

ВЛИЯНИЕ РЕГУЛЯРНОГО ПРИЕМА СТАТИНОВ НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД COVID-19 И В ТЕЧЕНИЕ ТРЕХ МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ИЗ ИНФЕКЦИОННОГО ГОСПИТАЛЯ.

ЧАСТЬ 2. АНАЛИЗ ПАЦИЕНТОВ, ВЫПИСАННЫХ ИЗ ИНФЕКЦИОННОГО ГОСПИТАЛЯ

Екатерина Сергеевна Клячина¹, Ольга Георгиевна Смоленская²,
Андрей Геннадьевич Макарович³, Светлана Сергеевна Веденская⁴

¹⁻⁴ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

¹ katrina.s.sharm@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>

² o.smolenskaya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>

³ makar-e343@mail.ru

⁴ svedenskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>

Аннотация

Введение. В настоящее время имеются данные о благоприятном влиянии статинов среди пациентов в остром периоде COVID-19. Гораздо меньше известно о влиянии приема статинов на состояние здоровья у пациентов в ближайшем периоде после выздоровления от COVID-19, особенно у больных с сопутствующей кардиологической патологией. **Цель исследования.** Оценить взаимосвязь регулярного приема статинов с развитием сердечно-сосудистых событий у выписанных пациентов с сердечно-сосудистой патологией в острый период COVID-19 и в течение трех месяцев после выписки из инфекционного госпиталя. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное наблюдательное исследование пациентов, переболевших COVID-19, имеющих в анамнезе (до COVID-19) сердечно-сосудистые патологии, при которых показан регулярный прием гиполипидемических препаратов. С пациентами, выписанными из инфекционного госпиталя, через три месяца были проведены телефонные беседы и очные визиты. **Результаты.** В течение первых трех месяцев после выписки из инфекционного госпиталя у пациентов, не принимающих статины, зарегистрировано 9 (21,95 %) новых сердечно-сосудистых событий. В группе пациентов, принимавших статины, зарегистрировано 1 (3,03 %) сердечно-сосудистое событие. Шансы развития сердечно-сосудистых событий у пациентов в группе пациентов, не принимающих статины, были в 9 раз выше, чем при регулярном приеме (ОШ 0,11; 95 % ДИ: 0,01–0,92), $p = 0,036$. **Обсуждение.** Положительный эффект от приема статинов, наблюдаемый у выписанных пациентов после COVID-19, может быть обусловлен их дополнительными плейотропными эффектами. **Выводы.** Использование статинов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией было связано со значительным снижением сердечно-сосудистых событий в течение трех месяцев после выписки из инфекционного госпиталя.

Ключевые слова: COVID-19, осложнения COVID-19, статины

Для цитирования: Клячина Е.С., Смоленская О.Г., Макарович А.Г., Веденская С.С. Влияние регулярного приема статинов на развитие сердечно-сосудистых событий в острый период COVID-19 и в течение трех месяцев после выписки из инфекционного госпиталя. Часть 2. Анализ пациентов, выписанных из инфекционного госпиталя. Уральский медицинский журнал. 2022;21(6): 58-68. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-58-68>.

@ Клячина Е.С., Смоленская О.Г., Макарович А.Г., Веденская С.С.
@ Klyachina E.S., Smolenskaya O.G., Makarochkin A.G., Vedenskaya S.S.

EFFECT OF REGULAR STATIN INTAKE ON THE DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN THE ACUTE PERIOD OF COVID-19 AND WITHIN THREE MONTHS AFTER DISCHARGE FROM THE INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL.**PART II. ANALYSIS OF PATIENTS DISCHARGED FROM THE INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL**Ekaterina S. Klyachina¹, Olga G. Smolenskaya², Andrej G. Makarochkin³, Svetlana S. Vedenskaya⁴¹⁻⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia¹ *katrina.s.sharm@gmail.com*, <https://orcid.org/0000-0001-5063-5571>² *o.smolenskaya@mail.ru*, <https://orcid.org/0000-0002-0705-6651>³ *makar-e343@mail.ru*⁴ *svedenskaya@gmail.com*, <https://orcid.org/0000-0001-5219-9216>**Abstract**

