

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.4.001>



Патеюк И.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования,  
Минск, Беларусь

## Статины и COVID-19: обзор рекомендаций и клиническая практика

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Подана: 08.05.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: pat-iv@mail.ru

### Резюме

Согласно последним международным клиническим рекомендациям, статины остаются основной группой лекарственных средств, эффективных для лечения дислипидемий и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и осложнений. В статье рассмотрены звенья патогенеза и механизмы поражения сердечно-сосудистой системы, проанализирована связь с коморбидностью, обоснована необходимость поиска эффективных и доступных терапевтических агентов в лечении COVID-19. Статины обладают механизмами действия, которые могут влиять на проникновение вируса в клетки человека, оказывать противовоспалительный эффект, способствовать улучшению функционального состояния эндотелия сосудов и снижать риск развития осложнений. В реальной клинической практике приоритет должен отдаваться эффективным и безопасным статинам. Розувастатин обладает высокой эффективностью и безопасностью, включая низкий риск межлекарственных взаимодействий, является оптимальным терапевтическим агентом на всех этапах кардиоваскулярной профилактики.

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, статины, розувастатин, сердечно-сосудистый риск

Patsiyuk I.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

## Statins and COVID-19: Review of Recommendations and Clinical Practice

**Conflict of interest:** nothing to declare.

Submitted: 08.05.2022

Accepted: 13.06.2022

Contacts: pat-iv@mail.ru

### Abstract

---

According to the latest international clinical guidelines, statins remain the main group of drugs effective for the treatment of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease (CVD) and complications. The article discusses the links of pathogenesis and mechanisms of damage to the cardiovascular system, analyzes the relationship with comorbidity, substantiates the need to search for effective and affordable therapeutic agents in the treatment of COVID-19. Statins have mechanisms of action that can affect the penetration of the virus into human cells, have an anti-inflammatory effect, improve the functional state of the vascular endothelium and reduce the risk of complications. The effectiveness of statins in patients with COVID-19 and high cardiovascular risk suggests that they need to be continued. In real clinical practice, priority should be given to effective and safe statins. Rosuvastatin is highly effective and safe, including a low risk of drug-drug interactions, and is the optimal therapeutic agent at all stages of cardiovascular prophylaxis.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, statins, rosuvastatin, cardiovascular risk

---

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19, COroNaVirus Disease 2019) проявляется как системный иммуновоспалительный процесс с вовлечением макро- и микрососудистого русла с последующим развитием тромботических осложнений, что в значительной степени определяет риск неблагоприятных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) [1]. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а также с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском в большей степени подвержены тяжелому течению COVID-19 и последующему долгосрочному риску тромботических осложнений.

### Коморбидная сердечно-сосудистая патология и COVID-19

Коморбидная сердечно-сосудистая патология является негативным фактором течения и прогноза COVID-19 и увеличивает риск госпитализации и смерти в 6 и 12 раз соответственно; 80% пациентов с коморбидностью переносят инфекцию в тяжелой форме [2, 3]. Многочисленные клинические исследования демонстрируют тесную связь между наличием сопутствующих ССЗ и традиционных кардиоваскулярных факторов риска (пожилой возраст, артериальная гипертензия (АГ), ожирение

и сахарный диабет (СД)) и тяжелым течением COVID-19 и высокой внутрибольничной летальностью [4].

Согласно данным международного регистра АКТИВ (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2), в качестве сопутствующей коморбидной патологии были выявлены: АГ – в 55,41% случаев, ожирение – 35,54%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 20,62%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 16,3% случаев; на долю СД 2-го типа пришлось 17,52% случаев [5]. Особое внимание в регистре АКТИВ уделено наличию связи фактора коморбидности и летального исхода у пациентов с COVID-19: в наибольшей степени с негативным прогнозом ассоциировались сочетания АГ, ИБС, ХСН и СД (отношение шансов (ОШ) 4,215; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 2,784–6,382,  $p < 0,001$ ); сопутствующих заболеваний не имели всего 4,88% умерших пациентов. В старшей возрастной когорте пациентов (>60 лет) выявлено, что среди основных факторов риска статистически достоверным негативным влиянием на прогноз обладали ожирение (ОШ 2,067; 95% ДИ 1,558–2,743) и АГ (ОШ 3,123; 95% ДИ 2,324–4,198;  $p < 0,001$ ) [5].

