

Аторвастатин: старый знакомый в свете пандемии новой коронавирусной инфекции

М.В. Ежов[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat_ezhov@mail.ru

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

М.А. Матвеева, <https://orcid.org/0000-0001-5977-1457>, marmat13@inbox.ru

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

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Национального медицинского исследовательского центра кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

Резюме

Пандемия COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), продолжает являться глобальным бременем для населения и систем здравоохранения. На 21 марта 2022 г. в мире насчитывается более 460 млн случаев заболевания и более 6 млн смертей, а в Российской Федерации – более 17 млн и 360 тыс. соответственно. В связи с быстрым распространением новой коронавирусной инфекции с начала пандемии огромные усилия прилагаются для создания новых фармакологических средств для уменьшения заболеваемости и смертности, а также применяется тактика репрофилирования существующих лекарственных препаратов в схемах лечения пациентов с COVID-19, в частности, статинов. Статины представляют собой один из наиболее широко используемых и назначаемых в мире классов препаратов. Гиполипидемические свойства статинов активно используются для лечения гиперлипидемии и первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Статины обладают известным профилем безопасности, недороги и доступны. Помимо гиполипидемического эффекта, статины обладают широким спектром плеiotропных противовоспалительных, противовирусных, антитромботических эффектов, потенциально полезных в лечении COVID-19. Предполагается, использование статинов может уменьшить обусловленное SARS-CoV-2 повреждение органов и тканей, улучшить функцию легких. Применение статинов, в частности, аторвастатина, как одного из наиболее эффективных, широко назначаемых и изученных препаратов данного класса, в качестве безопасной, доступной и относительно недорогой терапии может быть перспективным терапевтическим подходом в борьбе против новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: статины, плеiotропные свойства, дисфункция эндотелия, переориентация, COVID-19

Для цитирования: Ежов М.В., Колмакова Т.Е., Матвеева М.А., Алексеева И.А. Аторвастатин: старый знакомый в свете пандемии новой коронавирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2022;16(4):82–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-82-88>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Atorvastatin: old friend in the light of novel coronavirus infection's pandemic

Marat V. Ezhov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat_ezhov@mail.ru

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

Marina M. Matveeva, <https://orcid.org/0000-0001-5977-1457>, marmat13@inbox.ru

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

Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology: 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

The COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) pandemic caused by SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) continues to be a global threat to people and health systems. As of March 21, 2022, there are more than 460 million cases and more than 6 million deaths worldwide, and more than 17 million and 360,000 respectively in the Russian Federation. Due to the rapid spread of the new coronavirus infection, since the beginning of the pandemic, tremendous efforts have been made to create new pharmacological agents to reduce morbidity and mortality, and tactics have been used to repurpose existing medications in treatment regimens for patients with COVID-19, particularly statins. Statins represent one of the most widely used and prescribed classes of drugs in the world. The hypolipidemic properties of statins are actively used to treat hyperlipidemia and primary and secondary prevention of cardiovascular diseases and their complications. Statins have a known safety profile, are inexpensive and accessible. In addition to their hypolipidemic effects, statins have a wide range of pleiotropic anti-inflammatory, antiviral, and antithrombotic effects potentially useful in the treatment of COVID-19. Presumably, the use of statins can reduce SARS-CoV-2-induced organ and tissue damage and improve lung function. The use of statins, particularly atorvastatin, as one of the most effective, widely prescribed and studied drugs in this class, as a safe, affordable and relatively inexpensive therapy may be a promising therapeutic approach in the fight against a new coronavirus infection.

Keywords: statins, pleiotropic effect, repurposing, endothelial dysfunction, COVID-19