Introduction. Currently, there is evidence of a beneficial effect of statins among patients in the acute period of COVID-19. Much less is known about the effect of taking statins on the health of patients in the immediate period after recovery from COVID-19, especially in patients with concomitant cardiological pathology. **The aim of the study** was to evaluate the relationship of regular statin intake with the development of cardiovascular events in discharged patients with cardiovascular pathology during the acute period of COVID-19 and within 3 months after discharge from the infectious diseases hospital. **Materials and methods** A retrospective, cohort, observational study of patients who have had COVID-19 and have a history (before COVID-19) of cardiovascular pathologies, in which regular intake of hypolipidemic drugs is indicated, was conducted. Telephone and face-to-face visits were conducted with patients discharged from the infectious diseases hospital after 3 months. **Results** During the first three months after discharge from the infectious diseases hospital, 9 (21,95 %) new cardiovascular events were registered in patients not taking statins. In the subgroup of patients taking statins, 1 (3,03 %) cardiovascular event was registered. The chances of developing cardiovascular events in patients in the subgroup of patients not taking statins were 9 times higher than with regular administration (OR 0,11; 95 % CI: 0,01–0,92), $p = 0,036$. **Discussion** The positive effect of taking statins observed in discharged patients after COVID-19 may be due to their additional pleiotropic effects. **Conclusion** The use of statins in patients with cardiovascular pathology was associated with a significant decrease in cardiovascular events within 3 months after discharge from the infectious diseases hospital.

Keywords: COVID-19, complications COVID-19, statins**For citation:**Klyachina E.S., Smolenskaya O.G., Makarochkin A.G., Vedenskaya S.S. Effect of regular statin intake on the development of cardiovascular events in the acute period of COVID-19 and within three months after discharge from the infectious diseases hospital. Part II. Analysis of patients discharged from the infectious diseases hospital. Ural medical journal. 2022;21(6): 58-68. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-6-58-68>.**ВВЕДЕНИЕ**

Статины (ингибиторы ГМГКоА-редуктазы) прочно заняли свое место в лечении кардиологической патологии за счет снижения синтеза эндогенного холестерина и, как следствие, уменьшения атеросклеротического поражения сосудов [1, 2]. Однако, кроме гиполипидемических эффектов, статины обладают нелипидными, плейотропными свойствами, включая противовоспалительное, иммуномоделирующее, антитромботическое, антиоксидантное действия, благоприятно влияют на эндотелиальную дисфункцию [3, 4]. За последнее время также доказано, что статины оказывают прямое противовирусное действие на SARS-CoV-2, ингибируя его основную протеазу [5]. Эти дополнительные свойства могут быть эффективными при кардиоваскулярных и тромбоземболических осложне-

ниях COVID-19, а также благоприятно влиять на долгосрочные исходы в постковидном периоде.

В настоящее время имеются данные о благоприятном влиянии статинов среди пациентов в остром периоде COVID-19 [6]. Гораздо меньше известно о влиянии приема статинов на состояние здоровья у пациентов в ближайшем и отдаленном периоде после выздоровления от COVID-19.

Цель исследования – оценить взаимосвязь регулярного приема статинов с развитием сердечно-сосудистых событий у выписанных пациентов с сердечно-сосудистой патологией в острый период COVID-19 и в течение трех месяцев после выписки из инфекционного госпиталя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное обсервационное исследование пациентов, переболев-

ших COVID-19, имеющих в анамнезе (до COVID-19) сердечно-сосудистую патологию (ССП), при которой показан регулярный прием гиполипидемических препаратов. С пациентами, выписанными из инфекционного госпиталя через три месяца, были проведены телефонные консультации и очные визиты. При выявлении новых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые появились после выписки из инфекционного госпиталя, осложнений или ухудшения течения имеющихся ССЗ больные были обследованы в клинике.

На очных визитах проводили лабораторную и инструментальную диагностики: общий анализ крови, биохимический анализ крови, исследование коагулограммы, электрокардиограмма, ультразвуковое исследование сердца, суточное мониторирование электрокардиограммы (по показаниям).

Критерии включения: в исследование были включены пациенты, госпитализированные в инфекционный госпиталь, развернутый на базе ЦГКБ № 1 г. Екатеринбурга, в период с июня по август 2020 г. и октябрь 2020 – январь 2021 г., с подтвержденным диагнозом COVID-19 средне-тяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения; возраст – старше 18 лет; наличие в анамнезе (до госпитализации по поводу COVID-19) одного или нескольких сопутствующих ССЗ, зарегистрированных документально, при которых показан регулярный прием гиполипидемических препаратов: хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), артериальная гипертензия (АГ), ишемический инсульт.

Критерии исключения: пациенты моложе 18 лет; повышенная чувствительность к любым компонентам препаратов из группы статинов; заболевания печени в активной стадии; цирроз печени любой этиологии; повышение активности печеночных трансаминаз неясного генеза более чем в три раза по сравнению с ВГН; заболевания скелетных мышц; беременность / период грудного вскармливания; дефицит лактазы; пациенты, имеющие в анамнезе ОНМК по геморрагическому типу.

Диагноз COVID-19 был подтвержден на основании результатов лабораторной диагностики (ПЦР-тест), инструментальной диагностики (КТ органов грудной клетки) и клинической картины.