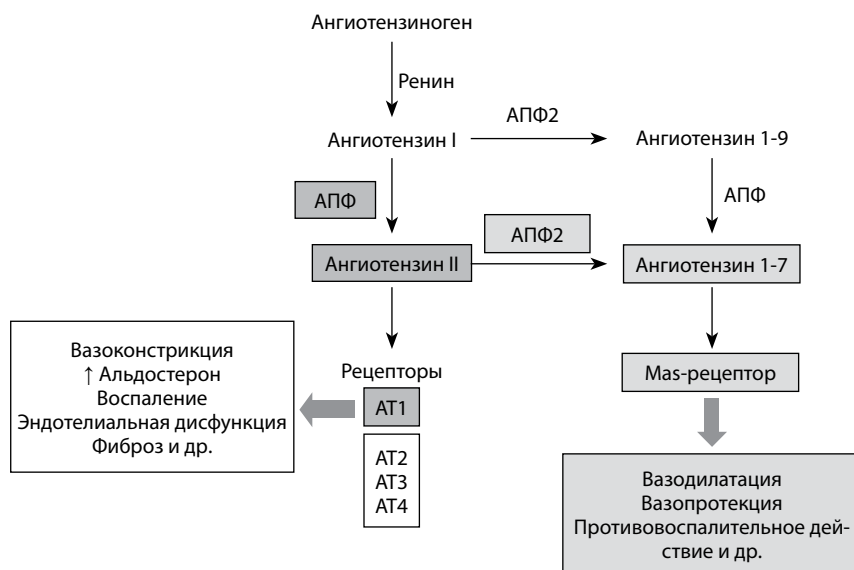
Сердечно-сосудистая коморбидность является также фактором риска развития постковидного синдрома [6].

### **Патофизиологические механизмы сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19. Значение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)**

Патофизиологические механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений, реализуемые SARS-CoV-2, разнообразны, один из них – гипоксемия – нарушает системный метаболизм и функции других жизненно важных органов, включая сердце [7]. Обусловленный SARS-CoV-2 «цитокиновый шторм» активирует Т-клетки и макрофаги, которые при проникновении в миокард могут приводить к развитию тяжелого миокардита. Системное воспаление, прямая и опосредованная кардиотоксичность, ишемия миокарда являются механизмами прогрессирования и декомпенсации сердечной недостаточности. Гиперреактивность иммунитета может потенциально дестабилизировать атеросклеротическую бляшку, повреждение которой и коронарный тромбоз обуславливают развитие острых коронарных синдромов [7, 8]. О спектре и механизмах развития сердечно-сосудистых событий, возникающих у пациентов с COVID-19, сформировано представление, разработаны алгоритмы ведения и наблюдения как лиц с развившимися кардиологическими осложнениями, так и лиц из групп риска.

Научный и практический интерес вызывает роль РААС в целом и непосредственно ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) в патогенезе развития коронавирусной инфекции, реализации эффектов системного воспаления и в прогрессировании полиорганной недостаточности. АПФ и АПФ2 – ключевые ферменты РААС, которые при своей структурной гомологичности обладают противоположным действием (см. рисунок).

АПФ осуществляет конверсию ангиотензина I (АТ-I) в биологически активный ангиотензин II (АТ-II), который является мощным вазоконстриктором, обладает пролиферативным и провоспалительным потенциалом, модулируя множественные патологические эффекты на сердечно-сосудистую систему посредством взаимодействия с рецептором АТ1. Таким образом, негативные эффекты реализует сигнальный путь АПФ → АТ-II → рецептор АТ1 (см. рисунок).



**Схема РААС (адаптировано из Sama I.E. et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. Eur Heart J. 2020;41(19):1810–1817. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa373>):** АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2, AT1 – рецептор ангиотензина I  
**Scheme of the renin-angiotensin-aldosterone system (adapted from Sama I.E. et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. Eur Heart J. 2020;41(19):1810–1817. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa373>):** ACE – angiotensin converting enzyme, ACE2 – angiotensin converting enzyme 2, AR1 – angiotensin I receptor

АПФ2 осуществляет преобразование AT-II в ангиотензин 1-7, который обладает вазодилатирующими, протективными и противовоспалительными свойствами посредством взаимодействия с Mas-рецептором органов и тканей. АПФ2, являясь физиологическим антагонистом AT-II, компенсирует негативные эффекты последнего. Кроме того, АПФ2 осуществляет преобразование AT-I в ангиотензин 1-9, эффекты которого связаны со стимуляцией высвобождения брадикинина и улучшением функционального состояния эндотелия. Сигнальный путь АПФ2 → ангиотензин 1-7 → Mas-рецептор реализует протективные эффекты (рисунок).

Баланс соотношения между сигнальными путями во многом определяет, произойдет ли повреждение ткани или процесс будет развиваться по защитному механизму.

Нарушение баланса между сигнальными путями РААС при COVID-19 лежит в основе патогенетических механизмов прогрессирования и тяжести поражений. С потерей функциональной активности АПФ2 под воздействием SARS-CoV-2 во многом связан спектр клинических проявлений COVID-19. Нарушение баланса РААС

способствует повышению концентрации АТ-II, который вызывает апоптоз альвеолярных клеток и запуск «цитокинового каскада», прогрессирование системного воспаления и повреждение миокарда, сосудов, почек, головного мозга. Ключевое значение в механизме повреждения может быть связано с изменением баланса между мембраносвязанной и растворимой формами АПФ2, приводящим к дефициту протективного действия фермента на уровне тканей.