For citation: Ezhov M.V., Kolmakova T.E., Matveeva M.M., Alekseeva I.A. Atorvastatin: old friend in the light of novel coronavirus infection's pandemia. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(4):82–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-82-88>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) продолжает широко распространяться по всему миру, вызвав на 21 марта 2022 г. более 460 млн случаев заболевания и более чем 6 млн смертей. До настоящего момента в Российской Федерации было зарегистрировано более 17 млн случаев заболевания и более 360 тыс. летальных исходов¹. По данным Росстата, приведенным в феврале 2021 г., в январе–декабре 2020 г. в России умерло на 323,8 тыс. человек больше (почти на 18%), чем за 2019 г. (2,124 млн против 1,8 млн чел.), что напрямую или опосредованно связано с COVID-19². Возбудитель заболевания – новый коронавирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), который характеризуется высокой контагиозностью, быстрым появлением новых агрессивных мутаций и способностью вызывать серьезные осложнения в виде тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), выраженного дыхательной и полиорганной недостаточностью, и высоким риском смерти. Клинические проявления COVID-19, подобно другим коронавирусным инфекциям, связаны с избыточным высвобождением провоспалительных цитокинов и развитием цитокинового шторма в тяжелых случаях. К сожалению, пациенты с различными сердечно-сосудистыми факторами риска, включая преклонный возраст, сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию (АГ) и ожирение, и ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), как правило, имеют худший прогноз течения заболевания [1]. Большая часть пациентов с этими состояниями принимают гиполипидемические препараты. В связи с активным распространением новой коронавирусной инфекции специалисты всего мира вынуждены активно разрабатывать эффективные методы профилактики и лечения с целью снижения заболеваемости и смертности при этой патологии. Учитывая длительность процесса разработки и внедрения в клиническую практику новых препаратов, с начала пандемии широко применяется тактика перепрофилирования существующих лекарств для лечения COVID-19³ [2, 3]. К таковым относятся и статины. Переориентация статинов как безопасной доступной и относительно недорогой терапии может быть перспективным терапевтическим подходом в борьбе против SARS-CoV-2.

¹ WHO coronavirus disease (COVID-19) Dashboard, 2022. World Health Organization. Available at: <https://covid19.who.int>.

² Росстат назвал смертность от коронавируса за 2020 год. 08.02.2021. *Медвестник*. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/content/news/Rosstat-nazval-smertnost-ot-koronavirusa-za-2020-god.html>.

³ CORONA (COvid19 Registry of Off-label & New Agents) Project. Available at: <https://ccdcn.org/CORONA>.

СТАТИНЫ И НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

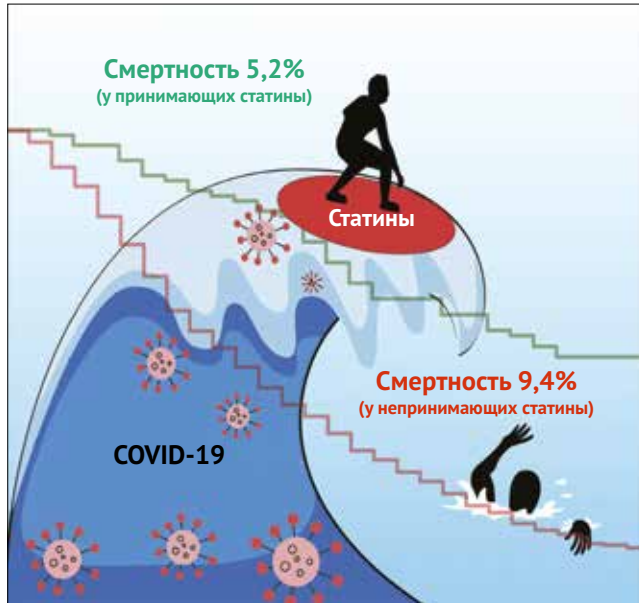
Статины представляют собой ингибиторы фермента гидроксигидрокси-метилглутарилкоэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), ключевого фермента, блокирующего образование мевалоната – предшественника различных стероидов, включая холестерин. Эти препараты широко используются в клинической практике для лечения гиперлипидемии (ГЛП), дислипидемии, осуществления первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений. Статины в течение многих десятилетий широко применяются по всему миру для борьбы с ГЛП, для профилактики атеросклеротических ССЗ и известны своей хорошей переносимостью, несомненной терапевтической эффективностью и безопасностью [4, 5]. Однако применение статинов не ограничивается только их использованием как гиполипидемических средств, но и может быть расширено за счет дополнительных плейотропных свойств препаратов. За последние годы были опубликованы многочисленные результаты исследований статинов как относительно недорогих легкодоступных и хорошо переносимых препаратов, снижающих заболеваемость и смертность, которые обуславливаются гриппом и др. вирусными заболеваниями [6].

В самом начале пандемии врачи из разных стран отметили, что пациенты, страдающие АГ, СД, хроническими заболеваниями почек, ожирением и постоянно принимающие статины, при инфицировании SARS-CoV-2 реже поступают в отделения интенсивной терапии [7]. Так, клиницисты из Уханьского университета (Китай) провели наблюдательное исследование почти 14 тыс. пациентов с COVID-19, из которых 1219 постоянно принимали статины. Было установлено, что у больных, их не использующих, риск смертности от коронавирусной инфекции составлял 9,4% против 5,2% у пациентов, постоянно принимавших статины (*рис. 1*) [8].

ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ СТАТИНОВ ПРИ COVID-19

Помимо непосредственного гиполипидемического действия, статины обладают широким спектром плейотропных противовоспалительных, антиинфекционных/противовирусных, антитромботических и иммуномодулирующих свойств. Статины обладают противовоспалительным действием, модулируя выработку белков-цитокинов путем влияния на многочисленные процессы клеточной физиологии и сигнальные каскадные реакции. Также установлено, что статины способны снижать риск цитокинового шторма, вызванного гиперреактивностью иммунитета

- **Рисунок 1.** Риск смерти от всех причин у госпитализированных по поводу COVID-19 пациентов (адапт. [8])
- **Figure 1.** Risk of all-cause mortality in patients hospitalized for COVID-19 (adapted [8])

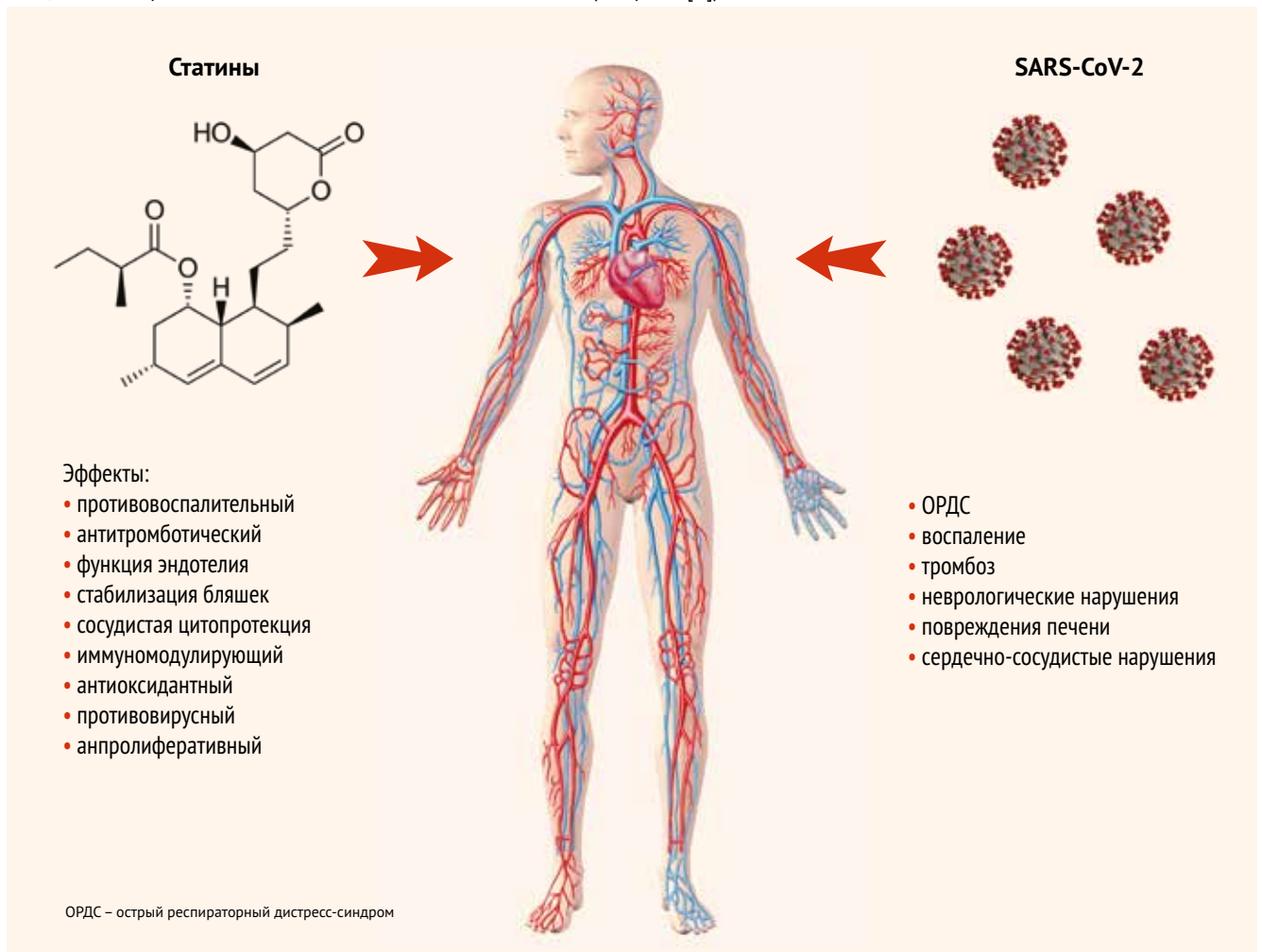


при COVID-19. Данный класс препаратов также обладает антитромботическими функциями и способностью уменьшить острое повреждение легких при заболевании. Наличие плейотропных свойств статинов создает безграничные возможности для их изучения в экспериментальных и клинических исследованиях [7, 9]. На *рис. 2* отражены предположительные механизмы действия статинов, потенциально полезные в борьбе против COVID-19 [9].

