



## Эффективность высокоинтенсивной терапии розувастатином для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов очень высокого риска

Т.Е. Колмакова<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0316-2940>, kolmakova70@mail.ru

И.А. Алексеева, <https://orcid.org/0000-0001-9685-4569>, iralex66@mail.ru

Н.А. Тмоян, <https://orcid.org/0000-0002-3617-9343>, ntmoyan@gmail.com

М.В. Ежов, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat\_ezhov@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

### Резюме

Согласно последним международным и российским рекомендациям по лечению дислипидемий, статины определены в качестве основной группы лекарственных препаратов, значимо снижающих уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) крови, эффективных для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), позволяющих затормозить прогрессирование атеросклероза. Принцип «чем ниже ХС ЛНП, тем лучше» особенно актуален у категорий пациентов очень высокого и экстремального сердечно-сосудистого риска, в связи с чем для достижения целевых значений ХС ЛНП ( $\leq 1,4$  оптимально  $\leq 1,0$ ) у этой категории пациентов должна применяться высокоинтенсивная гиполипидемическая терапия. Наиболее эффективным представителем статинов остается розувастатин. Его применение позволяет добиваться целевых значений липидов на стартовой дозе лечения, способствует повышению приверженности к лечению, а также уменьшению частоты побочных эффектов, связанных с применением высоких доз других статинов. Кроме того, доказанной является способность розувастатина уменьшать объем атеросклеротической бляшки за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка, нормализации функции эндотелия, дезагрегантного действия, т. е. розувастатин, помимо мощного гиполипидемического воздействия, обладает противовоспалительным и антиишемическим эффектами. Также розувастатин может успешно применяться при наличии сопутствующей патологии, включая хроническую болезнь почек и хроническую сердечную недостаточность. Учитывая актуальность борьбы с пандемией COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), охватившей 220 стран, в связи с отсутствием эффективных этиотропных препаратов оценена возможность применения статинов, в т. ч. и розувастатина, для лечения коморбидных пациентов с COVID-19.

**Ключевые слова:** дислипидемия, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), розувастатин, очень высокий сердечно-сосудистый риск, экстремальный сердечно-сосудистый риск, COVID-19

**Для цитирования:** Колмакова Т.Е., Алексеева И.А., Тмоян Н.А., Ежов М.В. Эффективность высокоинтенсивной терапии розувастатином для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов очень высокого риска. *Атеротромбоз*. 2021;11(2):56–75. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-56-75>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Efficiency of high-intensity therapy with rosuvastatin for secondary prevention of cardiovascular complications in patients with a very high risk

Tatyana E. Kolmakova<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0316-2940>, kolmakova70@mail.ru

Irina A. Alekseeva, <https://orcid.org/0000-0001-9685-4569>, iralex66@mail.ru

Narek A. Tmoyan, <https://orcid.org/0000-0002-3617-9343>, ntmoyan@gmail.com

Marat V. Ezhov, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat\_ezhov@mail.ru

National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

### Abstract

According to the latest international and Russian guidelines for the treatment of dyslipidemias, statins are defined as the main group of drugs that significantly reduce the level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) effectively prevent atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD) and complications and can slow down the progression of atherosclerosis. The principle “the lower LDL-C, the better” is especially relevant in categories of patients with very high and extreme cardiovascular risk, and therefore, in order to achieve target

LDL-C values ( $\leq 1.4$  is optimal  $\leq 1.0$ ) in this category of patients, high-intensity lipid-lowering therapy should be used. Rosuvastatin remains the most effective statin. Its use makes possible to achieve target lipid values at the starting dose of treatment, enhances adherence to treatment, and also reduces the frequency of side effects associated with the use of high doses of other statins. In addition, the proven ability of rosuvastatin to reduce the volume of atherosclerotic plaque, by reducing the level of pro-inflammatory cytokines and C-reactive protein, normalizing endothelial function, antiplatelet action, that is, rosuvastatin, in addition to its powerful lipid-lowering effect, has anti-inflammatory and anti-ischemic effects. Also, rosuvastatin can be successfully used in the presence of comorbidities, including chronic kidney disease and chronic heart failure. Taking into consideration the urgency of the fight against the COVID-19 pandemic (coronavirus Disease 2019), which covered 220 countries, due to the lack of effective etiotropic drugs, the possibility of using statins, including rosuvastatin, for the treatment of comorbid patients with COVID-19, was evaluated.

**Keywords:** dyslipidemia, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), rosuvastatin, very high cardiovascular risk, extreme cardiovascular risk, COVID-19

**For citation:** Kolmakova T.E., Alekseeva I.A., Tmoyan N.A., Ezhov M.V. Efficiency of high-intensity therapy with rosuvastatin for secondary prevention of cardiovascular complications in patients with a very high risk. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2021;11(2):56–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2021-11-2-56-75>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы широко распространены среди взрослого населения многих стран мира и, несмотря на существенный прогресс последних десятилетий в сфере диагностики и лечения кардиоваскулярной патологии, занимают лидирующее положение в общей статистике смертности. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, ежегодно по этой причине погибает более 17 млн человек, что составляет около 30% всех случаев смерти<sup>1</sup>. В Российской Федерации, как и в большинстве стран мира (ССЗ) продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения, являясь ведущей причиной смерти населения. Так, смертность в 2018 г. от болезней системы кровообращения (БСК) в РФ составила 47% (0,86 млн человек) от общей смертности. Наибольшее число смертельных случаев произошло из-за ишемической болезни сердца (ИБС) – 53% и цереброваскулярной болезни (ЦВБ) – 31% [1]. Необходимо отметить, что уровень сердечно-сосудистой смертности в РФ на протяжении последних 20 лет, по данным

Росстата, имел тенденцию к снижению. Так, максимальное его значение было зарегистрировано в 2003 г., 927 случаев на 100 000 населения, тогда как в 2018 г. он составил 583 случая на 100 000 населения. Однако этот показатель среди лиц трудоспособного возраста в 4,5 раза выше в РФ, чем в странах Европейского союза, что относит РФ к странам очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [1].

## НОВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ VII ПЕРЕСМОТРА РЕКОМЕНДАЦИЙ НОА

Гиперлипидемия (ГЛП) и дислипидемия (ДЛП) являются ведущим фактором риска (ФР) развития и прогрессирования атеросклероза. Согласно специализированной шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), повышение уровня общего холестерина (ОХС) служит ФР развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), наряду с такими факторами, как пол, возраст, курение, уровень систолического артериального давления [2]. В основе профилактики ССЗ лежат мероприятия, воздействующие на ФР, такие как низкая физическая активность, ожирение, липидные нарушения, повышенное артериальное давление, курение [3]. В процессе формирования атеросклеротической бляшки

<sup>1</sup> ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. Режим доступа: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/en/www](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/www).

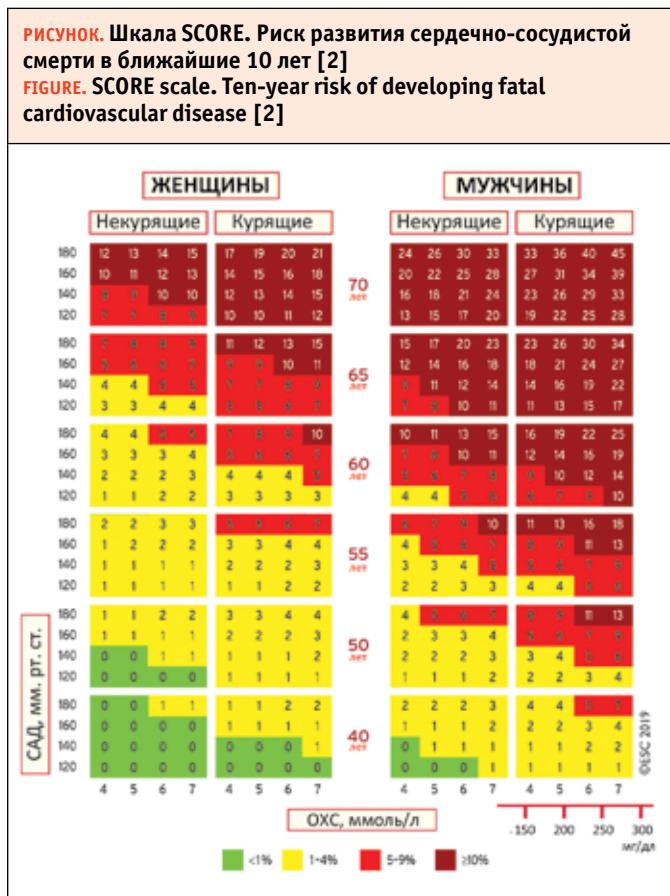
ключевая роль принадлежит холестерину липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП): чем выше его уровень, тем выше риск ССО. Доказано, что пропорциональное снижение риска ССЗ атеросклеротического генеза зависит от абсолютного снижения ХС ЛНП, при этом снижение на каждый ммоль/л соответствует уменьшению риска ССЗ примерно на 1/5 [2].