Понимание центральной роли РААС в патофизиологии осложнений при COVID-19 поставило обоснованный вопрос применения лекарственных средств, оказывающих влияние на систему, при лечении пациентов с коронавирусной инфекцией и коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Влияние терапии блокаторами РААС на течение и прогноз у пациентов с COVID-19 изучено в ряде рандомизированных клинических исследований, результаты которых продемонстрировали не только безопасность использования ингибиторов АПФ (иАПФ) или блокаторов рецепторов АТ-II (БРАII) [9, 10], но и снижение риска смерти от всех причин в группе лиц, принимавших иАПФ/БРАII, по сравнению с группой, где терапия не проводилась; анализ результатов ретроспективного многоцентрового исследования показал, что терапия блокаторами РААС ассоциировалась со снижением летальности на 70% по сравнению с использованием других классов антигипертензивных лекарственных средств [11].

Положительным влиянием на поддержание состояния гомеостатического баланса РААС обладают статины, что связано с увеличением экспрессии АПФ2.

### **Статины при COVID-19**

Плейотропные эффекты статинов патогенетически оправданы при COVID-19. Статины повышают активность клеточного рецептора АПФ2, что способствует реализации спектра протективных эффектов сигнального пути АПФ2 → ангиотензин 1-7 → Mas-рецептор, оказывая вазодилатирующее, антиатерогенное, антифибротическое, противовоспалительное действия [12].

Кроме того, статины оказывают влияние на проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки. Проникновение (эндоцитоз) вируса SARS-CoV-2 в клетку осуществляется через рецептор АПФ2, однако связыванию SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2 способствует наличие липидных рафтов – особых участков плазматической мембраны, обогащенной гликофинголипидами и холестерином. Статины, уменьшая эндогенный синтез холестерина и способствуя разрушению липидных рафтов, могут снижать инфекционность SARS-CoV-2 [13].

Статины оказывают прямое противовирусное действие на SARS-CoV-2 путем ингибирования его основной протеазы, которая играет важную роль в протеолитическом созревании и репликации вируса. По результатам проведенного сравнительного анализа *in silico* статины продемонстрировали ингибирующий в отношении Mpro эффект, сопоставимый с противовирусными лекарственными средствами (фавипиравир, лопинавир, нелфинавир) (и даже превосходящий их) [14].

Противовоспалительное действие статинов обусловлено их способностью снижать экспрессию провоспалительных цитокинов. При COVID-19 одним из наиболее важных цитокинов является интерлейкин-6, уровень которого коррелирует с тяжестью основного заболевания. В метаанализе из 19 рандомизированных клинических исследований было продемонстрировано, что статины снижают сывороточный

уровень интерлейкина-6, а также С-реактивного белка [15]. Статины улучшают прогноз у пациентов с COVID-19, снижая уровень интерлейкина-6, предположительно, ингибируя толл-подобный рецептор 4 (TLR-4), с воздействием на который связано изменение воспалительного пути повреждения клеток [16]. Также в опытах продемонстрировано, что ингибирование TLR-4 является защитным фактором против острого повреждения легких, вызванного вирусной инфекцией, что представляется значимым при пневмонии COVID-19 [17].

Обоснованным является предположение о том, что внелегочные осложнения при COVID-19 могут быть следствием эндотелиальной дисфункции, при которой повышается тромбогенный потенциал макро- и микрососудистого русла за счет выработки тканевого фактора и активации тромбоцитов, что способствует ухудшению перфузии тканей и органов, развитию тяжелых сердечно-сосудистых и тромбоэмболических осложнений [20]. Эффект статинов в отношении эндотелия основан на снижении количества реактивных форм кислорода; способствуя улучшению эндотелиальной функции, статины потенциально могут нивелировать воздействие коронавируса. Когда дисфункция является результатом значительного повреждения эндотелия, решающим становится процесс регенерации, поддерживающийся клетками – предшественниками эндотелия (EPC), которые замещают поврежденные эндотелиоциты, а также играют значимую роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Статины могут повышать уровни EPC, что является полезным плеiotропным элементом их использования [18]. Статины снижают уровень окисленных липопротеинов низкой плотности, повышают активность эндотелиальной NO-синтазы и предотвращают экспрессию тканевого фактора в эндотелиальных клетках, обеспечивая контроль гиперкоагуляции [21].

Роль статинов в лечении коронавирусной инфекции требует дальнейшего изучения, так как накопленная информация неоднозначна и противоречива. Пополняются клинические данные о положительном влиянии статинов на течение COVID-19. Мета-анализ 4 клинических исследований (8990 пациентов с COVID-19), в которых сравнивались тяжесть заболевания и/или смертность, продемонстрировал: у пациентов, принимающих статины, на 30% реже наблюдалось фатальное или тяжелое течение COVID-19. Снижение риска наблюдалось при приеме средних и высоких доз статинов [19].

Особую важность в период пандемии COVID-19 приобретают ССЗ, неотъемлемой частью лечения которых является терапия статинами. Статины эффективны в снижении риска сердечно-сосудистых событий, следовательно, помимо потенциальных прямых влияний на COVID-19, улучшают клиническое течение и исход заболевания. Пациенты без симптомов или с подтвержденным ССЗ должны продолжить прием статинов, как и других кардиопротективных лекарственных средств, что особенно важно для пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. Прекращение приема статинов у таких пациентов может увеличить риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений.

