) и одноцентровый характер исследования.

Исследований с инклисираном, подтверждающих эффективность и безопасность его применения в острейшем периоде ИМ в настоящий момент нет. Ожидаются результаты III фазы исследования VICTORION-INCEPTION в 2024 г., которое должно определить возможность добавления инклисирана к стандартной терапии статинами и эзетимибу в госпитальном периоде лечения ИМ.

Несмотря на то что в исследованиях с ингибиторами PCSK-9 изучалось в основном их влияние на лабораторные показатели, имеется также ряд работ, демонстрирующих способность данной терапии влиять на размер и плотность атеросклеротической бляшки. Так, в исследовании RACMAN-AMI [20, 21] – многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с участием 300 пациентов с острым ИМ – с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования, оптической когерентной томографии и спектроскопии изучалось среднее изменение процента атеросклеротического

объема. Пациенты до рандомизации получали базовое лечение статинами высокой интенсивности и начинали лечение ингибиторами PCSK9 (основная группа). Через 52 недели среднее изменение объема бляшки составило  $-2,13\%$  в основной группе и  $-0,92\%$  в группе плацебо [разница  $-1,21\%$  (95% ДИ, от  $-1,78$  до  $-0,65\%$ )], в то время как среднее изменение минимальной толщины фиброзной покрышки составило 62,67 мкм в группе алирокумаба и 33,19 мкм в группе плацебо [разница 29,65 мкм (95% ДИ, 11,75–47,55)]. Эти результаты свидетельствуют о том, что рано назначенные ингибиторы PCSK9 у пациентов в острейшем периоде ИМ стабилизируют коронарные бляшки и снижают липидное ядро внутри бляшки.

Ожидаемо сходные результаты получены в исследовании HUYGENS – многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании 3-й фазы. В исследование были включены 150 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, которые после чрескожного коронарного вмешательства были рандомизированы 1:1 в группу вмешательства (эволокумаб 420 мг 1 раз в мес. в течение 48 недель) и контрольную группу [22]. Изучалась толщина фиброзной капсулы, измеренная с помощью ОКТ через 50 недель наблюдения. В группе усиленной терапии статинами с эволокумабом достигалось достоверное увеличение минимальной толщины капсулы ( $+42,7$  против  $+21,5$  мкм,  $p = 0,02$ ).

Таким образом, эффективность ингибиторов PCSK-9 как фармакологических агентов, способных снижать уровень ХС-ЛПНП в острый период ИМ не вызывает сомнений, как и безопасность данного подхода. Тем не менее, учитывая стоимость терапии данными препаратами возникает вопрос о целесообразности и фармако-экономической выгоде такой стратегии в ранние сроки ИМ. Необходимо проведение рандомизированных многоцентровых исследований с твердыми конечными результатами.

С точки зрения развития побочных эффектов и межлекарственного взаимодействия с другими применяемыми в острый период ИМ препаратами – антиагрегантами, антикоагулянтами, бета-адреноблокаторами и блокаторами системы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – пока отсутствуют данные в пользу каких-либо ограничений ранней агрессивной липид-снижающей стратегии.

Из потенциально положительных эффектов раннего подавления активности PCSK-9 стоит признать быстрое достижение максимально низких значений проатерогенных фракций: ХС-ЛПНП, аполипопротеина В, триглицеридов, а также некоторое снижение уровня липопротеина (а) [23].

Кроме того, терапия, начатая в стационаре, имеет высокие шансы на сохранение хорошего комплайенса после выписки.



Дальнейшие работы должны расширить наши представления в отношении ряда вопросов, затрагивающих лечение острых коронарных событий:

1) Какова роль PCSK-9 модифицирующих агентов в снижении протромбогенных факторов патогенеза ИМ – реактивности тромбоцитов и коагуляционных каскадов?

2) Приводит ли снижение концентрации, циркулирующей PCSK-9, к снижению уровня системного воспаления, обусловленного острой сосудистой катастрофой?

3) Самое главное – какова клиническая выгода и экономическая эффективность подхода, связанного с ранним назначением алирокумаба, эволокумаба и инклисирана, в отношении влияния на 30-дневную летальность от ИМ и частоту других клинически значимых исходов?

#### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: А.М. Намитокков,

В.К. Зафираки

Написание статьи: А.М. Намитокков, В.К. Зафираки,

К.В. Карабахчиева

Исправление статьи: В.К. Зафираки

Утверждение окончательной версии: А.М. Намитокков

#### Author contributions

Concept and design: Namitokov, Zafiraki

Manuscript drafting: Namitokov, Zafiraki, Karabakhtsieva

Manuscript revising: Zafiraki

Final approval of the version to be published: Namitokov

#### Литература/References

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. Published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1958–1959. PMID: 33309175. PMCID: PMC7755038. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
2. Chow CK, Islam S, Bautista L, et al. Parental history and myocardial infarction risk across the world: the INTERHEART study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):619–627. PMID: 21272754. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.054>
3. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(3):928–933. PMID: 12552133. PMCID: PMC298703. <https://doi.org/10.1073/pnas.0335507100>
4. Almontashiri NA, Vilmundarson RO, Ghasemzadeh N, et al. Plasma PCSK9 levels are elevated with acute myocardial infarction in two independent retrospective angiographic studies. *PLoS One*. 2014;9(9):e106294. PMID: 25180781. PMCID: PMC4152257. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106294>
5. Burchardt P, Rzeźniczak J, Dudziak J, et al. Evaluation of plasma PCSK9 concentrations, transcript of LDL receptor, as well as the total number of monocyte LDL receptors in acute coronary syndrome patients. *Cardiol J*. 2016;23(6):604–609. PMID: 27665855. <https://doi.org/10.5603/CJ.a2016.0068>
6. Fyfe T, Baxter RH, Cochran KM, Booth EM. Plasma-lipid changes after myocardial infarction. *Lancet*. 1971;2(7732):997–1001. PMID: 4108108. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(71\)90322-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)90322-9)
7. Navarese EP, Kolodziejczak M, Winter MP, et al. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: the PCSK9-REACT study. *Int J Cardiol*. 2017;227:644–649. PMID: 27810295. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.084>
8. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(2):2097–2107. PMID: 30403574. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
9. 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. PMID: 28304224. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
10. Khan SA, Naz A, Qamar Masood M, Shah R. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2020;134:69–73. PMID: 32892993. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.018>
11. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285–e350. Published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3237–3241. PMID: 30423393. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. Published correction appears in *Eur Heart J*. 2020;41(44):4255. PMID: 31504418. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
13. Li S, Peng Y, Wang X, et al. Cardiovascular events and death after myocardial infarction or ischemic stroke in an older Medicare population. *Clin Cardiol*. 2019;42(3):391–399. PMID: 30697776. PMCID: PMC6712383. <https://doi.org/10.1002/clc.23160>
14. Abtan J, Bhatt DL, Elbez Y, et al; REACH Registry Investigators. Residual ischemic risk and its determinants in patients with previous myocardial infarction and without prior stroke or TIA: insights from the REACH Registry. *Clin Cardiol*. 2016;39(11):670–677. PMID: 27588731. PMCID: PMC6490735. <https://doi.org/10.1002/clc.22583>
15. Murphy A, Hamilton G, Andrianopoulos N, et al; Melbourne Interventional Group. One-year outcomes of patients with established coronary artery disease presenting with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2019;123(9):1387–1392. PMID: 30797559. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.01.037>
16. Chen H, Chen X. PCSK9 inhibitors for acute coronary syndrome: the era of early implementation. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1138787. PMID: 37200976. PMCID: PMC10185746. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1138787>
17. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients with Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2452–2462. PMID: 31479722. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>
18. Mehta SR, Pare G, Lonn EM, et al. Effects of routine early treatment with PCSK9 inhibitors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised, double-blind, sham-controlled trial. *EuroIntervention*. 2022;18(11):e888–e896. PMID: 36349701. PMCID: PMC9743253. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00735>

19. Trankle CR, Wohlford G, Buckley LF, et al. Alirocumab in acute myocardial infarction: results from the Virginia Commonwealth University Alirocumab Response Trial (VCU-AlirocRT). *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019;74(3):266–269. PMID: 31356537. PMCID: PMC8336145. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000706>

20. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al; PACMAN-AMI collaborators. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial. *JAMA.* 2022;327(18):1771–1781. PMID: 35368058. PMCID: PMC8978048. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5218>

21. Zanchin C, Koskinas KC, Ueki Y, et al. Effects of the PCSK9 antibody alirocumab on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: a serial, multivessel, intravascular ultrasound, near-infrared spectroscopy and optical coherence tomography imaging study—rationale and design of the PACMAN-AMI trial. *Am Heart J.* 2021;238:33–44. PMID: 33951415. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.04.006>

22. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of evolocumab on coronary plaque phenotype and burden in statin-treated patients following myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(7):1308–1321. PMID: 35431172. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.002>

23. Zhang Y, Suo Y, Yang L, et al. Effect of PCSK9 inhibitor on blood lipid levels in patients with high and very-high CVD risk: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Res Pract.* 2022;2022:8729003. PMID: 35529059. PMCID: PMC9072011. <https://doi.org/10.1155/2022/8729003>

## Сведения об авторах

**Намитокков Алим Муратович**, к. м. н., заведующий кардиологическим отделением № 2 для больных с инфарктом миокарда, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. С.В. Очаповского; доцент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5866-506X>

**Зафираки Виталий Константинович**, д. м. н., профессор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3883-8696>

**Карабахцьева Карина Витальевна**, ординатор кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-1543-2987>

## Финансирование

*Исследование проведено при поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МФИ-20.1/63.*

## Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Author credentials

**Alim M. Namitokov**, Cand. Sci. (Med.), Head of Cardiology Unit No. 2 for Patients with Myocardial Infarction, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Associate Professor at Therapy Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5866-506X>

**Vitaliy K. Zafiraki**, Dr. Sci. (Med.), Professor at Therapy Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3883-8696>

**Karina V. Karabakhtsieva**, Resident, Therapy Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-1543-2987>

## Funding:

*The study was supported by the Kuban Science Foundation under scientific project No. МФИ-20.1/63.*

**Conflict of interest:** none declared.