Так, под воздействием разных гиполипидемических средств, при снижении концентрации ХС ЛНП на каждый ммоль/л можно ожидать снижения относительного риска (ОР) появления ИБС на 21% (ОР 0,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,76–0,81): от 19% на терапии эзетимибом (ОР 0,81; 95% ДИ 0,73–0,89) и

21% на статинах (ОР 0,79; 95% ДИ 0,77–0,81) до 24% на фоне приема ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)) [4].

Европейское общество кардиологов (ЕОК), Европейское общество атеросклероза (ЕОА) в клинических рекомендациях 2019 г., а Евразийская ассоциация кардиологов (ЕАК) и Российское национальное общество по изучению атеросклероза (НОА) в рекомендациях 2020 г., обобщая опыт эпидемиологических, генетических и интервенционных исследований по снижению уровня ХС ЛНП, избрали более радикальный подход к лечению ДЛП.

В рекомендациях ЕОК/ЕОА 2019 и ЕАК/НОА 2020 предлагаются новые целевые значения ХС ЛНП, по отношению к нему действует принцип «чем ниже, тем лучше», при этом отсутствует нижний порог, снижать рекомендуется вплоть до уровня 1 ммоль/л. В рекомендациях НОА 2020 г. пересмотрена шкала стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) в части, касающейся пациентов высокого и очень высокого риска, введено понятие категории экстремального риска, которое подразумевает сочетание атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), а именно ИБС, ишемического инсульта или транзиторного нарушения мозгового кровообращения, атеросклероза периферических артерий нижних конечностей и артерий другой локализации с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и/или с семейной гиперхолестеринемией



(СГХС), а также возникновение двух и более ССО в течение двух лет у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП  $\leq 1,4$  ммоль/л (табл. 1) [2, 3].

Дополнены описания категорий высокого и очень высокого риска за счет указания степени стеноза и тяжести атеросклеротического

поражения периферических артерий. Так, наличие атеросклеротической бляшки (АСБ), суживающей просвет сосуда менее 50%, соответствует категории высокого ССР, а сужение просвета сосуда на 50% и более – категории очень высокого ССР [3]. Помимо этого, новым в рекомендациях является обозначение значимости определения уровня липопротеида (а) и использование

<b>ТАБЛИЦА 1. Категории сердечно-сосудистого риска с учетом экстремального риска и целевые уровни ХС ЛНП [3]</b>		
<b>TABLE 1. Extreme risk categories for cardiovascular diseases and the target LDL-C levels [3]</b>		
<b>Риск</b>	<b>Определение</b>	<b>ЦУ ХС ЛНП (ммоль/л)</b>
<b>Экстремальный</b>	- Сочетание АССЗ <sup>1</sup> с СД 2-го типа и/или СГХС или два сердечно-сосудистых осложнения в течение 2 лет <sup>2</sup> у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию <sup>3</sup> и/или достигнутый уровень ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л	$\leq 1,4$ оптимально $\leq 1,0$
<b>Очень высокий</b>	- Документированное ССЗ, клинически <sup>4</sup> или по результатам обследования <sup>5</sup> - СД + поражение органов-мишеней, + $\geq 3$ ФР, а также раннее начало СД 1 с длительностью $> 20$ лет - Выраженная ХБП с СКФ $< 30$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> - Оценка риска по шкале SCORE $\geq 10\%$ - СГХС + ССЗ или ФР	$\leq 1,4$ и снижение $\geq 50\%$ от исходного
<b>Высокий</b>	- Значимо выраженный ФР – ОХС $> 8$ ммоль/л, и/или ХС ЛНП $> 4,9$ ммоль/л, и/или АД $\geq 180/110$ мм рт. ст. - СГХС без ФР - СД без поражения органов-мишеней - СД $\geq 10$ лет или с ФР - Умеренная ХБП с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> - Оценка риска по шкале SCORE $\geq 5\%$ и 25–49%	$\leq 1,8$ и снижение $\geq 50\%$ от исходного
<b>Умеренный</b>	- Молодые пациенты (СД 1-го типа моложе 35, СД 2-го типа моложе 50 лет) с длительностью СД $< 10$ лет без поражения органов-мишеней и ФР - Оценка риска по шкале SCORE $\geq 1\%$ и $< 5\%$	$\leq 2,6$
<b>Низкий</b>	- Оценка риска по шкале SCORE $< 1\%$	$\leq 3,0$

**Примечание:** ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦУ – целевой уровень, СД – сахарный диабет, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ОКС – острый коронарный синдром, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, КШ – коронарное шунтирование, ТИА – транзиторная ишемическая атака, АСБ – атеросклеротическая бляшка, КАГ – коронарная ангиография, КТ – компьютерная томография, СД 1(2) – сахарный диабет 1(2) типа, ФР – фактор риска, ОХС – общий холестерин, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, SCORE – системная оценка коронарного риска (Systemic Coronary Risk Evaluation).

<sup>1</sup> ИБС: стенокардия напряжения 3–4 ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или артерий нижних конечностей, каротидная эндартерэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование.

<sup>2</sup> Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, перемежающаяся хромота, транзиторная ишемическая атака/ишемический инсульт.

<sup>3</sup> Назначение статинов в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом.

<sup>4</sup> Перенесенный ОКС, стабильная стенокардия, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий.

<sup>5</sup> Значимая АСБ по данным КАГ/КТ (стеноз  $\geq 50\%$  в двух коронарных артериях) или дуплексное сканирование сонных артерий (стеноз(ы)  $> 50\%$ ).

для вторичной профилактики атеросклероза нового класса препаратов – ингибиторов PCSK9 [3]. Учитывая высокую распространенность ДЛП в РФ, эксперты указывают на необходимость проведения универсального (массового) скрининга липидов (холестерина, триглицеридов) по достижении взрослого возраста, а также прицельного – у детей с отягощенным семейным анамнезом по АССЗ с целью ранней (примордиальной) профилактики ССО [3].

### **ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РОЗУВАСТАТИНА**

Согласно международным и российским рекомендациям, основной группой лекарственных препаратов для лечения ДЛП, значительно снижающих уровень ХС ЛНП крови, остаются ингибиторы фермента β-гидрокси-β-метилглутарилкоэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины. Механизм действия статинов направлен на уменьшение синтеза холестерина в печени за счет конкурентного угнетения фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Уменьшение внутриклеточного холестерина способствует увеличению экспрессии рецепторов ЛНП на поверхности гепатоцитов, что приводит к повышению захвата ЛНП из крови и уменьшению концентрации в плазме ЛНП и других апоВ-содержащих липопротеинов, включая частицы, богатые триглицеридами (ТГ). Степень снижения ХС ЛНП является дозозависимой и варьирует между различными статинами. Это отражается в необходимости применения разных режимов дозирования статинов для достижения сходного терапевтического эффекта. Несмотря на появление новых эффективных классов гиполипидемических препаратов, в частности ингибиторов PCSK9, именно статины остаются «краеугольным камнем» первичной и вторичной профилактики ССЗ и ССО, позволяя предотвратить прогрессирование атеросклероза. Эффективность и безопасность статинов имеют под собой значительную доказательную базу, что продемонстрировано в