АНТИИНФЕКЦИОННЫЕ/ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СВОЙСТВА СТАТИНОВ. РОЛЬ ХОЛЕСТЕРИНА

Холестерин (ХС) является важным компонентом клеток млекопитающих и человека, преимущественно в составе липидных плотов. Он синтезируется в сложной серии ферментативных стадий в эндоплазматическом ретикулуме и в конечном итоге транспортируется через комплекс Гольджи к плазматической мембране, где его концентрация намного выше, чем в других частях клетки. Большие резервуары ХС также находятся в сыворотке крови в форме липопротеинов, которые поглощаются клетками посредством эндоцитоза и рециркулируют во внутриклеточный пул ХС. Липиды клеточной мембра-

- **Рисунок 2.** Предположительные механизмы действия статинов при COVID-19 (адапт. [9])
- **Figure 2.** Suspected mechanisms of statins in COVID-19 (adapted [9])



ны играют важную роль на ранних стадиях проникновения различных бактериальных и, что особенно актуально, вирусных инфекций, в частности, для вируса гриппа [6]. Патофизиологическая роль богатых ХС липидных плотов в плазматической мембране в проникновении вирусов в клетку хозяина заключается в том, что они содержат специфические рецепторы, через которые осуществляется проникновение вирусов, и являются пакетами везикул, способных концентрировать факторы репликации вируса. Статины, уменьшая процентное содержание ХС, присутствующего в мембране, потенциально могут изменять сборку рецепторов и снижать возможность адгезии вирусного агента к клетке хозяина, а также могут дестабилизировать процессы репликации вирусов [7, 10]. Также в ряде экспериментальных моделей, изучающих проникновение различных коронавирусов в клетку хозяина и возможность блокировать этот процесс, демонстрируется способность различных агентов, дезорганизирующих ХС мембранных липидных плотов, влиять на начальные этапы заражения коронавирусами, однако большинство этих агентов являются токсичными и не могут быть использованы *in vivo* [10, 11]. Напротив, использование уникальных плейотропных свойств «старых знакомых» – статинов, широко применяемых у различных категорий пациентов, – может приводить к более низким титрам и неспособности вируса SARS-CoV-2 внедриться в клетку хозяина. Также экспериментальные исследования показывают, что статины могут быть эффективными ингибиторами SARS-CoV-2 Mpro, основной протеазы и ключевого фермента коронавируса SARS-CoV-2, отвечающих за переработку полипептида в функциональные белки, что может обеспечивать дополнительные противовирусные свойства статинов [12].

В любом случае уникальный противовирусный и антиинфекционный потенциал статинов требует продолжения экспериментальных исследований, а также использования его в условиях повседневной клинической практики борьбы с новой коронавирусной инфекцией.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ COVID-19. ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ СТАТИНОВ

Критическим моментом для проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку является взаимодействие S-белка вируса с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ-2), находящимися преимущественно в легких человека. Вместе с тем рецепторы АПФ-2 высоко экспрессируются на поверхности других клеток, таких как сердце, почки, нейроны и мембрана эндотелиальных клеток [13]. Хотя вирус SARS-CoV-2 поражает в первую очередь легкие, он также влияет на сердечно-сосудистую систему. В дополнение к непосредственным сердечным осложнениям COVID-19, например, миокардиту, возникновению различных аритмий, заболевание зачастую сопровождается различными сосудистыми нарушениями вследствие развития дисфункции эндотелия. Физиологическая роль интактного эндотелия сосудов заключается в разграничении системы кровоо-

бращения и подлежащих тканей, обеспечивая поддержание и регулирование гомеостаза сосудов и системы свертывания крови, транспорта клеток, питательных веществ и метаболитов между системой кровообращения и тканями. При повреждении эндотелия и возникновении эндотелиальной дисфункции вследствие COVID-19 на различных уровнях происходит провоспалительная реакция с инфильтрацией и активацией лейкоцитов и выбросом цитокинов вплоть до развития цитокинового шторма, повышенная проницаемость сосудов, агрегация тромбоцитов, вазоконстрикция, нарушение перфузии органов и тканей, прокоагуляционное состояние, приводящее как к макро-, так и к микрососудистым тромботическим осложнениям, вплоть до развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [14].

