



Статины во время пандемии COVID-19: новое прочтение легендарной саги

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0001

© В. Э. Олейников, И. В. Авдеева, Н. В. Бурко, Л. И. Салямова, Кр. Н. Макарова
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», кафедра «Терапия», г. Пенза

Для цитирования: Олейников Валентин Элиевич, Авдеева Ирина Владимировна, Бурко Надежда Валерьевна, Макарова Кристина Николаевна. Статины во время пандемии COVID-19: новое прочтение легендарной саги. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;3(44):5-13. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.03.0001

Абстракт

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COroNaVirus Disease-2019 (COVID-19), которая оказала беспрецедентное влияние как на системы здравоохранения во всем мире, так и на здоровье и жизни миллионов людей, обоснован интерес к статинам, учитывая их плеiotропию, в частности противовоспалительное действие, и широкое использование в популяции. Подробно изложены биохимические механизмы влияния статинов на воспаление, приведены результаты международных клинических исследований (MIRACLE, PROVE IT-TIMI, REVERSAL, PRINCE, JUPITER). Проанализированы данные об использовании статинов в качестве сопутствующей терапии при сепсисе и пневмониях. Указаны положительные эффекты препаратов при COVID-19 (влияние на воспаление, в том числе «цитокиновый шторм», дисфункцию эндотелия, нестабильность атеросклеротической бляшки, гипоксию/ишемию миокарда, оксидативный стресс, тромбообразование), в частности при постковидном синдроме.

Ключевые слова: COVID-19, статины, плеiotропность, воспаление, дисфункция эндотелия.

Statins during the COVID-19 pandemic: a new reading of the legendary saga

V. E. Oleynikov, I. V. Avdeeva, N. V. Burko, L. I. Salyamova, Kr. N. Makarova
"Penza State University", Department "Therapy", Penza, Russia

Abstract

In the context of the novel coronavirus infection COroNaVirus Disease-2019 (COVID-19) pandemic which has had an unprecedented impact on both health systems around the world and the health and lives of millions of people, interest in statins is justified, given their pleiotropy, in particular, anti-inflammatory effect, and widespread use in the population. The biochemical mechanisms of the statins effect on inflammation are described in detail, the results of international clinical trials (MIRACLE, PROVE IT-TIMI, REVERSAL, PRINCE, JUPITER) are presented. The data on the use of statins as concomitant therapy for sepsis and pneumonia were analyzed. The positive effects of these drugs in COVID-19 are indicated (influence on inflammation, in particular, "cytokine storm", endothelial dysfunction, atherosclerotic plaque instability, myocardial hypoxia / ischemia, oxidative stress, thrombus formation).

Keywords: COVID-19, statins, pleiotropy, inflammation, endothelial dysfunction.

Статины, ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим-А-редуктазы, давно и прочно заняли свое место в клинической практике, поскольку одним из ведущих звеньев патогенеза кардиоваскулярной патологии является атеросклеротическое поражение артериальной стенки.

Медикаментозная коррекция нарушений обмена холестерина относится к важным принципам как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий [1]. Однако блестящими гиполипидемическими свойствами данной группы препаратов их несомненная польза

не ограничивается, многочисленны и плеiotропные эффекты, которые продолжают изучаться по настоящее время. Учитывая плеiotропию, в частности противовоспалительное действие и широкое использование статинов в популяции, обоснован интерес к ним в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая оказала беспрецедентное влияние как на системы здравоохранения во всем мире, так и на здоровье и жизни миллионов людей [2].

Целью настоящего обзора является освещение плеiotропных эффектов статинов, которые могут повлиять на течение заболевания и прогноз при инфицировании новым штаммом коронавируса severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2).