исследованиях 4S, HPS, LIPID, CARE, WOSCOPS, ASCOT-LLA, REVERSAL, PROVE IT-TIMI 22, TNT, JUPITER. Терапия статинами позволяет снизить уровень ХС ЛНП в среднем на 20–60%, ТГ – на 8–15%, повысить уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) – на 5–15% [2, 3]. Длительное применение статинов уменьшает частоту летальных исходов ИБС и ССО на 25–40%, что также было показано в ряде многоцентровых международных исследований [2–5]. Розувастатин относится к четвертому поколению статинов, обладает максимальной ингибирующей активностью в отношении ГМГ-КоА-редуктазы и наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом. Преимуществом розувастатина является его высокая гиполипидемическая эффективность уже в начальной суточной дозе (10 мг/сут), которая возрастает с повышением дозы до максимальной (40 мг/сут). Установлено, что в дозе 10 мг/сут розувастатин снижает уровень ХС ЛНП на 42–52% от исходного уровня и на 63% – при назначении максимальной разрешенной дозы (40 мг/сут), т. е. розувастатин в начальной суточной дозе 10 мг оказался на 3–4% более эффективным в снижении ХС ЛНП, чем другой мощный и широкоприменяемый статин аторвастатин в дозе 20 мг/сут. Выраженный гиполипидемический эффект розувастатина связан с очень продолжительным периодом его полувыведения – 19 ч, что позволяет розувастатину наиболее длительно блокировать активность фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Способность повышать содержание ХС ЛВП путем активации синтеза аполипопротеина А на 5–15% в зависимости от дозы также принципиально отличает розувастатин от других представителей этого класса [2–7]. Исследования эффективности розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС) и различной степенью ССР, проведенные в рамках единой программы GALAXY, продемонстрировали более высокую гиполипидемическую эффективность розувастатина по сравнению с

другими статинами: в исследованиях ARIANE, ARIES, DISCOVERY Alpha – по сравнению с аторвастатином и в исследовании SOLAR – по сравнению с симвастатином. Исследования STELLAR, MERCURY-I и MERCURY-II доказали более значимую эффективность различных доз (10–40 мг) розувастатина по сравнению с аналогичными дозами аторвастатина, симвастатина, правастатина [7]. Метаанализ данных 32 258 пациентов, включенных в 37 рандомизированных исследований, сравнивающих липидснижающие эффекты статинов, объединенных в базе VOYAGER (An individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin), показал несомненное преимущество розувастатина в сравнении с аторвастатином и симвастатином в снижении ХС ЛНП до целевых значений у значительной когорты пациентов высокого риска, а также при парных сравнениях различных дозировок (10, 20, 40 мг) розувастатина, аторвастатина и симвастатина (табл. 2) [7, 8].

Необходимо отметить, что розувастатин имеет наилучший профиль безопасности среди традиционных, широкоупотребляемых статинов, он подвергается минимальному метаболизму в печени [9]. Розувастатин существенно менее липофилен, чем другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы [10]. Розувастатин в меньшей степени подавляет синтез холестерина (ХС) в миоцитах скелетных мышц, чем липофильные статины (аторвастатин, симвастатин), т. к. менее интенсивно проникает внутрь клетки через ее мембрану путем пассивной диффузии и более активно, чем другие статины, связывается с белком-транспортером ОАТР-С, доставляющим его в печень. Таким образом, розувастатин имеет меньший потенциал патологического влияния на мышцы, поэтому по данным длительных клинических исследований количество новых случаев миопатии и рабдомиолиза на фоне его применения составляли < 0,1% и < 0,01% соответственно. Частота нежелательных эффектов

**ТАБЛИЦА 2. Средний процент ( $M \pm SD$ ) снижения уровня ХС ЛНП на фоне приема разных доз статинов (данные исследования VOYAGER [8])**  
**TABLE 2. The mean ( $M \pm SD$ ) LDL-C level reduction rate while taking different doses of statins (VOYAGER trial data [8])**

Статин/дозы, мг	Число пациентов	Среднее снижение ХС ЛНП ( $\pm SD$ )
<b>Аторвастатин</b>		
10	7 804	-35,7% (16,0)
20	3 896	-43,1% (14,5)
40	1 324	-47,9% (13,8)
80	2 070	-49,2% (17,3)
<b>Розувастатин</b>		
5	5 668	-41,4% (12,8)
10	11 650	-43,5% (17,9)
20	3 551	-49,4% (17,5)
40	2 981	-55,5% (14,8)
<b>Симвастатин</b>		
10	165	-28,4% (13,8)
20	2 923	-33,5% (15,8)
40	542	-40,3% (13,0)

**Примечание:** ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, М – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

розувастатина, включая обратимое, преходящее, дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз, не превышает такую у иных статинов [9, 10].

### **ВЫСОКОИНТЕНСИВНАЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СТАТИНАМИ С ЦЕЛЬЮ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ССО У ПАЦИЕНТОВ КАТЕГОРИИ ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО/ЭКСТРЕМАЛЬНОГО ССО**

Для всех пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), ИМ, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или реконструктивным операциям на пораженных

атеросклерозом коронарных, сонных и периферических артериях нижних конечностей, перенесших транзиторную ишемическую атаку или ишемический инсульт, с разными формами ИБС (стенокардия прогрессирующая, тяжелых функциональных классов, сочетающаяся с СД), т. е. входящих в группу очень высокого/экстремального ССР, в современных рекомендациях определена новая тактика назначения гиполипидемической терапии: в высокоинтенсивном режиме (режиме высоких доз) с применением активных статинов: розувастатин 20–40 мг или аторвастатин 40–80 мг с целью достижения более низких значений ХС ЛНП ( $\leq 1,4$  оптимально  $\leq 1,0$ ). В случае недостижения цели через 4–6 нед. к терапии максимально эффективной дозой статина необходимо присоединить эзетимиб. Еще через 4–6 нед., если цель не

достигнута, рекомендуется использование комбинации статина и эзетимиба с ингибитором PCSK9 (табл. 3) [2, 3].

Высокоинтенсивная терапия определяется как доза статина, которая в среднем приводит к снижению уровня ХС ЛНП на  $\geq 50\%$  в отличие от терапии умеренной интенсивности (доза, на фоне которой ожидается снижение уровня ХС ЛНП на 30–50%). На фоне применения одной и той же дозы препарата возможны значительные индивидуальные колебания степени снижения ХС ЛНП [2, 3].

Впервые положительные результаты высокоинтенсивной терапии статинами у пациентов максимального ССР были продемонстрированы в двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) MIRACL [12] и PROVE IT-TIMI 22 [12]. Так, в исследовании MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Substudy) у 3 086 пациентов с нестабильной стенокардией (НС) и не Q-инфарктом миокарда быстрое, за 16 нед., достижение уровня ХС ЛНП 1,9 ммоль/л на максимальной дозе статина обеспечило значительное снижение риска рецидива симптоматической ишемии миокарда, требующей повторной госпитализации, по сравнению с плацебо (6,2% против 8,4% ОР 0,74; 95% ДИ 0,57–0,95; pp = 0,02) [11].

Последующее РКИ PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) у больных с ОКС подтвердило преимущество применения статина в максимальной дозе (аторвастатин 80 мг) перед тактикой его назначения в умеренной дозе (правастатин 40 мг). В исследование были включены 4 162 пациента, первичной конечной точкой считалась смерть от любой причины, ИМ, нестабильная стенокардия, требующая повторной госпитализации, реваскуляризации и инсульт. Наблюдение длилось в среднем 24 мес. Высокоинтенсивная статинотерапия обеспечила снижение ХС ЛНП до 1,6 ммоль/л, что привело к дополнительному снижению на 16% основных ССО, включая

<b>ТАБЛИЦА 3. Евразийская ассоциация кардиологов/Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА) 2020 [3]</b> <b>TABLE 3. Eurasian Association of Cardiology / Russian National Atherosclerosis Society (RNAS) 2020 [3]</b>		
Рекомендации	Класс	Уровень
Всем пациентам с ОКС без каких-либо противопоказаний или определенной истории непереносимости рекомендуется начинать или продолжать терапию высокими дозами статинов как можно раньше независимо от исходных значений ХС ЛНП	I	A
Если цель не достигается через 4–6 нед. при максимальной переносимой дозе статина, рекомендуется комбинация с эзетимибом	I	B
Если цель не достигается через 4–6 нед. при максимально переносимой дозе статина и эзетимиба, рекомендуется комбинация с ингибитором PCSK9	I	B

**Примечание:** ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ОКС – острый коронарный синдром, PCSK9 – pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9.