Известно, что, как и ряд других препаратов (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), статины улучшают функцию эндотелия. Использование статинов как средства предотвращения и устранения эндотелиальной дисфункции может улучшить прогноз больных при COVID-19. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний для изучения данной концепции [15].

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ И ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ СТАТИНОВ

В экспериментальных моделях показано, что статины являются ингибиторами пути MyD88 (Myeloid Differentiation Primary Response Protein 88), который приводит к выраженному воспалению, и, как сообщалось, стабилизируют уровни MyD88 в условиях внешнего стресса *in vitro* и в исследованиях на животных [16]. Также в исследованиях *in vitro* было показано, что статины уменьшают воспаление, снижая образование С-реактивного белка и интерлейкина-6, и способны уменьшать повреждение сосудов легких и легочной ткани [17].

Таким образом, предшествующее применение и продолжение приема статинов у пациентов различных категорий повышенного риска осложнений при COVID-19 может быть «бонусом» у пациентов с COVID-19, обеспечивая им дополнительную защиту.

СТАТИНЫ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

К настоящему моменту ученые пока не пришли к однозначному выводу о роли статинов в лечении новой коронавирусной инфекции. По данным ряда наблюдательных исследований был продемонстрирован положительный опыт использования статинов при COVID-19. Так, P. Lohia et al. выполнили ретроспективное когортное исследование с участием 922 госпитализированных пациентов (413 из них с СД) с подтвержденным диагнозом COVID-19. 27,1% пациентов (n = 250) в общей группе и 32,9% пациентов (n = 136) в группе СД получали статины в стационаре. В результате выполненного многофакторного анализа было показано, что использование статинов у госпитализи-

зированных больных с COVID-19 было связано со значительным снижением смертности, особенно среди пациентов с СД, при этом самым назначаемым препаратом из статинов был аторвастатин (в 82% случаев) [18]. Как упоминалось ранее, X.J. Zhang et al., также как и I. Maric et al., сообщали о снижении смертности от COVID-19 у больных, принимающих статины, по сравнению с пациентами, их не получающими [8, 19]. Напротив, объединенный анализ 9 исследований показал, что использование статинов не улучшало исход заболевания ни при тяжелом течении, ни при летальном исходе от COVID-19 [20].

Наиболее крупный опубликованный к настоящему времени метаанализ C. Diaz-Arocutira et al. включил в себя результаты 25 когортных исследований с участием более 147 тыс. пациентов в возрасте в среднем от 44,9 до 70,9 лет (57% пациентов были мужчины). Предварительные результаты при применении нескорректированного коэффициента относительного риска (ОР) показали, что применение статинов не было связано со снижением смертности (ОР 1,16, 95% ДИ (доверительный интервал) 0,86–1,57; 19 исследований). Напротив, метаанализ с использованием скорректированного коэффициента отношения шансов (ОШ) (ОШ 0,67, 95% ДИ 0,52–0,86; 11 исследований) и скорректированного коэффициента отношения рисков (кОР) (кОР 0,73, 95% ДИ 0,58–0,91; 10 исследований) показал, что прием статинов был независимо связан со значительным снижением смертности от новой коронавирусной инфекции. В результате было установлено, что применение статинов связано с более низким риском смертности у пациентов с COVID-19 на основе скорректированных результатов когортных исследований. Однако для подтверждения этих выводов необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [21].

Учитывая плеiotропные свойства статинов, согласно последней редакции российских рекомендаций по лечению COVID-19, пациентам с ГЛП при подтверждении диагноза COVID-19 рекомендуется продолжать прием статинов. Если пациенты не принимали статины, то им рекомендовано назначение терапии при легком и среднетяжелом течении заболевания. Во время лечения инфекции необходим контроль за печеночными ферментами и риском рабдомиолиза [3].

АТОРВАСТАТИН ПРИ COVID-19. ОТ ЭКСПЕРИМЕНТА К КЛИНИКЕ

Аторвастатин – синтетический препарат из группы статинов, который является липофильным веществом, метаболизируется при участии фермента CYP3A4 системы цитохрома P450 и выводится, большей частью, печенью. На сегодняшний день именно аторвастатин обладает наибольшей доказательной базой в отношении клинических исходов у больных с различной локализацией атеросклероза. Влияние аторвастатина на сердечно-сосудистую патологию было изучено в основном на оригинальном препарате (липримар) в многочисленных рандомизированных исследованиях, таких как GREACE, PROVE-IT, TIMI 22, MIRACL, SPARCL, TNT, ARMYDA и др. [4, 5]. Многоцентровые РКИ

у различных категорий больных с аторвастатином в дозах 10 и 80 мг/сут сыграли огромную роль в формировании и развитии международных рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых осложнений и лечению атеросклероза. Кроме того, было показано, что аторвастатин безопасен во всем диапазоне разрешенных доз [4, 22]. При этом следует особенно отметить хорошую переносимость аторвастатина, как при применении стандартных дозировок, так и высоких (до 80 мг/сут).