Первоначально проведен анализ 484 историй болезни. Из них 387 больных (79,96 %) были выписаны из стационара с выздоровлением по поводу COVID-19. У остальных 97 (20,04 %) человек заболевание закончилось летальным исходом. Критериям включения из 387 пациентов соответствовали 77 (19,9 %) человек, 310 (80,1 %) больных не соответствовали, в связи с чем не были включены в анализ.

При проведении телефонных консультаций с тремя пациентами не удалось установить связь, судьба их неизвестна. В основное исследование было включено 74 (19,12 %) человека, которые соответствовали критериям включения.

Статистический анализ был проведен при помощи программы IBM SPSS Statistics 26 версии. Используются стандартные методы описательной статистики: количественные данные проверены на нормальность распределения (критерий Шапиро – Илка, Колмогорова – Смирнова), при нормальном распределении данные представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения, для ненормального распределения – в виде медианы и 25/75 перцентилей, для категориальных переменных определены доли. Сравнительный анализ категориальных переменных выполнен с помощью критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера, также определено ОШ с 95 % ДИ. Сравнительный анализ количественных показателей проведен при помощи U-критерия Манна – Уитни.

Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты (74 человека) для дальнейшего анализа была разделены на две группы: группа 1 – пациенты, регулярно принимающие статины ($n = 33$; 44,59 %); группа 2 – пациенты, не принимающие статины до госпитализации, во время госпитализации и после выписки из инфекционного госпиталя ($n = 41$; 55,41 %).

В результате сравнения пациентов этих групп не было выявлено статистически значимых различий по возрасту и полу, однако в группе больных, принимающих статины, пациенты были немного старше: средний возраст пациентов, принимающих статины, составил $69,94 \pm 8,88$ полных лет, не принимающих статины – $63,39 \pm 10,81$, $p = 0,056$. Мужчин в группе 1 было 18 (54,55 %), в группе 2 – 22 (53,66 %), $p = 0,563$. Женщин – 15 (45,45 %) и 19 (46,34 %) соответственно, $p = 0,563$. При анализе степени тяжести состояния пациентов в момент госпитализации достоверных различий выявлено не было, но тяжелое течение COVID-19 наиболее часто наблюдалось среди пациентов, не принимающих статины (группа 1: $n = 3$; 9,09 %; группа 2: $n = 10$; 24,39 %, $p = 0,125$) (табл. 1).

При анализе лабораторных показателей при поступлении в инфекционный госпиталь обращает внимание статистически значимое более низкое значение СРБ у пациентов, принимавших статины: в группе 1 СРБ составил $39,95 [19,2 - 55,7]$ мг/л, в группе 2 – $72,26 \pm 51,33$ мг/л, $p = 0,048$. Отличия между уровнем лейкоцитов, тромбоцитов, МНО, ПТИ, АЧТВ оказались статистически не значимы (табл. 1).

При анализе групп лекарственных препаратов, которые пациенты регулярно использовали для лечения ССЗ, выявлено, что β -адреноблокаторы статистически значимо чаще использовали в группе пациентов, принимающих статины, что возможно связано с наибольшей распространенностью инфаркта миокарда в анамнезе у этих больных (группа 1: $n = 26$; 78,79 %; группа 2: $n = 22$;

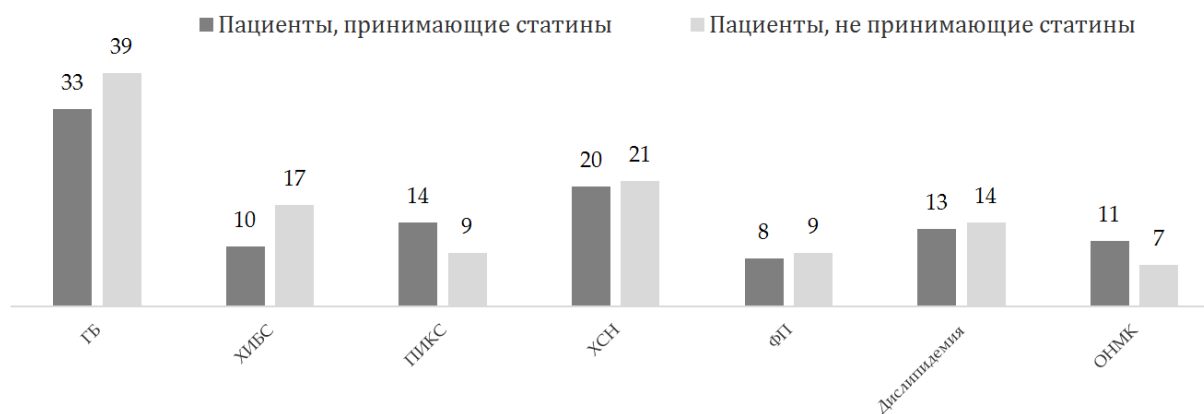


Рис. 1. Соотношение больных принимавших и не принимавших статины при различной сердечно-сосудистой патологии среди пациентов, выписанных из инфекционного госпиталя