смерть [12]. Дальнейший субанализ результатов исследования показал, что для пациентов с ОКС, относящихся к категории максимального ССР, снижение ХС ЛНП до уровня 1,0 ммоль/л и менее имеет явные преимущества [13].

Известный метаанализ СТТ 2010 г. (Cholesterol Treatment Trialists) РКИ со статинами продемонстрировал снижение риска развития основных ССО на 15% (95% ДИ 11–18,  $p < 0,0001$ ) у пациентов, получавших высокоинтенсивную терапию статинами, в т. ч. снижение смерти от ИБС или нефатального ИМ на 13% (95% ДИ 7–19,  $p < 0,0001$ ), необходимость коронарной реваскуляризации – на 19% (95% ДИ 15–24,  $p < 0,0001$ ) и ишемического инсульта – на 16% (95% ДИ 5–26,  $pp = 0,005$ ). Дополнительное снижения уровня ХС ЛНП при использовании высокой дозы статина в течение года, по сравнению с терапией средней дозой, составило 0,51 ммоль/л [9].

Последующий метаанализ 2014 г., объединивший исследования со статинами, наглядно показал, что в когорте пациентов, где было достигнуто снижение ХС ЛНП  $< 1,3$  ммоль/л, риск основных ССО уменьшился на 56%, коронарных событий – на 53%, церебральных – на 64% по сравнению с пациентами, уровень ХС ЛНП которых находился в диапазоне 1,29–1,94 ммоль/л (среднее значение 1,6 ммоль/л) [14]. Результат терапии статинами в высоких дозах у больных с ОКС, вероятно, во многом связан не только с их основным гиполипидемическим действием, но и с плейотропным противовоспалительным эффектом. Так, в исследовании PROVE IT аторвастатин в дозе 80 мг, по сравнению с правастатином 40 мг, в большей степени снижал уровень не только ХС ЛНП, но и С-реактивного белка (СРБ), что в итоге сопровождалось более выраженным снижением риска развития ССО [15].

В метаанализе 13 рандомизированных исследований с участием 3 341 пациента было показано, что предварительная терапия высокими дозами статинов у пациентов, ранее их не получавших, либо применение высокой дозы статинов

у пациентов, получающих постоянную терапию статинами, демонстрирует уменьшение частоты перипроцедурного ИМ и улучшение исходов в 30-дневный срок после ЧКВ [16].

### **ПРИМЕНЕНИЕ РОЗУВАСТАТИНА ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ССО У БОЛЬНЫХ С ОКС**

У пациентов с ОКС эффективность розувастатина была продемонстрирована в рамках ряда РКИ. Так, в исследовании LUNAR (The Limiting Undertreatment of Lipids in Acute Coronary Syndrome with Rosuvastatin study) 825 пациентов с ИБС, госпитализированных по поводу ОКС в течение 48 ч с момента появления первых симптомов, были разделены на группы, получавшие розувастатин 20 мг, розувастатин 40 мг и аторвастатин 80 мг в сутки в течение 12 нед. Эффективность 40 мг розувастатина в снижении уровня ХС ЛНП превышала таковую при приеме 80 мг аторвастатина. Через 12 нед. снижение ХС ЛНП составило 46,8 и 42,7% соответственно ( $p = 0,02$ ) [17]. Повышение концентрации ХС ЛВП и его апопротеина А1 также было достоверно большим на 40 мг розувастатина (на 11,9 и 10,1% соответственно), чем на 80 мг аторвастатина (5,6 и 4,2%, сравнение между группами,  $p < 0,001$ ). Эффективность 20 мг розувастатина в снижении ХС ЛНП была сопоставима с 80 мг аторвастатина, но при этом доза 20 мг розувастатина в большей степени увеличивала концентрацию антиатерогенного ХС ЛВП (на 9,7%,  $p < 0,01$ ) и апопротеина А1 (на 10,3%,  $p < 0,01$ ) [18]. В исследовании SPACE ROCKET (Secondary Prevention of Acute Coronary Events–Reduction of Cholesterol to Key European Targets Trial) у пациентов, перенесших ИМ, проводилась сравнительная оценка эффективности розувастатина и симвастатина на показатели липидного обмена. Розувастатин в суточной дозе 10 мг в большей степени снижал ХС ЛНП и ТГ, на фоне его приема чаще достигались целевые значения ХС ЛНП по сравнению с симвастатином в дозе 40 мг/сут [19, 20].



В исследовании CENTAURUS (Comparison of the Effects Noted in the ApoB/ApoA-I ratio Using Rosuvastatin and atorvastatin in patients with acute coronary Syndrome) было показано, что у пациентов с ОКС терапия розувастатином в дозе 20 мг/сут и аторвастатином в дозе 80 мг/сут через 3 мес. в одинаковой степени снижает соотношение ApoB/ApoA-I, являющееся критерием неблагоприятного прогноза в отношении развития ИМ [21].

В ряде исследований получены данные о положительном влиянии высокой нагрузочной дозы розувастатина перед коронарным вмешательством у больных с ОКС. Было выяснено, что такой подход позволяет снизить частоту осложнений, связанных как с заболеванием, так и с процедурой. Так, в рандомизированном исследовании у 445 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST прием 40 мг розувастатина за 16 ч до чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) приводил к снижению риска ИМ, ассоциированного с вмешательством, на 53%, а также к снижению риска основных ССО к 30-му дню на 63%. Через год разница в числе осложнений между пациентами контрольной группы и группы с розувастатином сохранялась [22].

Похожие результаты, демонстрирующие кардиопротективное действие высокой нагрузочной дозы розувастатина перед ЧКВ у пациентов с ОКС, получены в исследовании, включившем 153 больных, которым был назначен розувастатин в дозе 40 мг/сут. По сравнению с группой контроля (n = 146) высокая доза розувастатина эффективно уменьшала перипроцедурный ИМ. Повышение уровня МВ фракции креатинкиназы и тропонина I после ЧКВ в группе, получавшей розувастатин, отмечалось достоверно реже, чем в контрольной группе (0,7% против 11,0%,  $p < 0,001$  и 10,5% против 39,0%,  $p < 0,001$  соответственно) [23]. Полагают, что эти благоприятные эффекты розувастатина связаны с подавлением воспалительной реакции, ассоциированной с вмешательством. Метаанализ 11 исследований,

проведенных в Китае, включивших 802 пациента с ОКС и ЧКВ, показал, что высокоинтенсивная терапия розувастатином привела к значительно более выраженному снижению уровня ХС ЛНП, высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) и повышению уровня ХС ЛВП как через 24 и 48 ч после ЧКВ, так и через 30 дней после ЧКВ [24].

В работе J. Guo 2017 г. изучалось влияние различных доз розувастатина на ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ОКС после имплантации стента. Было показано, что через три месяца после экстренного ЧКВ высокая доза розувастатина (40мг/сут) может замедлить ремоделирование ЛЖ, улучшить систолическую функцию ЛЖ, снизить частоту повторных коронарных событий [25].

Кроме гиполипидемического воздействия, в ряде работ отмечено, что розувастатин также эффективен в снижении риска контраст-индуцированной нефропатии после коронарной ангиографии или ЧКВ у больных с ОКС. Так, в исследовании PRATO-ACS (Protective effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy on Contrast-Induced Nephropathy and Myocardial Damage in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Coronary Intervention) продемонстрировано, что высокие дозы розувастатина, назначаемые при поступлении, оказывают более эффективную защиту почек у пациентов ОКС с более высокими исходными уровнями вч-СРБ, что приводит к лучшим краткосрочным и среднесрочным клиническим результатам [26].

Таким образом, опираясь на обширную доказательную базу о несомненном положительном эффекте интенсивной терапии статинами при ОКС, в частности высокими дозами розувастатина, эта терапия должна назначаться по принципу «чем раньше, тем лучше», но даже если статины не были назначены в острую стадию ОКС, то их необходимо назначить до выписки пациента из стационара. Такой подход существенно повышает приверженность пациентов к последующей длительной терапии статинами [3].