Аторвастатин обладает, как и др. статины, помимо основного липидснижающего, плеiotропными (противовоспалительным, антитромботическим и иммуномодулирующим) эффектами. Учитывая доступность и широкое применение по всему миру, известный профиль безопасности и относительно низкую стоимость, аторвастатин стал одним из наиболее используемых статинов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В многочисленных экспериментальных работах была продемонстрирована потенциальная противовирусная (в первую очередь, против вируса гриппа) активность аторвастатина, что позволяет дополнительно использовать препарат и при COVID-19 [6, 7, 9]. На сегодняшний день установлено, что одной из особенностей статинов, в частности, аторвастатина, является повышение активности клеточного рецептора АПФ-2. Поскольку вирус SARS-CoV-2 использует этот рецептор для проникновения в здоровую клетку, повышенная активность рецептора может потенциально увеличивать восприимчивость к коронавирусной инфекции, что, с одной стороны, является нежелательным эффектом, но с другой стороны, активация рецептора АПФ-2 способствует выработке веществ, обладающих противовоспалительным, сосудорасширяющим, антифибротическим действием, необходимым для лечения COVID-19 и устранения тяжелой дыхательной недостаточности [23]. Также по данным экспериментального исследования аторвастатин способен взаимодействовать с рецептор-связывающим доменом (RBD) S-белка SARS-CoV-2, что в дальнейшем может блокировать его связывание с белками человеческого АПФ-2 [24]. Кроме того, аторвастатин увеличивает уровень KLF2 (kruppel-like factor 2), что ослабляет индуцированное COVID-19 эндотелиальное воспаление и адгезию моноцитов [25]. Известно, что коронавирус SARS-CoV взаимодействует с TLR (Toll-like receptors) рецепторами на мембране клетки-хозяина, увеличивая экспрессию гена MyD88, в конечном итоге активируя NF-κB и запуская провоспалительные пути. Экспериментальные модели продемонстрировали, что статины стабилизируют уровни MyD88 после провоспалительного триггера, а на примере мышиной модели аторвастатин значительно ослабляет активацию NF-κB [26].

От эксперимента к клинике. В ряде ретроспективных исследований было продемонстрировано положительное влияние именно аторвастатина на исход COVID-19. Так, в ретроспективном когортном исследовании, включившем 991 госпитализированного пациента с подтвержденным диагнозом тяжелого COVID-19, было показано, что применение аторвастатина в стационаре у 421 боль-

ных) было связано с достоверным снижением смертности (ОР = 0,679, $p = 0,005$) и снижением потребности в инвазивной искусственной вентиляции легких (ОР = 0,602, $p = 0,014$) [27]. Также в одноцентровом исследовании, проведенном в Индии, были оценены клинические исходы у 587 госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, получавших аторвастатин, ингибиторы АПФ, БРА, аспирин или без них. Было показано, что прием аторвастатина был связан с достоверным снижением смертности (ОШ: 0,18, 95% ДИ: 0,06–0,49, $p = 0,001$) [28]. В другом исследовании в ходе многофакторного анализа было показано, что использование статинов у госпитализированных больных с COVID-19 было связано со значительным снижением смертности, особенно среди пациентов с СД, при этом самым назначаемым статином (в 82% случаев) был аторвастатин [18]. Также американскими исследователями в ретроспективном когортном исследовании у 87 пациентов (средний возраст 68 лет) с подтвержденным тяжелым COVID-19, требующих пребывания в отделении интенсивной терапии, была получена лучшая статистика выживаемости среди пациентов, получавших аторвастатин. Так, почти 62% выживших получали аторвастатин в дозе 40 мг [29].