Таблица 1

Характеристики пациентов		Группа 1 (n = 33)	Группа 2 (n = 41)	p
Возраст (полных лет)		69,94 ± 8,88	65,39 ± 10,81	0,056
мужчины	абс.	18	22	0,563
	%	54,55	53,66	
женщины	абс.	15	19	0,563
	%	45,45	46,34	
средняя степень тяжести COVID-19	абс.	28	31	0,392
	%	84,85	75,61	
тяжелая степень тяжести COVID-19	абс.	3	10	0,125
	%	9,09	24,39	
крайне тяжелое течение COVID-19	абс.	2	0	0,195
	%	6,06	0	
Лабораторные показатели в острый период COVID-19, при поступлении в инфекционный госпиталь				
СРБ, мг/л		39,95 [19,2-55,7]	75,26 ± 51,33	0,048
Тромбоциты, 10 ⁹ /л		211,54 ± 90,71	187 [158-221]	0,752
ПТИ, %		97 [88,9-100,9]	92 [88-100]	0,211
МНО		1,05 [1,0-1,12]	1,09 [1,0-1,2]	0,412
АЧТВ, сек		29,65 [26,6-36,45]	31,29 ± 4,49	0,848
Лейкоциты, 10 ⁹ /л		5,9 [4,9-7,4]	6,93 ± 2,73	0,539

53,66 %; p = 0,024). Также пациенты использовали ингибиторы РААС, блокаторы кальциевых каналов, антиагреганты, антикоагулянты, сердечные гликозиды, петлевые, тиазидные и калийсберегающие диуретики, различия между группами достоверно не отличались. Из 74 человек только 33 (44,59 %) пациента принимали статины: аторвастатин оказался наиболее часто назначаемым препаратом (n = 29; 87,88 %), розувастатин и симвастатин принимали четверо больных (n = 2; 6,06 %; n = 2; 6,06 % соответственно) (табл. 2).

В период наблюдения больных (1 и 2 волна COVID-19 инфекции) в острый период болезни все пациенты (n = 74; 100 %) получали лечение согласно рекомендациям МЗ России в полном объеме.

В структуре сопутствующей ССП гипертоническая болезнь занимала ведущее место и наблюдалась у 72 (97,3 %) человек. Из них только 33 (45,83 %) пациента принимали статины до поступления в инфекционный госпиталь [7], во время стационарного лечения и после выписки, а 39 (54,17 %) больных не использовали их в комплексной терапии. ХИБС

Перечень групп принимаемых лекарственных препаратов среди выписанных пациентов

Фармакологическая группа		Группа 1 (n = 33)	Группа 2 (n = 41)	p
В- адреноблокатор	абс.	48		0,024
	%	64,86		
	абс.	26	22	
	%	78,79	53,66	
Ингибиторы РААС	абс.	50		0,395
	%	67,57		
	абс.	24	26	
	%	72,73	63,41	
Блокатор кальциевых каналов	абс.	21		0,799
	%	28,38		
	абс.	10	11	
	%	30,3	26,83	
Антиагреганты	абс.	42		0,284
	%	56,76		
	абс.	21	21	
	%	63,64	51,22	
Антикоагулянты	абс.	9		0,501
	%	12,16		
	абс.	5	4	
	%	15,15	9,76	
Сердечные гликозиды	абс.	1		0,446
	%	1,35		
	абс.	1	0	
	%	3,03	0	
Петлевой диуретик	абс.	6		0,686
	%	8,11		
	абс.	2	4	
	%	6,06	9,76	
Тиазидный диуретик	абс.	8		0,725
	%	10,81		
	абс.	3	5	
	%	9,1	12,2	
Калийсберегающий диуретик	абс.	9		0,176
	%	12,16		
	абс.	6	3	
	%	18,18	7,32	
Статины	абс.	33	0	0,001
	%	44,59	0	
аторвастатин	абс.	29		
	%	87,88		
розувастатин	абс.	2		
	%	6,06		
симвастатин	абс.	2		
	%	6,06		