### **Рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (2021 год). Стратегия контроля дислипидемии**

Одними из рекомендаций, представленных на Европейском кардиологическом конгрессе в 2021 году, стали рекомендации по профилактике ССЗ [22]. Предыдущая

версия документа (2016 год) была сосредоточена на стратификации риска и предотвращении факторов риска (ФР), в то время как в обновленном документе 2021 года уделяется большое внимание персонализации и поэтапному вмешательству в клинической практике.

Согласно новым рекомендациям в части, посвященной факторам риска и стратификации риска, сделан акцент на нескольких ведущих факторах, предрасполагающих к развитию ССЗ: уровне холестерина, артериального давления, курении, наличии сахарного диабета и ожирения.

С целью упрощенного использования конкретных алгоритмов по снижению риска ССЗ предложено классифицировать всех пациентов на три категории: практически здоровые взрослые люди (отсутствуют ССЗ и специфические, предрасполагающие к их развитию состояния); пациенты с установленным диагнозом атеросклеротического ССЗ; пациенты, имеющие специфические факторы риска ССЗ (сахарный диабет, хроническая болезнь почек (ХБП) и семейная гиперхолестеринемия).

Представлена обновленная система оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) – шкалы SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2, для пациентов 40–69 лет) и SCORE-2OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2 – Older Persons, для пациентов 70 лет и старше), в которые внесены существенные изменения [22]:

1. Предложено 4 варианта шкалы в соответствии с градацией регионов Европы в зависимости от категории риска: низкая, средняя, высокая и очень высокая.
2. В обновленной шкале прогнозируется 10-летний риск фатальных и нефатальных событий (в результате цифровые значения ССР увеличены).
3. Впервые для расчета ССР используется показатель «холестерин нелипопротеинов высокой плотности» вместо значения общего холестерина.
4. Порог значений ССР имеет различные значения в трех возрастных категориях (<50 лет, 50–69 лет, ≥70 лет). Так, очень высокий ССР имеет значение SCORE2 ≥7,5% для пациентов моложе 50 лет, SCORE2 ≥10% – для пациентов от 50 до 69 лет и SCORE 2OP ≥15% – для пациентов старше 70 лет. Высокий ССР определяется при значении SCORE2 от 2,5 до 7,5% в возрасте до 50 лет; SCORE2 от 5 до <10% в возрасте 50–69 лет; SCORE-2OP от 7,5 до <15% для пациентов старше 70 лет. Низкий ССР в возрасте менее 50 лет имеет значение <2,5%, в возрасте 50–69 лет – <5%, а в возрасте 70 лет – <7,5%.

Пациенты с атеросклерозом, ХБП, СД, редкими или генетическими нарушениями липидного обмена должны рассматриваться как группы высокого или очень высокого риска ССЗ (трактовка классов рекомендаций – I) [22].

Факторы риска подвергаются коррекции поэтапно для достижения конечных целей лечения у практически здоровых людей, пациентов с установленным атеросклерозом и с СД. Поэтапный подход рационален, он представляет собой клиническую практику, где интенсификация лечения рассматривается исходя из ожидаемой пользы, оценки побочных эффектов, а также предпочтений пациента. Лечение атеросклероза и его факторов риска рекомендовано практически здоровым пациентам без СД, ХБП, редких или генетических нарушений липидного обмена и регуляции АД, имеющим высокий риск ССЗ (класс рекомендаций I).

Коррекцию факторов риска ССЗ следует рассматривать у практически здоровых лиц без СД, ХБП, генетических / более редких нарушений липидного обмена, которые подвержены высокому риску ССЗ с учетом модификаторов риска ССЗ,

продолжительности жизни пациента и пользы от проводимого лечения, а также предпочтений пациента (класс рекомендаций IIa) [22].

Стратификация ССР имеет ключевое значение, поскольку соотносится с целевым уровнем ХС ЛПНП и определяет выбор стратегии и конкретных вмешательств (см. таблицу). Относительно липидснижающей терапии позиции экспертов фактически остались прежними. Целевые уровни по липидам соответствуют приведенным в рекомендациях Европейского кардиологического общества (ESC, EOK) по лечению дислипидемий (2020 год) [22]:

1. Конечную цель по снижению уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП)  $<1,4$  ммоль/л и на  $\geq 50\%$  исходного уровня следует рассматривать у практически здоровых лиц  $<70$  лет с очень высоким риском ССЗ (класс рекомендаций IIa).
2. Снижение уровня ХС ЛПНП  $<1,8$  ммоль/л и на  $\geq 50\%$  исходного уровня следует рассматривать у практически здоровых лиц моложе 70 лет с высоким риском ССЗ (класс рекомендаций IIa).
3. Пациентам с установленным атеросклерозом рекомендуется гиполипидемическая терапия с конечной целью ХС ЛПНП  $<1,4$  ммоль/л и снижением ХС ЛПНП на  $\geq 50\%$  по сравнению с исходным уровнем (класс рекомендаций I).
4. Пациентам с СД 2-го типа с очень высоким риском (например, с установленным атеросклерозом и/или тяжелым поражением органов-мишеней) рекомендуется интенсивная гиполипидемическая терапия, в конечном итоге направленная на снижение уровня ХС ЛПНП  $<1,4$  ммоль/л и на  $\geq 50\%$  по сравнению с исходным уровнем (класс рекомендаций I).
5. Рекомендуется снижение уровня ХС ЛПНП  $<1,8$  ммоль/л у пациентов с СД 2-го типа  $>40$  лет в группе высокого риска, гиполипидемическое лечение с конечной целью снижения уровня ХС ЛПНП  $\geq 50\%$  (класс рекомендаций I).
6. Терапия статинами может быть рассмотрена у лиц моложе 40 лет с СД 1-го или 2-го типа с признаками поражения органов-мишеней и/или при уровне ХС ЛПНП  $>2,6$  ммоль/л (100 мг/дл), если у пациентки не планируется беременность (класс рекомендаций IIb).
7. Может быть рассмотрена инициация терапии статинами для первичной профилактики у пожилых людей в возрасте старше 70 лет, если они относятся к высокой или очень высокой группе риска (класс рекомендаций IIb).