Однако на основании одних только наблюдательных исследований нельзя однозначно рекомендовать аторвастатин для использования в терапии пациентов с COVID-19, поэтому только проспективные РКИ могут дать ответ об эффективности и безопасности применения аторвастатина при новой коронавирусной инфекции. Так, в июне 2020 г. в США было начато исследование STATCO19 (Atorvastatin as Adjunctive Therapy in COVID-19) – проспективное РКИ исследование применения аторвастатина в качестве дополнительного лечения у госпитализированных пациентов с COVID-19⁴. Аналогично в Индии в апреле 2021 г. стартовало одноцентровое проспективное открытое РКИ по оценке эффективности и безопас-

ности комбинации препаратов (аспирин, аторвастатин и никорандил) в качестве дополнительной терапии у госпитализированных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 с противовоспалительными, антитромботическими, иммуномодулирующими и сосудорасширяющими свойствами, а также их роли в снижении смертности при умеренных и тяжелых формах этого заболевания [30]. Кроме того, индийскими исследователями проводится одноцентровое проспективное открытое РКИ с оценкой эффективности и безопасности применения аторвастатина и/или аспирина в качестве дополнительной терапии, в сравнении с контрольной группой, получающей стандартную терапию COVID-19 [31].

Для большинства пациентов адекватной стартовой дозировкой является доза в 20 или 40 мг. Аторвастатин разрешен к применению при первичной ГХС (включая гетерозиготную), смешанной ГХС и гипертриглицеридемии у взрослых, подростков и даже у детей с 10 лет. Продолжение применения по медицинским показаниям аторвастатина у пожилых пациентов, лиц с СД, АГ, ожирением, различными ССЗ, т. е. у лиц повышенного риска осложнений COVID-19, может быть перспективным терапевтическим подходом в борьбе против SARS-CoV-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в дополнение к благоприятному воздействию аторвастатина на липидный профиль пациентов такие позитивные свойства препарата, как хорошая переносимость, высокий профиль безопасности и известный спектр побочных эффектов позволят после завершения проспективных рандомизированных исследований рекомендовать аторвастатин в качестве препарата выбора в сложных клинических ситуациях у пациентов с COVID-19.



Поступила / Received 02.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2022

Принята в печать / Accepted 23.03.2022

⁴ Atorvastatin as Adjunctive Therapy in COVID-19 (STATCO19). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380402.B>.

Список литературы / References

- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A. et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
- Wang Y, Foo R, Thum T. Using “old” medications to fight new COVID-19: Re-purposing with a purpose. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;146:41–42. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.07.005>.
- Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Белевский А.С. и др. *Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)*. М.; 2021. 224 с. Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=40123&download=1>.
- Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Belevskiy A.S. et al. *Interim guidelines: prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)*. Moscow; 2021. 224 p. (In Russ.) Available at: <http://nasci.ru/?id=40123&download=1>.
- 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>.
- Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;(1(38)):7–42. Режим доступа: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/274/>.
- Kukharchuk V.V., Ezhov 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. Moscow, 2020. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7–42. (In Russ.) Available at: <https://jad.noatero.ru/index.php/jad/article/view/274/>.
- Bifulco M., Endo A. Statin: new life for an old drug. *Pharmacol. Res*. 2014;88:1–2. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2014.06.005>.
- 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>.
- 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>.
- Vitiello A., Ferrara F. Plausible Positive Effects of Statins in COVID-19 Patient. *Cardiovasc Toxicol*. 2021;21(10):781–789. <https://doi.org/10.1007/s12012-021-09674-x>.
- Orlowski S., Mourad J.J., Gallo A., Bruckert E. Coronaviruses, cholesterol and statins: Involvement and application for Covid-19. *Biochimie*. 2021;189:51–64. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.06.005>.