## ВЛИЯНИЕ РОЗУВАСТАТИНА НА ОБРАТНОЕ РАЗВИТИЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Известно, что именно фиброатероматозные бляшки, характеризующиеся большим липидным ядром и тонкой фиброзной крышкой, чаще склонны к разрыву и являются причиной развития ОКС. Кроме того, в дестабилизации и разрыве атеросклеротической бляшки значительна роль дисфункции эндотелия [27]. Учитывая выраженное гиполипидемическое действие статинов, наличие плейотропного, противовоспалительного, антиоксидантного и антитромботического эффектов вследствие уменьшения ими концентрации фибриногена, ингибитора активатора плазминогена-1, снижения вязкости крови, уменьшения содержания холестерина в фосфолипидах мембран тромбоцитов, были проведены исследования, оценивающие влияние статинов на функциональное состояние эндотелия и течение атеросклеротического процесса [27]. Исследования с использованием методов визуализации, такие как дуплексное сканирование артерий, ангиография, внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), магнитно-резонансная томография у пациентов, принимавших статины, показали динамику изменения атеромы в зависимости от снижения уровня ХС ЛНП. Установлено, что стабилизация атеромы в коронарных артериях (КА) происходит уже при достижении уровня ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л [28].

Преимущества высокоинтенсивной гиполипидемической терапии в приостановлении развития атеромы в КА были доказаны в исследовании REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering). Высокие дозы статинов в сравнении со средними дозами через 18 мес. лечения значимо снижали уровни ХС ЛНП и СРБ; проведенный регрессивный анализ показал, что на каждые 10% снижения уровня ХС ЛНП атерома уменьшалась в объеме на 1% [29]. Значимое влияние розувастина

на состояние сосудистой стенки установлено еще в рамках исследований программы GALAXY.

В исследовании ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) с использованием ВСУЗИ прием высокой дозы розувастина 40 мг/сут в течение 24 мес. привел к регрессу коронарной атеромы. Произошло уменьшение относительного объема атероматозных бляшек в коронарной артерии в среднем на 0,79%, в месте наибольшего сужения КА – на 9,1%, а нормализованного общего объема атероматозных бляшек – на 6,8% ( $p < 0,001$  для всех трех показателей).

В исследовании SATURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin) было включено 1 039 пациентов с верифицированной ИБС, в равных долях рандомизированных в группы терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут и розувастином 40 мг/сут. С помощью ВСУЗИ оценивали объем коронарной атеромы в процентах до и через 104 нед. терапии. На фоне приема розувастина достигнуто более значимое снижение ХС ЛНП по сравнению с аторвастатином – 1,62 ммоль/л и 1,82 ммоль/л и повышение ХС ЛВП – 1,30 ммоль/л и 1,26 ммоль/л соответственно. Объем коронарной атеромы в большей степени снизился в группе розувастина – на 1,22%, чем в группе аторвастина, – на 0,99%, хотя разница не достигла статистической значимости. Однако при анализе изменения общего объема атеромы по сравнению с исходной было выявлено достоверное преимущество розувастина перед аторвастатином, общий нормализационный объем атеромы у розувастина составил 6,39 мм<sup>3</sup> по сравнению с аторвастатином 4,42 мм<sup>3</sup>. Регресс атеромы при высокоинтенсивной терапии достигнут у 68,5% пациентов в группе розувастина и 63,2% – в группе аторвастина [27].

В исследовании YELLOW (reduction in Yellow Plaque by Aggressive Lipid-Lowering Therapy)

высокоинтенсивная терапия розувастатином 40 мг/сут на протяжении 7 нед. привела к регрессу атеромы за счет снижения индекса некротического ядра, т. е. уменьшения липидного содержимого атеромы [30]. Ряд авторов с помощью интракоронарного ВСУЗИ подтвердили регресс атеросклеротических поражений коронарного русла на фоне терапии розувастатином в суточной дозе 20 мг через 12 мес. от начала лечения [31].

В исследовании METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) на протяжении 2 лет по данным ультразвукового исследования оценивалось влияние розувастатина в дозе 40 мг/сут на течение атеросклероза в сонных артериях у пациентов с низким ССР по Фрамингемской шкале, умеренно повышенным уровнем ХС ЛНП и наличием субклинического атеросклероза сонных артерий (толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ) – 1,2–3,5 мм) [32]. Было включено 984 пациента, в результате лечения розувастатином наблюдалось уменьшение максимальной ТКИМ, измеряемой суммарно в 12 сегментах сонных артерий, на 0,0014 мм в год, а в группе плацебо – увеличение на 0,0131 мм в год ( $p < 0,001$ ), что указывало на статистически значимое замедление прогрессирования атеросклеротического процесса. Результаты исследования METEOR свидетельствуют о том, что активное использование розувастатина на стадии формирования атеросклеротической бляшки может способствовать снижению частоты развития высокого риска ССЗ в будущем [32].

В исследовании ORION (Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging Observation) состояние каротидной атеромы у пациентов с ГХС, получавших розувастатин в дозе от 5 до 40 мг/сут, оценивалось исходно и через 24 мес. терапии с помощью ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии. Уровень ХС ЛНП был значительно снижен по сравнению с исходным

уровнем как в группах с низкой, так и с высокой дозой розувастатина (38,2 и 59,9% соответственно, обе группы  $p < 0,001$ ). Через 24 мес. был выявлен регресс атеромы за счет снижения индекса некротического ядра. Кроме того, в исследовании зарегистрировано уменьшение более чем на 40% числа нестабильных бляшек в сонных артериях. Таким образом, розувастатин, оказывая положительный эффект на объем, плотность бляшек и их состав, – единственный из статинов имеет значительную доказательную базу своего влияния на обратное развитие атеросклероза [33].

### **ПРИМЕНЕНИЕ РОЗУВАСТАТИНА У ПОЖИЛЫХ И КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

Возможность применения розувастатина и его эффективность у коморбидных пациентов с сопутствующей патологией, такой как ХСН и ХБП, изучалась в исследованиях CORONA, GISSI-HF, AURORA. Исследование CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Study in Heart Failure) включало 5 тыс. больных пожилого возраста, причем 41% составили пациенты старше 75 лет, с сердечной недостаточностью II–IV класса NYHA ишемической этиологии с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) не более 40%, не нуждающиеся в назначении препаратов, снижающих холестерин. Исследование продолжалось 33 мес. Розувастатин 10 мг/сут получали 2 285 пациентов, плацебо – 2 289 пациентов. Было выявлено отсутствие значимых различий между группами в сердечно-сосудистой смертности и частоте коронарных событий, однако в группе розувастатина, по сравнению с группой плацебо, зарегистрировано значительно меньшее количество госпитализаций по любой причине (35,6% против 38% пациентов;  $pp = 0,09$ ), меньше госпитализаций по причине сердечно-сосудистых заболеваний (22,9% против

25% пациентов;  $pp = 0,04$ ), а также по причине обострения сердечной недостаточности (11,3% против 12,3% пациентов;  $pp = 0,11$ ). В исследовании продемонстрирован выраженный гиполипидемический эффект розувастатина в дозе 10 мг/сут, хорошая переносимость препарата, с минимальным количеством побочных явлений, частота которых была выше в группе плацебо [34]. Аналогичный результат был получен и в исследовании GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico – Insufficienza cardiaca) [35].

Согласно основным выводам исследования AURORA (Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Haemodialysis), лечение розувастатином в дозе 10 мг/сут больных с терминальной почечной недостаточностью, находившихся на гемодиализе, не влияло на общую и сердечно-сосудистую смертность, однако у всех пациентов с таким тяжелым нарушением почечной функции, так же как в исследовании CORONA, отмечалась хорошая переносимость препарата, частота развития побочных эффектов была сопоставима с плацебо [36].

### **СТАТИНЫ ПРИ COVID-19. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ РОЗУВАСТАТИНА**

В настоящее время актуальной проблемой является пандемия COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), охватившая 220 стран. На 9 февраля 2021 г. в мире зарегистрировано более 105,4 млн подтвержденных случаев COVID-19 и 2,3 млн смертей, в РФ эти цифры составляют 4,1 млн и 83 тыс. соответственно [1]. В связи с отсутствием эффективных этиотропных препаратов, длительностью процесса их разработки и внедрения в клиническую практику, с начала пандемии применяется тактика репрофилирования существующих лекарственных средств, потенциально эффективных для лечения COVID-19 [37, 38].