Сопутствующая патология у выписанных пациентов

Сопутствующая сердечно-сосудистая патология		Группа 1 (n = 33)	Группа 2 (n = 41)	p
Гипертоническая болезнь	абс.	72		0,499
	%	97,3		
	абс.	33	39	
	%	45,83	54,17	
ХИБС	абс.	27		0,322
	%	36,48		
	абс.	10	17	
	%	37,04	62,96	
Перенесенный инфаркт миокарда	абс.	23		0,059
	%	31,08		
	абс.	14	9	
	%	60,87	39,13	
Хроническая сердечная недостаточность	абс.	41		0,419
	%	55,41		
	абс.	20	21	
	%	48,74	51,26	
Фибрилляция предсердий	абс.	17		1,00
	%	22,97		
	абс.	8	9	
	%	47,06	52,94	
Ишемическое ОНМК	абс.	18		0,172
	%	24,32		
	абс.	11	7	
	%	61,11	38,89	

Новые сердечно-сосудистые события и ухудшение основной кардиологической патологии у пациентов на госпитальном этапе и в течение трех месяцев после выписки

Сердечно-сосудистое событие		Группа 1 (n = 33)	Группа 2 (n = 41)	P
Сердечно-сосудистые события на госпитальном этапе				
Острый инфаркт миокарда	абс.	0	1	1,0
	%	0	2,44	
Нарушения сердечного ритма	абс.	3	3	1,0
	%	9,09	7,32	
Всего	абс.	3	4	1,0
	%	9,09	9,76	
Новые сердечно-сосудистые события пациентов в течение трех месяцев после выписки				
Ишемический инсульт	абс.	0	6	0,03
	%	0	14,63	
Тромбоэмболия легочной артерии	абс.	0	1	1,0
	%	0	2,44	
Транзиторная ишемическая атака	абс.	1	0	0,446
	%	3,03	0	
Нестабильная стенокардия	абс.	0	1	1,0
	%	0	2,44	
Нарушения сердечного ритма	абс.	0	1	1,0
	%	0	2,44	
Все сердечно-сосудистые события	абс.	1	9	0,036
	%	3,03	21,95	
Ухудшение основной кардиологической патологии				
Ухудшение течения стабильной стенокардии	абс.	1	4	0,373
	%	3,03	9,76	
Нестабильное АД	абс.	9	10	0,795
	%	27,27	24,39	

установлена у 27 (36,48 %) пациентов, в 1,7 раза чаще в группе не принимавших статины. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 23 (31,08 %) человека, из них только 14 (60,87 %) принимали статины. У 17 (22,97 %) госпитализированных была фибрилляция предсердий, из них 8 (47,06 %) больных принимали статины в комплексной терапии. Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в анамнезе задокументировано у 18 (24,32 %) пациентов, статины принимали из них 11 (61,11 %) человек. Среди выписанных больных клинические признаки ХСН были у 41 (55,41 %) пациента, из них 20 (48,78 %) использовали статины (табл. 3).

За период госпитализации у пациентов из двух групп зарегистрировано семь новых сердечно-сосудистых событий, большинство из них касалось нарушений ритма и проводимости. В группе па-

циентов, принимающих статины, – три события в виде нарушений сердечного ритма (экстрасистолическая аритмия, фибрилляция предсердий, замедление AV-проведения). В группе 2 – четыре события: один повторный острый инфаркт миокарда, три нарушения сердечного ритма и проводимости (экстрасистолическая аритмия, фибрилляция предсердий, неполная блокада левой ножки п. Гисса). Частота сердечно-сосудистых событий в двух группах была статистически не значима ($p = 1,0$) (табл. 4). Стоит заметить, что в обеих группах нарушения сердечного ритма наблюдалось чаще, чем инфаркт миокарда. Объяснением этого факта может служить прием на госпитальном этапе комбинации препаратов, влияющих на увеличение интервала QT (азитромицин и гидроксихлорохин). Кроме того, нарушения сердечного ритма и проводимости у пяти человек (83,33 %) наблюдались

несмотря на регулярный прием бисопролола. В настоящее время достоверно известно о кардиотоксичности гидроксихлорохина и азитромицина как в монотерапии, так и в комбинации [8], но нет данных о их взаимодействии с β -адреноблокаторами.

В течение первых трех месяцев после выписки из инфекционного госпиталя у пациентов, не принимавших статины, зарегистрировано девять (21,95 %) новых сердечно-сосудистых событий: ишемический инсульт – у шести (14,63 %) человек, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – у одного (2,44 %) больного, нестабильная стенокардия – у одного (2,44 %) пациента, нарушения сердечного ритма – у одного (2,44 %) выписанного (табл. 4). Средний возраст этих пациентов составил $70,3 \pm 8,53$ полных года.

В группе пациентов, принимавших статины, зарегистрировано одно (3,03 %) нежелательное событие, – транзиторная ишемическая атака у пациентки 70 лет, которая имела сопутствующую гипертоническую болезнь и ОНМК по ишемическому типу в анамнезе.