Несмотря на появление новых классов гиполипидемических препаратов, в частности ингибиторов пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), статины остаются краеугольным камнем первичной и вторичной профилактики ССЗ.

#### Рекомендации по фармакологическому снижению уровня ХС ЛПНП Recommendations for pharmacological reduction levels of LDL cholesterol

| Рекомендации                                                                                                                                           | Класс | Уровень |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| Рекомендуется назначение высокоэффективной статина до максимально переносимой дозы с целью достижения целевого уровня ХС ЛПНП                          | I     | A       |
| Если на фоне приема максимально переносимой дозы статина целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут, рекомендован переход на комбинацию статина с эзетимибом | I     | B       |

Окончание таблицы

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                        | Класс | Уровень |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| Пациентам с очень высоким ССР и без семейной гиперхолестеринемии, которые не достигают целевого уровня ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендовано рассмотреть назначение комбинации с ингибитором PCSK9 | IIb   | C       |
| Пациентам с семейной гиперхолестеринемией и очень высоким ССР, которые не достигают целевого уровня ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимой дозы статина и эзетимиба, рекомендовать комбинацию с ингибитором PCSK9                           | I     | C       |
| Если прием статинов невозможен ни в одной дозе (даже после смены препарата), может быть назначен эзетимиб                                                                                                                                           | IIa   | B       |
| Если прием статинов невозможен ни в одной дозе (даже после смены препарата), к эзетимибу может быть добавлен ингибитор PCSK9                                                                                                                        | IIb   | C       |

Что касается вмешательств, направленных на снижение риска ССЗ и их осложнений на индивидуальном уровне, в рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021 года представлено следующее [22]:

1. Отказ от курения рекомендуется независимо от массы тела (класс рекомендаций I).
2. Рекомендуется сократить время сидячего образа жизни, заниматься хотя бы легкой активностью в течение дня с целью снижения смертности и заболеваемости от всех причин и ССЗ (класс рекомендаций I).
3. Меры по модификации образа жизни, такие как групповое или индивидуальное обучение, методы изменения поведения, консультирование по телефону и использование портативных индивидуальных трекеров активности, следует рассматривать для расширения физической активности (ФА) (класс рекомендаций IIa).
4. Для снижения риска ССЗ рекомендуется придерживаться средиземноморской или аналогичной диеты (класс рекомендаций I).
5. Рекомендовано ограничить потребление алкоголя максимум 100 г в неделю (класс рекомендаций I).
6. Рекомендуется есть рыбу, желательно жирную, не реже 1 раза в неделю и ограничивать употребление обработанного мяса (класс рекомендаций I).
7. Необходимы усиленное внимание и поддержка пациентам с психическими расстройствами для повышения их приверженности к изменению образа жизни и медикаментозному лечению (класс рекомендаций I).
8. У пациентов с ССЗ, страдающих стрессом, следует рассмотреть возможность направления на психотерапевтическое лечение данной патологии для улучшения исходов ССЗ и уменьшения симптомов стресса (класс рекомендаций IIa).
9. У пациентов с ишемической болезнью сердца, страдающих тяжелой депрессией средней и тяжелой степени, следует рассмотреть возможность антидепрессивного лечения с помощью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (класс рекомендаций IIa).
10. У пациентов в возрасте от 18 до 69 лет, получающих лечение, рекомендуется снизить систолическое артериальное давление (САД) до целевого диапазона 120–130 мм рт. ст. (класс рекомендаций I).

11. У пациентов в возрасте старше 70 лет, получающих лечение, рекомендуется снизить САД до целевого диапазона <130–140 мм рт. ст. при хорошей переносимости (класс рекомендаций I).
12. Всем пациентам, получающим лечение, рекомендовано снижение диастолического АД <80 мм рт. ст. (класс рекомендаций I).
13. Кардиореабилитация на дому, телемедицина, медицинские консультации на основе мобильных устройств могут рассматриваться как меры по расширению участия пациентов в терапии и долгосрочной приверженности здоровому образу жизни (класс рекомендаций IIb).