Статины, обладающие, помимо основного липидснижающего, еще и плейотропными

(противовоспалительным, антитромботическим и иммуномодулирующим) эффектами, стали использоваться для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. На сегодняшний день установлено, что статины снижают риск цитокинового шторма, вызванного гиперактивностью иммунитета при COVID-19, модулируя выработку белков-цитокинов, оказывают противовоспалительное действие, а также уменьшают острое повреждение легких при заболевании за счет своей антитромботической активности [39]. Кроме того, установлено, что статины повышают активность клеточного рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), что потенциально увеличивает восприимчивость человека к коронавирусной инфекции, т. к. вирус SARS-CoV-2 использует этот рецептор для проникновения в здоровую клетку, что является нежелательным, в то же время активация рецептора АПФ-2 способствует выработке веществ, обладающих противовоспалительным, сосудорасширяющим, антифибротическим действием, необходимым для лечения коронавирусной инфекции и устранения дыхательной недостаточности [40].

Уже в самом начале пандемии врачи из разных стран отметили, что пациенты, страдающие гипертонией, СД, хроническими заболеваниями почек, ожирением, при этом постоянно принимающие статины, при инфицировании SARS-CoV-2 реже поступают в отделения интенсивной терапии [41]. По данным ряда наблюдательных исследований был продемонстрирован положительный опыт использования статинов при новой коронавирусной инфекции. В одном из них было установлено, что у больных, использующих препараты данного класса, риск смертности от COVID-19 составлял 5,2% против 9,4% у остальных пациентов, не получающих статины [41]. В другом аналогичном наблюдательном исследовании отмечено, что на терапии статинами частота развития тяжелой формы COVID-19 снижалась

более чем вдвое, а пациенты быстрее восстанавливались [42].

В метаанализе, проведенном американскими учеными из университетов Миннесоты, Чикаго, Юты и Высшей медицинской школы в Манхэттене (США), проанализированы 4 наблюдательных исследования, включено 8 990 пациентов с подтвержденным COVID-19. Из этого числа людей 2 628 человек длительно принимали статины, а 6 362 человека составили контрольную группу, поскольку никогда их не принимали. Объединенный анализ показал почти 30%-ное снижение риска смертельного или тяжелого течения COVID-19 при длительном использовании статинов по сравнению с контрольной группой (ОРр = 0,70; 95% ДИ 0,53–0,94). Также отмечено, что снижение риска наблюдалось у людей, постоянно принимающих средние и высокие дозы статинов (эквивалент аторвастатина: 20–40 мг в день) [43].

Однако в другом метаанализе опубликованы данные об отсутствии положительного влияния статинов при COVID-19. Исследователи проанализировали 9 наблюдательных исследований. Общее число пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией по 9 исследованиям составило 3 449. Из них постоянно принимали статины 699 человек, контрольная группа – 2 750 человек (люди, которые никогда не принимали статины). Объединенный анализ показал, что использование статинов не улучшал исход заболевания ни при тяжелом течении (отношение шансов ((ОШ) 1,64 (95% ДИ 0,51–5,23),  $p = 0,41$ ), ни при летальном исходе от COVID-19 (ОР 0,78 (95% ДИ 0,50–1,21),  $p = 0,26$ ) [44].

Таким образом, ученые пока не пришли к однозначному выводу о роли статинов в лечении коронавирусной инфекции. Согласно последней редакции российских рекомендаций по лечению COVID-19, у пациентов с ДПП при подтверждении COVID-19 прием статинов не прекращается. Если пациенты не принимали статины, то рекомендовано назначение

терапии при легком и среднетяжелом течении. Во время лечения инфекции необходим контроль за печеночными ферментами и риском рабдомиолиза [37].

В ноябре 2020 г. были опубликованы рекомендации британских клиницистов по ведению ДПП у пациентов с COVID-19, согласно которым следует говорить о продолжении терапии статинами и их отмене в следующих случаях: повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза от верхнего предела нормы (ВПН); уровень креатинкиназы более 10 ВПН или около 2 000 Е/л и более у бессимптомных больных; уровень креатинкиназы около 5 ВПН у пациентов с симптомами; есть признаки миозита; обнаружено значительное взаимодействие между лекарственными препаратами, при этом рассматривается возможность снижения дозы или перехода на другой статин [45].

Известно, что розувастатин, в отличие от других статинов, практически не взаимодействует с системой цитохрома Р450 (и его изоферментом 3А4), через которую метаболизируются многие лекарства, поэтому вероятность повышения его концентрации в крови и развитие нежелательных явлений при взаимодействии с большинством препаратов, в т. ч. и с противовирусными препаратами, низкая [45]. Именно поэтому розувастатин потенциально показан в качестве препарата выбора в сложных клинических ситуациях при необходимости назначения многокомпонентных схем терапии у коморбидных пациентов с COVID-19.

## ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ В РФ

Несмотря на положительный мировой опыт применения статинов для эффективного лечения ДПП и профилактики риска ССО, назначение статинов врачами первичного звена и терапевтами в РФ остается недостаточным. По данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний и их факторов риска

в регионах РФ), было определено, что только 42% пациентов со стабильной ИБС знают уровень своего ХС, 10% из них получают статины, а целевой уровень ХС ЛНП достигается менее чем у 10% пациентов этой категории [46]. Анализ качества оказания медицинской помощи в реальной практике показал, что в группах пациентов высокого и очень высокого ССР, как ни парадоксально, лечение статинами проводится менее интенсивно, а уровень ХС ЛНП контролируется очень плохо. Так, по данным регистра РЕКВАЗА в нашей стране всего 17,8% пациентов с высоким и очень высоким риском ССО, т. е. с абсолютными показаниями к приему статинов, они были назначены, а дозы препаратов были небольшими и не позволяли достичь целевых значений ХС ЛНП [47].

Принимая во внимание эти факты, использование розувастатина как наиболее эффективного представителя класса статинов, позволяющего добиваться целевых значений липидов на стартовой дозе лечения, способствует повышению приверженности к лечению, а также уменьшению частоты побочных эффектов, связанных с применением высоких доз других статинов. Учитывая соотношение «стоимость – эффективность», применение розувастатина

ограничивалось его высокой стоимостью. Однако сейчас на российском фармацевтическом рынке представлены более доступные по цене препараты-дженерики – воспроизведенные лекарственные препараты, содержащие то же самое действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат, сопоставимые с ним по показаниям к назначению, фармакологическим свойствам, лекарственной форме, силе действия, способу назначения и качеству.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая высокую эффективность и хорошую переносимость розувастатина, подтвержденную в целом ряде международных клинических испытаний, можно рекомендовать активное применение высокоинтенсивной терапии розувастатином как препаратом выбора для снижения уровня холестерина у разных групп пациентов, в особенности у пациентов категории очень высокого и экстремального риска ССО, у пожилых и коморбидных пациентов и при COVID-19.