11. Gorabi A.M., Kiaie N., Bianconi V., Jamialahmadi T., Al-Rasadi K., Johnston T.P. et al. Antiviral effects of statins. *Prog Lipid Res.* 2020;79:101054. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2020.101054>.
12. Reiner Ž., Hatamipour M., Banach M., Pirro M., Al-Rasadi K., Jamialahmadi T. et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci.* 2020;16(3):490–496. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.94655>.
13. Ежов М.В., Попова М.Д., Алексеева И.А., Покровский Н.С., Палеев Ф.Н. Новая коронавирусная инфекция: от патогенеза к терапии. *Кардиологический вестник.* 2021;16(1):10–19. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601110>.
Ezhov M.V., Popova M.D., Alekseeva I.A., Pokrovsky N.S., Paleev F.N. Novel coronavirus infection: from pathogenesis to therapy. *Russian Cardiology Bulletin.* 2021;16(1):10–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20211601110>.
14. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C., Guzik T.J., Osto E., Stamataki Z. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res.* 2020;116(14):2177–2184. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>.
15. Nägele M.P., Haubner B., Tanner F.C., Ruschitzka F., Flammer A.J. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* 2020;314:58–62. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014>.
16. Yuan S. Statins May Decrease the Fatality Rate of Middle East Respiratory Syndrome. *Infection. mBio.* 2015;6(4):e01120. <https://doi.org/10.1128/mbio.01120-15>.
17. Rizk J.G., Kalantar-Zadeh K., Mehra M.R., Lavie C.J., Rizk Y., Forthall D.N. Pharmacologic-Immunomodulatory Therapy in COVID-19. *Drugs.* 2020;80(13):1267–1292. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01367-z>.
18. Lohia P., Kapur S., Benjaram S., Cantor Z., Mahabadi N., Mir T., Badr M.S. Statins and clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients with and without Diabetes Mellitus: a retrospective cohort study with propensity score matching. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):140. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01336-0>.
19. Marić I., Oskotsky T., Kosti I., Le B., Wong R.J., Shaw G.M. et al. Decreased Mortality Rate Among COVID-19 Patients Prescribed Statins: Data From Electronic Health Records in the US. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:639804. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.639804>.
20. Hariyanto H.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>.
21. Diaz-Arocutipia C., Melgar-Talavera B., Alvarado-Yarasca Á., Saravia-Bartra M.M., Cazorta P., Belzusarri I., Hernandez A.V. Statins reduce mortality in patients with COVID-19: an updated meta-analysis of 147 824 patients. *Int J Infect Dis.* 2021;110:374–381. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.004>.
22. Алексеева И.А., Сергиенко И.В. Роль аторвастатина во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в свете современных рекомендаций. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2017;3(28):23–32. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29667696>.
Alekseeva I.A., Sergienko I.V. Atorvastatin in secondary prevention of cardiovascular diseases in the light of modern recommendations. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2017;3(28):23–32. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29667696>.
23. 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>.
24. Kumar V., Liu H., Wu C. Drug repurposing against SARS-CoV-2 receptor binding domain using ensemble-based virtual screening and molecular dynamics simulations. *Comput Biol Med.* 2021;135:104634. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104634>.
25. Xu S., Liu Y., Ding Y., Luo S., Zheng X., Wu X. et al. The zinc finger transcription factor, KLF2, protects against COVID-19 associated endothelial dysfunction. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):266. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00690-5>.
26. Castiglione V., Chiriaco M., Ermdin M., Taddei S., Vergaro G. Statin therapy in COVID-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(4):258–259. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa042>.
27. Haji Aghajani M., Moradi O., Azhdari Tehrani H., Amini H., Pourheidar E., Hatami F. et al. Promising effects of atorvastatin on mortality and need for mechanical ventilation in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pract.* 2021;75(9):e14434. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14434>.
28. Vahedian-Azimi A., Rahimibashar F., Najafi A., Kidde J., Shahriari A., Shojaei S. et al. Association of In-hospital Use of Statins, Aspirin, and Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors with Mortality and ICU Admission Due to COVID-19. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1327:205–214. https://doi.org/10.1007/978-3-030-71697-4_17.
29. Rodriguez-Nava G., Trelles-Garcia D.P., Yanez-Bello M.A., Chung C.W., Trelles-Garcia V.P., Friedman H.J. Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2020;24(1):429. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03154-4>.
30. Sharma A., Sharma C., Raina S., Singh B., Dadhwal D.S., Dogra V. et al. A randomized open-label trial to evaluate the efficacy and safety of triple therapy with aspirin, atorvastatin, and nicorandil in hospitalised patients with SARS-CoV-2 infection: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2021;22(1):451. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05361-y>.
31. Ghati N., Roy A., Bhatnagar S., Bhati S., Bhushan S., Mahendran M. et al. Atorvastatin and Aspirin as Adjuvant Therapy in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):902. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04840-y>.

Информация об авторах:

Ежов Марат Владиславович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Национального медицинского исследовательского центра кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; marat_ezhov@mail.ru

Колмакова Татьяна Евгеньевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Национального медицинского исследовательского центра кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; kolmakova70@mail.ru

Матвеева Марина Александровна, младший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Национального медицинского исследовательского центра кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; marmat13@inbox.ru

Алексеева Ирина Александровна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена, Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова Национального медицинского исследовательского центра кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; iralex66@mail.ru

Information about the authors:

Marat V. Ezhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; marat_ezhov@mail.ru

Tatyana E. Kolmakova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; kolmakova70@mail.ru

Marina A. Matveeva, Junior Researcher, Department of Problems of Atherosclerosis, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; marmat13@inbox.ru

Irina A. Alekseeva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; iralex66@mail.ru