В соответствии с полученными данными частота сердечно-сосудистых событий была статистически значимо выше в группе пациентов, не принимающих статины, по сравнению с пациентами, регулярно принимавшими статины ($p = 0,036$). Шансы развития сердечно-сосудистых событий у пациентов в группе 2 (не принимающих статины) были в девять раз выше, чем при регулярном приеме (ОШ 0,11; 95 % ДИ: 0,01–0,92). Связь между признаками наличия сердечно-сосудистого события и приемом статинов была средней ($V = 0,275$), что свидетельствует о том, что события будут чаще развиваться в больших выборках.

В результате сравнения течения основных ССЗ в двух группах после выписки из инфекционного госпиталя ухудшение течения стабильной стенокардии реже наблюдалось у пациентов, принимавших статины (группа 1: $n = 1$; 3,03 %; группа 2: $n = 4$; 9,76 %, $p = 0,373$). Нестабильное артериальное давление наблюдалось у 19 (25,68 %) человек (группа 1: $n = 9$; 27,27 %; группа 2: $n = 10$; 24,39 %; $p = 0,795$).

В течение трех месяцев летальный исход зарегистрирован только у одного (1,35 %) пациента с повторным ОНМК, который не принимал гипотензивную терапию.

Таким образом, около половины пациентов, нуждающихся в регулярном приеме статинов, не использовали препараты этой группы в комплексном лечении как до заболевания COVID-19 и во время пребывания в стационаре, так и после выписки, что возможно явилось причиной более частых сердечно-сосудистых событий среди этих больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Использование различных групп лекарственных препаратов у кардиологических больных оказывает разное влияние на прогноз течения болезни и на летальный исход заболевания. Среди них статины завоевали одно из лидирующих мест. Все представите-

ли этой группы показали в клинических исследованиях выраженное снижение кардиологической и общей смертности [1, 2], кроме этого, за счет большого количества нелипидных эффектов они обладают способностью нормализовать функцию эндотелия сосудов, снижать агрегацию тромбоцитов и уменьшать проявления системного воспаления, что очень важно для кардиологических больных на фоне вирусной инфекции COVID-19. Одним из наиболее изученных представителей группы статинов является аторвастатин. Еще в начале XXI века были получены результаты влияния аторвастатина на твердые конечные точки у больных с острым коронарным синдромом [9, 10], пациентов с сахарным диабетом 2 типа [11], артериальной гипертонией [12], у пациентов с ИБС и после инфаркта миокарда [13, 14], а также в исследовании по регрессии коронарного атеросклероза [15].

Положительные клинические эффекты аторвастатина связаны как с выраженным снижением уровня ХС ЛПНП на 30–50 %, так и нелипидными (плейотропными) эффектами. При вторичном анализе результатов исследования PROVE-IT TIMI-22 оказалось, что наибольшее снижение риска сердечно-сосудистых осложнений наблюдалось у пациентов, достигших «двойной» цели – уровня ХС ЛПНП менее 2 ммоль/л и уровня высокочувствительного С-реактивного протеина (вЧСПП) менее 2 г/л.

В REVERSAL при помощи современной методики внутрисосудистого ультразвука высокого разрешения была показана возможность замедления прогрессии коронарного атеросклероза у пациентов с ИБС в течение 18 месяцев при агрессивной гиполипидемической терапии аторвастатином (80 мг/сут). За 18 месяцев уровень ЛПНП снизился до 2,8 ммоль/л (-25,2 %) в группе правастатина и до 2,0 ммоль/л (-46,3 %) – в группе аторвастатина. Целевого значения (ниже 2,6 ммоль/л) достигли 67 % больных группы правастатина и 97 % группы аторвастатина. Также отмечено снижение на 5,2 % уровня СРП в группе правастатина и на 36,4 % в группе больных, получавших аторвастатин. Таким образом, в исследовании REVERSAL применение аторвастатина в максимальной дозе остановило прогрессирование атеросклеротических изменений коронарных артерий.

За годы пандемии коронавирусной инфекции были получены новые результаты положительного влияния применения статинов.

По данным нашего исследования регулярный прием статинов был связан со снижением сердечно-сосудистых событий в острый период COVID-19 и в течение трех месяцев после выписки из инфекционного госпиталя. Благоприятный эффект длительного приема статинов, наблюдаемый в остром периоде COVID-19 и в постковидном периоде, вероятно, может быть обусловлен их дополнительными защитными эффектами: противовоспалительным, антитромботическим, иммуномодулирующим и уменьшающим эндотелиальную дисфункцию.