Поступила / Received 12.08.2021

Поступила после рецензирования / Revised 08.11.2021

Принята в печать / Accepted 09.11.2021

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шаповал И.Н., Никитина С.Ю. (ред.). *Здравоохранение в России. Статистический сборник*. М.; 2019. 170 с. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>.
2. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
3. Кухарчук В.В., Ежов 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):7–40. Режим доступа: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/274>.
4. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
5. Колмакова Т.Е., Алексеева И.А., Ежов М.В. Розувастатин как доступное средство для эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *РМЖ*. 2020;10:20–24. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/>

- kardiologiya/Rozuvastatin\_kak\_dostupnoe\_sredstvo\_dlya\_effektivnoy\_profilaktiki\_serdechno-sosudistyh\_zabolevaniy/#ixzz6n0976Jge.
6. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
  7. Алексеева И.А., Ежов М.В. Особенности применения фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба для эффективной гиполипидемической терапии. *Медицинский совет*. 2020;(14):26–32. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-26-32>.
  8. Karlson B.W., Wiklund O., Palmer M.K., Nicholls S.J., Lundman P., Barter P.J. 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(4):212–217. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw006>.
  9. Baygent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–1278. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1).
  10. Luvai A., Mbagaya W., Hall A.S., Barth J.H. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights Cardiol*. 2012;6:17–33. <https://doi.org/10.4137/CMC.S4324>.
  11. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., Ganz P., Oliver M.F., Waters D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711–1718. <https://doi.org/10.1001/jama.285.13.1711>.
  12. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., Rade D.J., Rouleau J.L., Belder R. et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495–1504. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040583>.
  13. Wiviott S.D., Cannon C.P., Morrow D.A., Ray K.K., Pfeffer M.A., Braunwald E. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1411–1416. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.064>.
  14. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., Arsenault B.J., Amarencu P., Pedersen T.R. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485–494. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.615>.
  15. Ray K.K., Cannon C.P., McCabe C.H., Cairns R., Tonkin A.M., Sacks F.M. et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1405–1410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.077>.
  16. Reiner Ž. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with Statins in the Elderly. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(7):420. <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0420-6>.
  17. McKenney J.M., Jones P.H., Adamczyk M.A., Cain V.A., Bryzinski B.S., Blasetto J.W. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(8):689–698. <https://doi.org/10.1185/030079903125002405>.
  18. Sexton T.R., Wallace E.L., Macaulay T.E., Charnigo R.J., Evangelista V., Campbell C.L. et al. The effect of rosuvastatin on thromboinflammation in the setting of acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(2):186–195. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1142-x>.
  19. Maroo B.P., Lavie C.J., Milani R.V. Secondary prevention of coronary heart disease in elderly patients following myocardial infarction: are all HMG-CoA reductase inhibitors alike? *Drugs Aging*. 2008;25(8):649–664. <https://doi.org/10.2165/00002512-200825080-00003>.
  20. Hall A.S., Jackson B.M., Farrin A.J., Efthymiou M., Barth J.H., Copeland J. et al. A randomized, controlled trial of simvastatin versus rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the Secondary Prevention of Acute Coronary Events – Reduction of Cholesterol to Key European Targets Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(6):712–721. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3283316ce8>.
  21. Lablanche J.M., Danchin N., Farnier M., Tedgui A., Vicaut E., Alonso J. et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on the apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with an acute coronary syndrome: The CENTAURUS trial design. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101(6):399–406. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18809153>.

22. Yun K.H., Jeong M.H., Oh S.K., Rhee S.J., Park E.M., Lee E.M. et al. The beneficial effect of highloading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2009;137:246–251. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706705>.
23. Cay S., Cagirci G., Sen N., Balbay Y., Durmaz T., Aydogdu S. Prevention of Peri-procedural Myocardial Injury using a Single High Loading Dose of Rosuvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2010;24(1):41–47. <https://doi.org/10.1007/s10557-010-6224-1>.
24. Ye Z., Lu H., Su Q., Guo W., Dai W., Li H. et al. Effect of high-dose rosuvastatinloading before percutaneous coronary intervention in Chinese patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2017;12(2):e0171682. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171682>.
25. Guo J., Zhang W.Z., Zhao Q., Wo J.S., Cai S.L. Study on the effect of different doses of rosuvastatin on ventricular remodeling in patients with acute coronary syndrome after emergency percutaneous coronary intervention. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(19):4457–4463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077146>.
26. Toso A., Leoncini M., Maioli M., Tropeano F., Di Vincenzo E., Villani S., Bellandi F. Relationship between inflammation and benefits of early high-dose rosuvastatin on contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome: the pathophysiological link in the PRATO-ACS study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy on Contrast-Induced Nephropathy and Myocardial Damage in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Coronary Intervention). *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(12):1421–1429. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523533>.
27. Almeida S.O., Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(8):451–455. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30642643>.
28. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J., Chapman M.J., Erbel R.M., Libby P. et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2078–2087. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110874>.
29. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Brown B.G., Ganz P., Vogel R.A. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(9):1071–1080. <https://doi.org/10.1001/jama.291.9.1071>.
30. Kini A.S., Baber U., Kovacic J.C., Limaye A., Ali Z.A., Sweeny J. et al. Changes in Lipid Content After Short – Term Intensive Versus Standard Statin Therapy/ The YELLOW Trial (reduction in Yellow Plaque by Aggressive Lipid-Lowering Therapy). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(1):21–29. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.058>.
31. Hong Y.J., Jeong M.H., Hachinohe D., Ahmed K., Choi Y.H., Cho S.H. et al. Comparison of effects of rosuvastatin and atorvastatin on plaque regression in Korean patients with untreated intermediate coronary stenosis. *Circ J.* 2011;75(2):398–406. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0658>.
32. Haddad R.M., Ballantyne C.M. METEOR Trial Reports on the Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals with Subclinical Atherosclerosis. *Phys Sportsmed.* 2010;38(2):180–182. <https://doi.org/10.3810/psm.2010.06.1797>.
33. Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q., Kraiss L.W., Parker D.L., Saam T. et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J.* 2008;155(3):584.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.11.018>.
34. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., Böhm M., Cleland J.G., Cornel J.H. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2248–2261. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706201>.
35. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R., Barlera S., Franzosi M.G., Latini R. et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9645):1231–1239. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757089>.
36. Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E., Holdaas H., Bannister K., Beutler J. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>.
37. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Временные методические рекомендации Минздрава России. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021)*. М.; 2021. 262 с. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v.10%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.10%29.pdf).
38. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003615>.



39. Bifulco M., Gazzerro P. Statins in coronavirus outbreak: it's time for experimental and clinical studies. *Pharmacol Res.* 2020;156:104803. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104803>.
40. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
41. Zhang X.J., Qin J.J., Cheng X., Shen L., Zhao Y.C., Yuan Y. et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020;32(2):176–187.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015>.
42. Daniels L.B., Sitapati A.M., Zhang J., Zou J., Bui Q.M., Ren J. et al. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *Am J Cardiol.* 2020;136:149–155. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.012>.
43. Kow C.S., Hasan S.S. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19. *Am J Cardiol.* 2020;134:153–155. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.004>.
44. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Statin therapy did not improve the in-hospital outcome of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):1613–1615. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.023>.
45. Iqbal Z., Ho J.H., Adam S., France M., Syed A., Neely D. et al. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis.* 2020;313:126–136. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008>.
46. Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., Евстифеева С.Е., Ротарь О.П., Жернакова Ю.В. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;(4):29–37. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-29-37>.
47. Бойцов С.А., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Никулина Н.Н., Загребельный А.В. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА): основные задачи, опыт создания и первые результаты. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013;(1):4–14. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-1-4-14>.

## REFERENCES

1. Shapoval I.N., Nikitina S.Yu. (eds.). *Healthcare in Russia. Statistical collection.* Moscow; 2019. 170 p. (In Russ.) Available at: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooхран-2019.pdf>.
2. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias:lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
3. Kukharchuk V.V., Yezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *Ateroskleroz i Dislipidemiya = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2020;1(38):7–40. (In Russ.) Available at: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/274>.
4. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
5. Kolmakova T.E., Alexeeva I.A., Ezhov M.V. Rosuvastatin as an affordable medicine for effective prevention of cardiovascular diseases. *RMJ.* 2020;10:20–24. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Rozuvastatin\\_kak\\_dostupnoe\\_sredstvo\\_dlya\\_effektivnoy\\_profilaktiki\\_serdechno-sosudistykh\\_zabolevaniy/#ixzz6n0976Jge](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Rozuvastatin_kak_dostupnoe_sredstvo_dlya_effektivnoy_profilaktiki_serdechno-sosudistykh_zabolevaniy/#ixzz6n0976Jge).
6. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.