Подходы к мониторингованию уровней липидов и ферментов (печеночных, креатинфосфокиназы) у пациентов до начала гиполипидемической терапии и в ходе лечения статинами четко определены в рекомендациях Европейского кардиологического общества (ESC, EOK) по лечению дислипидемий (2020 год). Определение уровня печеночных ферментов необходимо проводить до начала терапии статинами, однократно через 8–12 недель после начала терапии или после изменения дозы. Определение уровня креатинфосфокиназы (КФК) рутинно проводится до начала терапии, а также при появлении миалгии на фоне приема статинов [30].

Выбор оптимальной стратегии ведения пациентов с дислипидемией и целевой уровень ХС ЛПНП научно обоснованы и закреплены во всех существующих рекомендациях как национального, так и международного уровня, однако в должной мере это не реализовано на практике, что обусловлено наличием барьеров как со стороны пациента, так и врачебной среды.

Основными проблемами лечения статинами остаются неназначение этих лекарственных средств при наличии показаний, применение неэффективных доз и некорректных режимов дозирования, выбор не самых эффективных представителей из группы гиполипидемических средств, а также недостижение целевых значений показателей липидограммы. Выбор оптимального лекарственного средства для эффективного достижения целевого уровня ХС ЛПНП является одним из механизмов преодоления указанных барьеров.

### **Розувастатин: эффективность и безопасность**

Розувастатин относится к четвертому поколению статинов, обладает максимальной ингибирующей активностью в отношении фермента β-гидрокси-β-метилглутарилкоэнзим-А-редуктазы и выраженным гиполипидемическим эффектом, который реализуется в начальной суточной дозе (10 мг/сут) и возрастает с повышением дозы до максимальной (40 мг/сут).

В масштабном рандомизированном клиническом исследовании (PKI) STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) продемонстрирован дозозависимый характер степени снижения уровня ХС ЛПНП, который варьирует между разными статинами. Розувастатин в диапазоне всех доз (10–40 мг) достоверно ( $p < 0,001$ ) превосходил другие исследуемые статины (аторвастатин, симвастатин, правастатин) в подобных дозах. На терапии розувастатином в дозе 10 мг удалось достичь целевого уровня ХС ЛПНП у 82% пациентов. Достичь такого же значения ХС ЛПНП у такого же числа пациентов на аторвастатине было возможно только при назначении высокой дозы – 80 мг. В исследовании STELLAR продемон-

стрирована сопоставимость холестеринснижающего эффекта розувастатина в дозе 20 мг с аторвастатином в дозе 80 мг [23].

В крупном РКИ JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, 17 802 пациента) было установлено влияние розувастатина на риск сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от достижения двух целей – уровня ХС ЛПНП и С-реактивного белка (СРБ). На фоне снижения ХС ЛПНП на 50% до среднего уровня 1,42 ммоль/л продемонстрировано значимое снижение клинических исходов (на 44%,  $p < 0,0001$ ), включая снижение общей смертности – на 20% ( $p = 0,02$ ). Продemonстрирована прямая связь процента снижения уровня ХС ЛПНП с появлением первого сердечно-сосудистого события: при снижении ХС ЛПНП на  $\geq 50\%$  скорость его возникновения составляла 4,8 на 1000 человеко-лет (относительный риск (ОР) 0,41; 95% ДИ 0,29–0,58), при снижении на  $< 50\%$  – 6,7 (ОР 0,61; 95% ДИ 0,44–0,83), при отсутствии динамики ХС ЛПНП – 9,2 (ОР 0,86; 95% ДИ 0,50–1,49), на плацебо – 11,2 (ОР 1,00). Это весьма веский аргумент в пользу выбора розувастатина на старте с целью достижения благоприятных клинических результатов, а также подтверждения важности снижения уровня ХС ЛПНП на 50% и более в первичной профилактике [24, 25].

В рандомизированном двойном слепом исследовании Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE-3) оценивалась эффективность длительного применения розувастатина в дозе 10 мг в первичной профилактике у лиц без ССЗ с опорой на уровень ССР. Под воздействием терапии розувастатином снизились частота развития инфаркта миокарда (на 35%), новых случаев ИБС (на 26%) и инсульта (на 30%), госпитализаций по поводу ССЗ (на 25%), потребность в коронарной реваскуляризации (на 38%) [25].

Метаанализ VOYAGER (an individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin) из 37 клинических исследований (32 258 пациентов) подтвердил превосходство розувастатина в снижении ХС ЛПНП в диапазоне всех исследуемых доз [26]. В исследовании также доказана в отношении снижения концентрации ХС ЛПНП сопоставимость дозы розувастатина 20 мг (на 49,4%) с дозой аторвастатина 80 мг (на 49,2%).

Возможность применения розувастатина и его эффективность у пожилых и коморбидных пациентов с сопутствующей патологией, такой как ХСН, изучались в исследованиях CORONA, GISSI-HF. Согласно основным выводам исследования AURORA (Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Haemodialysis) у всех пациентов с нарушением почечной функции и находившихся на гемодиализе при лечении розувастатином отмечалась хорошая переносимость препарата, а частота развития побочных эффектов была сопоставима с плацебо.