Противовоспалительный эффект статинов сложен и заключается в ингибировании гена MYD88, подавлении активации пути NF- κ B. Вследствие чего, возможно, эти препараты предотвращают выраженное воспаление у пациентов с COVID-19 [16, 17]. По данным исследования X.J. Zhang с соавт. у пациентов, получавших статины, в остром периоде COVID-19 наблюдались более низкие уровни интерлейкина 6, СРБ и количества нейтрофилов [6]. По результатам нашего анализа применение статинов также ассоциировалось со сниженным уровнем СРБ при поступлении больных в стационар. В группе пациентов, принимающих статины до поступления в стационар, средний уровень СРБ был статистически значимо ниже и составил 52,1 [20,75–92,85] мг/л, в сравнении с больными, которые не использовали препараты этой группы, – 94,2 [39,6–131,4] мг/л ($p = 0,008$).

Было доказано, что SARS-CoV-2 поражает эндотелий сосудов в различных органах [18]. При COVID-19 эндотелиальная дисфункция может усиливаться, предрасполагая пациентов к микро- и макрососудистым тромботическим событиям [19]. Известно, что статины улучшают эндотелиальную дисфункцию у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или с риском их развития [20]. В этот процесс вовлечено несколько механизмов, в том числе сверхэкспрессия эндотелиальной синтазы оксида азота, ингибирование провоспалительных путей, дезактивация тромбоцитов и антитромботические свойства [21, 22]. Эти эффекты, вызванные статинами, могут быть полезны для пациентов с COVID-19 в разные периоды заболевания.

Также в работе R.R. Rodrigues-Diez с соавт. было показано, что статины могут модулировать проникновение вируса SARS-CoV-2, воздействуя на липидные клеточные рафты (субдомены плазматической мембраны), снижая в них концентрацию липидов [23]. При коронавирусной инфекции липидные рафты помогают взаимодействию между белком S и рецептором ACE2, тем самым способствуя вирусному эндоцитозу. Истощение запасов холестерина и разрушение липидных рафт может снизить экспрессию вирусных частиц путем ингибирования проникновения вируса в клетки-хозяева [24]. Кроме того, статины подавляют экспрессию CD-147 и ограничивают взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ-2, что приводит к ограничению проникновения вируса в клетки-хозяина [25]. Следовательно, препараты, подавляющие синтез

холестерина (статины), могут быть полезны для подавления репликации вируса, оказывая защитные эффекты [23]. Возможно, эти данные объясняют то, что среди пациентов, принимавших статины, была установлена тенденция к уменьшению тяжелого и очень тяжелого течения болезни почти в 1,9 раза, хотя различия недостоверны (ОШ 0,53; 95 % ДИ 0,22–1,31). L.B. Daniels с соавт. сообщили, что использование статинов в течение 30 дней до госпитализации по поводу COVID-19 связано с более быстрым временем выздоровления и снижением риска тяжелого течения COVID-19 [26].

В период госпитализации (в первую и вторую волну COVID-19) у пациентов регистрировались нарушения сердечного ритма и проводимости в обеих группах, что в настоящей работе мы можем связать с приемом комбинации кардиотоксичных препаратов (азитромицина и гидроксихлорохина), за счет опосредованного влияния на процессы проводимости, в первую очередь благодаря гипокалиемии. Подтверждением этого являются результаты крупного исследования, проведенного N.S. Nguyen с соавт., в котором был проанализирован риск развития сердечно-сосудистых побочных реакций среди более 21 млн всех случаев приема данных препаратов. При сравнении комбинации гидроксихлорохина + азитромицин с монотерапией этими препаратами частота развития удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии была больше и составила 1,5 и 0,6 % соответственно (ОШ для зарегистрированных событий: 2,48, 95 % ДИ: 1,28–4,79) [8].

Мы не смогли проанализировать разницу исходов в зависимости от используемого статина, так как 40 (88,89 %) человек из 45 принимавших статины использовали аторвастатин. Однако в исследовании Rossi с соавт. отмечено, что прием симвастатина и аторвастатина снижал смертность у пациентов с COVID-19, тогда как у пациентов, получавших правастатин и розувастатин, такой разницы не наблюдалось [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период пандемии COVID-19 специализированная кардиологическая помощь должна быть доступна всем пациентам с целью назначения адекватной кардиотропной терапии, в том числе гиполлипидемической, для снижения риска неблагоприятного исхода и осложнений COVID-19.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
2. Montori V.M., Devereaux P.J., Adhikari N.K. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA*. 2005;294(17):2203–2209. <https://doi.org/10.1001/jama.294.17.2203>.
3. Subir R., Jagat J.M., Kalyan K.G. Pros and cons for use of statins in people with coronavirus disease-19 (COVID-19). *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1225–1229. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.011>.
4. Adam O., Ulrich L., James L.K. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system. *Circ Res*. 2017;120(1):229–243. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308537>.