7. Alekseeva I.A., Ezhov M.V. Features of using of a fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe for effective hypo-lipidemic therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):26–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-26-32>.
8. Karlson B.W., Wiklund O., Palmer M.K., Nicholls S.J., Lundman P., Barter P.J. 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(4):212–217. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw006>.
9. Baygent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267–1278. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1).
10. Luvai A., Mbagaya W., Hall A.S., Barth J.H. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. *Clin Med Insights Cardiol*. 2012;6:17–33. <https://doi.org/10.4137/CMC.S4324>.
11. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., Ganz P., Oliver M.F., Waters D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(13):1711–1718. <https://doi.org/10.1001/jama.285.13.1711>.
12. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H., Rade D.J., Rouleau J.L., Belder R. et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1495–1504. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040583>.
13. Wiviott S.D., Cannon C.P., Morrow D.A., Ray K.K., Pfeffer M.A., Braunwald E. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1411–1416. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.064>.
14. Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., Arsenault B.J., Amarencu P., Pedersen T.R. et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(5):485–494. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.615>.
15. Ray K.K., Cannon C.P., McCabe C.H., Cairns R., Tonkin A.M., Sacks F.M. et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1405–1410. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.077>.
16. Reiner Ž. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with Statins in the Elderly. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(7):420. <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0420-6>.
17. McKenney J.M., Jones P.H., Adamczyk M.A., Cain V.A., Bryzinski B.S., Blasetto J.W. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(8):689–698. <https://doi.org/10.1185/030079903125002405>.
18. Sexton T.R., Wallace E.L., Macaulay T.E., Charnigo R.J., Evangelista V., Campbell C.L. et al. The effect of rosuvastatin on thromboinflammation in the setting of acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(2):186–195. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1142-x>.
19. Maroo B.P., Lavie C.J., Milani R.V. Secondary prevention of coronary heart disease in elderly patients following myocardial infarction: are all HMG-CoA reductase inhibitors alike? *Drugs Aging*. 2008;25(8):649–664. <https://doi.org/10.2165/00002512-200825080-00003>.
20. Hall A.S., Jackson B.M., Farrin A.J., Efthymiou M., Barth J.H., Copeland J. et al. A randomized, controlled trial of simvastatin versus rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the Secondary Prevention of Acute Coronary Events – Reduction of Cholesterol to Key European Targets Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(6):712–721. <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3283316ce8>.
21. Lablanche J.M., Danchin N., Farnier M., Tedgui A., Vicaut E., Alonso J. et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on the apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with an acute coronary syndrome: The CENTAURUS trial design. *Arch Cardiovasc Dis*. 2008;101(6):399–406. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18809153>.
22. Yun K.H., Jeong M.H., Oh S.K., Rhee S.J., Park E.M., Lee E.M. et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2009;137:246–251. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18706705>.
23. Cay S., Cagirci G., Sen N., Balbay Y., Durmaz T., Aydogdu S. Prevention of Peri-procedural Myocardial Injury using a Single High Loading Dose of Rosuvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2010;24(1):41–47. <https://doi.org/10.1007/s10557-010-6224-1>.

24. Ye Z., Lu H., Su Q., Guo W., Dai W., Li H. et al. Effect of high-dose rosuvastatin loading before percutaneous coronary intervention in Chinese patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0171682. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171682>.
25. Guo J., Zhang W.Z., Zhao Q., Wo J.S., Cai S.L. Study on the effect of different doses of rosuvastatin on ventricular remodeling in patients with acute coronary syndrome after emergency percutaneous coronary intervention. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(19):4457–4463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29077146>.
26. Toso A., Leoncini M., Maioli M., Tropeano F., Di Vincenzo E., Villani S., Bellandi F. Relationship between inflammation and benefits of early high-dose rosuvastatin on contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome: the pathophysiological link in the PRATO-ACS study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy on Contrast-Induced Nephropathy and Myocardial Damage in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Coronary Intervention). *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7(12):1421–1429. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25523533>.
27. Almeida S.O., Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(8):451–455. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30642643>.
28. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter P.J., Chapman M.J., Erbel R.M., Libby P. et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2078–2087. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110874>.
29. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P., Brown B.G., Ganz P., Vogel R.A. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(9):1071–1080. <https://doi.org/10.1001/jama.291.9.1071>.
30. Kini A.S., Baber U., Kovacic J.C., Limaye A., Ali Z.A., Sweeney J. et al. Changes in Lipid Content After Short – Term Intensive Versus Standard Statin Therapy/ The YELLOW Trial (reduction in Yellow Plaque by Aggressive Lipid-Lowering Therapy). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(1):21–29. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.058>.
31. Hong Y.J., Jeong M.H., Hachinohe D., Ahmed K., Choi Y.H., Cho S.H. et al. Comparison of effects of rosuvastatin and atorvastatin on plaque regression in Korean patients with untreated intermediate coronary stenosis. *Circ J*. 2011;75(2):398–406. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0658>.
32. Haddad R.M., Ballantyne C.M. METEOR Trial Reports on the Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals with Subclinical Atherosclerosis. *Phys Sportsmed*. 2010;38(2):180–182. <https://doi.org/10.3810/psm.2010.06.1797>.
33. Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q., Kraiss L.W., Parker D.L., Saam T. et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J*. 2008;155(3):584.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.11.018>.
34. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V., Böhm M., Cleland J.G., Cornel J.H. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248–2261. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706201>.
35. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R., Barlera S., Franzosi M.G., Latini R. et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1231–1239. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757089>.
36. Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E., Holdaas H., Bannister K., Beutler J. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1395–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>.
37. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N., et al. *Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of Russia. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 10 (08.02.2021)*. Moscow; 2021. 262 p. (In Russ.) Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5\\_%D0%9C%D0%AO\\_COVID-19\\_%28v.10%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%AO_COVID-19_%28v.10%29.pdf).
38. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003615>.
39. Bifulco M., Gazzerro P. Statins in coronavirus outbreak: it's time for experimental and clinical studies. *Pharmacol Res*. 2020;156:104803. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104803>.
40. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., Sehrawat T.S. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017–1032. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
41. Zhang X.J., Qin J.J., Cheng X., Shen L., Zhao Y.C., Yuan Y. et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab*. 2020;32(2):176–187.e4. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015>.

42. Daniels L.B., Sitapati A.M., Zhang J., Zou J., Bui Q.M., Ren J. et al. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *Am J Cardiol.* 2020;136:149–155. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.012>.
43. Kow C.S., Hasan S.S. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19. *Am J Cardiol.* 2020;134:153–155. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.004>.
44. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Statin therapy did not improve the in-hospital outcome of coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(6):1613–1615. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.023>.
45. Iqbal Z., Ho J.H., Adam S., France M., Syed A., Neely D. et al. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis.* 2020;313:126–136. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008>.
46. Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A., Evstifeeva S.E., Rotar O.P., Zhernakova Yu.V. et al. awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;(4):29–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-4-29-37>.
47. Fighters S.A., Yakushin S.S., Martsevich S.Yu., Lukyanov M.M., Nikulina N.N., Zagrebely A.V. et al. Outpatient register of cardiovascular diseases in the ryazan region (recvasa): principal tasks, experience of development and first results. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;(1):4–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-1-4-14>.

#### Информация об авторах:

**Колмакова Татьяна Евгеньевна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [kolmakova70@mail.ru](mailto:kolmakova70@mail.ru)

**Алексеева Ирина Александровна**, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [iralex66@mail.ru](mailto:iralex66@mail.ru)

**Тмоян Нарек Арамаисович**, к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [ntmoyan@gmail.com](mailto:ntmoyan@gmail.com)

**Ежов Марат Владиславович**, д.м.н., главный научный сотрудник, и.о. руководителя лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; [marat\\_ezhov@mail.ru](mailto:marat_ezhov@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Tatyana E. Kolmakova**, Cand. Sci. (Med.), Research Associate at the Laboratory of Lipid Metabolism Disorders of the A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [kolmakova70@mail.ru](mailto:kolmakova70@mail.ru)

**Irina A. Alekseeva**, Cand. Sci. (Med.), Research Associate at the Laboratory of Lipid Metabolism Disorders of the A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [iralex66@mail.ru](mailto:iralex66@mail.ru)

**Narek A. Tmoyan**, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher at the Laboratory of Lipid Metabolism Disorders of the A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [ntmoyan@gmail.com](mailto:ntmoyan@gmail.com)

**Marat V. Ezhov**, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Acting Head of the Laboratory of Lipid Metabolism Disorders of the A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3<sup>rd</sup> Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; [marat\\_ezhov@mail.ru](mailto:marat_ezhov@mail.ru)