Высокая гиполипидемическая эффективность, в том числе в особых группах (пациенты с сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом, у лиц пожилого возраста), быстрое наступление эффекта и минимальная необходимость в титрации дозы, что повышает приверженность пациентов к лечению, делают розувастатин препаратом выбора для врача амбулаторного звена.

Желательным свойством любого статина является высокая гепатоселективность, так как печень играет приоритетную роль в метаболизме атерогенных липопротеидов. Значимая гипохолестеринемическая активность розувастатина обусловлена его высокой аффинностью к активному центру 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы и сильным ингибированием активности холестерина прежде всего

в гепатоцитах [27]. В отличие от других статинов розувастатин практически не взаимодействует с системой цитохрома P450 (и его изоферментом 3A4), через которую метаболизируются многие лекарства, что снижает вероятность межлекарственных взаимодействий.

У пациентов, госпитализированных с COVID-19, нарушения печеночной функции выявлялись в 37,2% случаев, что может быть обусловлено как прямым влиянием вируса на гепатоциты, так и проявлением «цитокинового шторма». В связи с этим у пациентов с COVID-19 и отклонениями уровней печеночных ферментов на фоне приема статинов представляется целесообразным усилить мониторингирование трансаминаз. В ноябре 2020 г. были опубликованы рекомендации британских клиницистов по ведению дислипидемий у пациентов с COVID-19, согласно которым нужно говорить о продолжении терапии статинами и их отмене в следующих случаях: при повышении активности аланинаминотрансферазы в 3 раза и более от верхней границы нормы прием статинов необходимо приостановить; при высоком риске межлекарственных взаимодействий статин следует отменить, или снизить его дозу, или перевести на другой статин, имеющий меньшую вероятность взаимодействия с противовирусными и противовоспалительными средствами. У пациентов с COVID-19 важно учитывать риск межлекарственных взаимодействий статинов со специфическими средствами, применяемыми при коронавирусной инфекции [28]. На фоне терапии COVID-19 следует мониторировать активность КФК, особенно при тяжелом течении вирусной инфекции. Прием статинов следует прекратить, если активность КФК увеличилась в 10 раз и более от верхней границы нормы у асимптомных пациентов и в 5 раз и более от верхней границы нормы у симптомных пациентов. В последующем важно повторно оценить возможность возобновления терапии статинами. Если обнаружено значительное взаимодействие между лекарственными препаратами, целесообразно рассмотреть возможность снижения дозы или перехода на другой статин [28].

Важной для реальной клинической практики является доступность лекарственных средств, что реализуется посредством многих механизмов, один из которых – наличие качественных генерических лекарственных средств, обладающих сопоставимой с оригинальными молекулами клинической эффективностью.

Эффективность и безопасность лекарственного средства Мертенил (розувастатин) изучена в сравнительном контролируемом рандомизированном клиническом исследовании. Показано, что лекарственное средство Мертенил и оригинальный розувастатин в одинаковой степени снижают уровни ХС ЛПНП. Достижение целевого уровня ХС ЛПНП при приеме пациентами с гиперлипидемией лекарственного средства Мертенил в суточной дозе 10 мг составило 82%; применение характеризовалось высокой безопасностью и хорошей переносимостью [29].

В Беларуси лекарственное средство Мертенил представлено в формах выпуска: таблетки по 5 мг, 10 мг и 20 мг. Согласно утвержденной инструкции по применению зарегистрированы следующие показания: лечение гиперхолестеринемии, профилактика сердечно-сосудистых событий.

## ■ ВЫВОДЫ

Согласно последним международным клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

в клинической практике (2021-й год) статины остаются основной группой лекарственных средств, эффективных для лечения дислипидемий и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Эффективность и безопасность статинов у пациентов с COVID-19 и высоким сердечно-сосудистым риском свидетельствуют о том, что их не следует отменять во время инфекции. Статины обладают механизмами действия, которые могут влиять на проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки человека, оказывать противовоспалительный эффект, способствовать улучшению функционального состояния эндотелия сосудов и снижать риск развития осложнений. В реальной клинической практике приоритет должен отдаваться эффективным и безопасным статинам. Розувастатин обладает высокой эффективностью и безопасностью, подтвержденными в ряде международных клинических испытаний, в связи с чем его целесообразно рекомендовать в качестве препарата выбора у пациентов высокого и очень высокого ССР, в том числе у пожилых и коморбидных пациентов и при COVID-19.