5. Reiner Z., Hatamipour M., Banach M. 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>.
6. Zhang X.J., Qin J.J., Cheng X. 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. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015>.
7. Клячина Е.С., Смоленская О.Г., Макарович А.Г., Веденская С.С. Влияние регулярного приёма статинов на развитие сердечно-сосудистых событий в острый период COVID-19 и в течение трёх месяцев после выписки из инфекционного госпиталя. Часть 1. Анализ пациентов с летальным исходом в период госпитализации. Уральский медицинский журнал. 2022;21(5):58–66. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-58-66>.
8. Nguyen L.S., Dolladille C., Drici M.D. et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Hydroxychloroquine and Azithromycin: An Analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. Circulation. 2020;142(3):303–305. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048238>.
9. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.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. <http://doi.org/10.1001/jama.285.13.1711>.
10. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med. 2005;352(1):20–28. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa042378>.
11. Murad O., Palmer J., Sowers J., McFarlane S.I. Statins and CVD prevention in the diabetic population: implications of the CARDS trial. Curr Diab Rep. 2005;5(3):191–193. <http://doi.org/10.1007/s11892-005-0008-1>.
12. Sever P.S., Poulter N.R., Dahlöf B., Wedel H. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). Am J Cardiol. 2005;96(5A):39F–44F. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.06.025>.
13. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352(14):1425–1435. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa050461>.
14. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA. 2005;294(19):2437–2445. <http://doi.org/10.1001/jama.294.19.2437>.
15. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. 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. <http://doi.org/10.1001/jama.291.9.1071>.
16. Yuan S. Statins may decrease the fatality rate of middle east respiratory syndrome infection. mBio. 2015;6(4):e01120. <http://doi.org/10.1128/mBio.01120-15>.
17. Koushki K., Shahbaz S.K., Mashayekhi K. Anti-inflammatory action of statins in cardiovascular disease: the role of inflammasome and toll-like receptor pathways. Clin Rev Allergy Immunol. 2020;6(10):175–199. <http://doi.org/10.1007/s12016-020-08791-9>.
18. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417–1418. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
19. Nägele M.P., Haubner B., Tanner F.C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. Atherosclerosis. 2020;314:58–62. <http://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014>.
20. Reriani M.K., Dunlay S.M., Gupta B. et al. Effects of statins on coronary and peripheral endothelial function in humans: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011;18(5):704–716. <http://doi.org/10.1177/1741826711398430>.
21. Margaritis M., Channon K.M., Antoniades C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering. Antioxid Redox Signal. 2014;20(8):1198–1215. <http://doi.org/10.1089/ars.2013.5430>.
22. Penny W.F., Ben-Yehuda O., Kuroe K. et al. Improvement of coronary artery endothelial dysfunction with lipid-lowering therapy: heterogeneity of segmental response and correlation with plasma-oxidized low density lipoprotein. J Am Coll Cardiol. 2001;37(3):766–774. [http://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)01180-3](http://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)01180-3).
23. Rodrigues-Diez R.R., Tejera-Muñoz A., Marquez-Exposito L. Statins: could an old friend help in the fight against COVID-19? Br J Pharmacol. 2020;177(21):4873–4886. <http://doi.org/10.1111/bph.15166>.
24. Fernández-Oliva A., Ortega-González P., Risco C. Targeting host lipid flows: Exploring new antiviral and antibiotic strategies. Cell Microbiol. 2019;21(3):e12996. <http://doi.org/10.1111/cmi.12996>.
25. Sasidhar M.V., Chevoor S.K., Eickelberg O. Downregulation of monocytic differentiation via modulation of CD147 by 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. PLoS One. 2017;12(12):e0189701. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0189701>.
26. Daniels L.B., Sitapati A.M., Zhang 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. <http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.012>.
27. Rossi R., Talarico M., Coppi F., Boriani G. Protective role of statins in COVID 19 patients: importance of pharmacokinetic characteristics rather than intensity of action. Intern Emerg Med. 2020;15(8):1573–1576. <http://doi.org/10.1007/s11739-020-02504-y>.

Сведения об авторах:

Е. С. Клячина – ассистент кафедры;
 О. Г. Смоленская – доктор медицинских наук, профессор;
 А. Г. Макарович – кандидат медицинских наук;
 С. С. Веденская – кандидат медицинских наук.

Information about the authors

E. S. Klyachina – Department assistant;
 O. G. Smolenskaya – Doctor of Science (Medicine), Professor;
 A. G. Makarochkin – Ph.D. in medicine;
 S. S. Vedenskaya – Ph.D. in medicine.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Ethics approval. The study is approved by the local ethics committee.

Информированное согласие подписали все участники исследования.

Informed consent was signed by all study participants.

Статья поступила в редакцию 30.05.2022; одобрена после рецензирования 22.08.2022; принята к публикации 08.11.2022.

The article was submitted 30.05.2022; approved after reviewing 22.08.2022; accepted for publication 08.11.2022.