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1 – epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1033–1058. doi: 10.1093/eurheartj/ehab696
2. Petrikov S.S., Ivannikov A.A., Vasilchenko M.K., Esaulenko A.N., Alidzhanova Kh.G. COVID-19 and Cardiovascular System: Pathophysiology, Pathomorphology, Complications, Long-Term Prognosis. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2021;10(1):00–00. Available at: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-00-00>. (in Russian)
3. Stokes E.K., Zambrano L.D., Anderson K.N. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance – United States, January 22 – May 30, 2020. *MMWR.* 2020;69(24):759–65. doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2
4. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Koziolova N.A. Harmonized position of Eurasian Therapeutic Association experts on management tactics of patients with comorbid pathology infected with SARS-CoV-2. *Therapeutic Archive.* 2020;92(9). doi: 10.26442/00403660.2020.09.000703. (in Russian)
5. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4470. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4470. (in Russian)
6. Ivannikov A.A., Esaulenko A.N., Vasilchenko M.K., Alidzhanova Kh.G., Petrikov S.S. COVID-19 and Cardiovascular System. Part II. Post-COVID Syndrome. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2021;10(2):248–258. Available at: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-248-258>. (in Russian)
7. Duan J., Wu Y., Liu C. Deleterious effects of viral pneumonia on cardiovascular system. *Eur Heart J.* 2020;41:1833–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa325
8. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116:1666–87. doi: 10.1093/cvr/cvaa106
9. Lopes R.D., Macedo A.V.S., de Barros E., BRACE CORONA Investigators. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325:254–64. doi: 10.1001/jama.2020.25864
10. Cohen J.B., Hanff T.C., William P. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:275–84. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30558-0
11. Zhang P., Zhu L., Cai J. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res.* 2020;126:1671–81. doi: 10.1161/circresaha.120.317134
12. Pawlos A., Niedzielski M., Gorzelak-Pabis P., Broncel M., Wozniak E. COVID-19: Direct and Indirect Mechanisms of Statins. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22:4177. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms22084177>
13. Barman S., Nayak D.P. Lipid raft disruption by cholesterol depletion enhances influenza A virus budding from MDCK cells. *J Virol.* 2007;81:12169–78. doi: 10.1128/JVI.00835-07
14. Reiner Z., Hatamipour M., Banach M., Pirro M., Al-Rasadi K., Jamialahmadi T., Radenkovic D., Montecucco F., Sahebkar A. Statins and the COVID-19 main protease: In silico evidence on direct interaction. *Arch. Med Sci.* 2020;16:490–496.
15. Bonsu K.O., Reidpath D.D., Kadirvelu A. Effects of Statin Treatment on Inflammation and Cardiac function in Heart Failure: An Adjusted Indirect Comparison Meta-analysis of Randomised Trials. *Cardiovasc. Ther.* 2015;33:338–346.
16. Chansrichavala P., Chantharaksi U., Sritara P., Chaiyaroj S.C. Atorvastatin attenuates TLR4-mediated NF-κB activation in a MyD88-dependent pathway. *Asian Pacific J. Allergy Immunol.* 2009;27:49–57.
17. Xu M.-J., Liu B.-J., Wang C.-L., Wang G.-H., Tian Y., Wang S.-H., Li J., Li P.-Y., Zhang R.-H., Wei D. Epigallocatechin-3-gallate inhibits TLR4 signaling through the 67-kDa laminin receptor and effectively alleviates acute lung injury induced by H9N2swine influenza virus. *Int. Immunopharmacol.* 2017;52:24–33.

18. Oikonomou E., Siasos G., Zoromitidou M., Hatzis G., Mourouzis K., Chrysoshoou C., Zisimos K., Mazaris S., Tourikis P., Athanasiou D. Atorvastatin treatment improves endothelial function through endothelial progenitor cells mobilization in ischemic heart failure patients. *Atherosclerosis*. 2015;238:159–164.
19. Zhang X.J. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab*. 2020;32:176–187.
20. Nagele M.P., Haubner B., Tanner F.C. Endothelial dysfunction in COVID-19: current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020;314:58–62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014
21. Margaritis M., Channon K.M., Antoniadis C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20:1198–215. doi: 10.1089/ars.2013.5430
22. Visseren F.J., Mach F., Smulders Y., Carballo D., Koskinas K.S., Böck M., Benetos A., Biffi A., Boavida J., Capodanno D., Cosyns B., Crawford C., Davos C.H., Desormais I., Angelantonio E.D., Franco O.H., Halvorsen S., Hobbs R., Hollander M., Jankowska E.A., Michal M., Sacco S., Sattar N., Tokgozoglu L., Tonstad S., Tsoufis K.P., Dis I. van, Gelder I.S. van, Wanner C., Williams B., ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227–3337. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
23. McKenney J.M., Jones P.H., Adamczyk M.A. Comparison of efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*. 2003;19:689–98. doi: 10.1185/030079903125002405
24. Ridker P., Danielson E., Fonseca F.H.A. Reduction in C-reactive and LDL cholesterol and cardiovascular events rate after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER. *Lancet*. 2009;373:1175–82. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60447-5
25. Ridker P.M., Mora S., Rose L., on Behalf of the JUPITER Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*. 2016;37:1373–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehw046
26. Yusuf S., Bosch J., Dagenais G., for the HOPE-3 Investigators. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;26;374(21):2021–31. doi: 10.1056/NeJMoa1600176
27. Karlson B., Wiklund O., Palmer M. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc. Pharmacother*. 2016;2:212–7. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw006
28. Iqbal Z., Ho J.H., Adam S. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HeART UK. *Atherosclerosis*. 2020;313:126–36. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008
29. Prystrom A.M., Samohodkina S.V., Kreyter M.L., Gumenuk A.G. Comparative efficacy and safety Mertenil (rosuvastatin) in patients with hyperlipidemia. *Med. novosti*. 2013;3:51–56. (in Russian)
30. Mach F., Baigent C. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455