Влияние статинов на воспаление

Связь атеросклероза и воспаления была описана еще в XIX в. Р. Вирховым. В настоящее время выявлены присутствие макрофагов и Т-лимфоцитов в атероме, выработка воспалительных цитокинов, которые изменяют функцию эндотелия, вызывают пролиферацию гладкомышечных сосудистых клеток, дегградацию коллагена и тромбоз [3]. Ранняя фаза атерогенеза – это адгезия моноцитов к эндотелию и их проникновение в субэндотелиальные пространства. Уменьшение эластичности артериальной стенки вызывает снижение кровоснабжения сердца и других органов, таких как мозг, почки. Такой асептический вариант воспаления встречается практически при любом раздражении и/или поражении тканей. В данном контексте несомненны положительные эффекты статинов, проявляющиеся в снижении высвобождения С-реактивного белка (СРБ), хемокинов, цитокинов и молекул адгезии, а также в модуляции активности Т-клеток [4]. Кроме того, статины ингибируют трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов из-за снижения экспрессии молекул адгезии, таких как молекулы клеточной адгезии, антиген-1, ассоциированный с функцией лимфоцитов, и хемотаксический белок-1 моноцитов. Статины также предотвращают воспаление, ингибируя высвобождение хемокинов и хемокиновых рецепторов Th1-типа на Т-клетках [5]. Модели *in vitro* показали, что данные препараты ингибируют такие молекулы, как транскрипционный фактор «nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells» (NF- κ B), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин-1b (ИЛ-1b), которые участвуют в воспалительной реакции [6].

Статины могут снижать уровень СРБ с помощью ряда механизмов. Один путь – это уменьшение активности воспаления в атеросклеротических бляшках и их стабилизация [7]. Реализация гиполлипидемического эффекта статинов уменьшает количество окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и, следовательно, высвобождение медиаторов воспаления, таких как ИЛ-1 и -6.

Другие независимые эффекты – уменьшение количества CD68⁺ и CD3⁺ или снижение активности металлопротеиназ – также способствуют стабилизации бляшек и дальнейшему снижению уровня медиаторов в продукции СРБ.

Другой путь реализуется при ингибировании образования мевалоната [8], который является предшественником образования изопrenoидных интермедиатов, ответственных за посттрансляционную модификацию белков. Статины ингибируют изопренилирование белков, что приводит к вмешательству в группу внутриклеточных сигнальных путей, включающих белки Rho, Rac и Ras, связывающие гуанозинтрифосфат. Активация Rac-1 вызывает фосфорилирование сигнального белка и активатора транскрипции signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) по остатку серина, а затем экспрессию гена СРБ. Следовательно, подавляя активность Rac-1 в гепатоцитах, статины уменьшают экспрессию СРБ.

Еще один медиатор, связанный с противовоспалительным действием статинов, – аполипопротеин А-I (апоА-I) [9]. На примере питавастатина показано влияние на изменение уровня апоА-I в сыворотке и снижение содержания СРБ. Показано увеличение апоВ и соотношения апоВ/апоА-I при возрастании уровня высокочувствительного СРБ (вЧСРБ), а также уменьшение уровней апоА-I и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) при нарастании вЧСРБ.

Многие ставшие уже хрестоматийными международные трайлы доказали несомненный противовоспалительный эффект статинов, который в первую очередь оценивали по динамике СРБ. Еще в исследовании MIRACLE более 20 лет назад выявлено, что блокада растворимого белка sCD40L ассоциировалась с уменьшением частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а также продемонстрировано снижение экспрессии ИЛ и уровня СРБ [10]. При этом на фоне высокодозовой терапии аторвастатином происходило уменьшение СРБ на 34% и сывороточного амилоида А на 13%, коррелировавшее с сокращением повторных ишемических событий – преимущественно рецидивов симптоматической ишемии, требующей новой госпитализации.

Похожие результаты выявлены по итогам PROVE IT-TIMI: достижение значений вЧСРБ менее 1–2 мг/л и ЛПНП менее 1,8 ммоль/л у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) было связано со снижением риска ССО, при этом аторвастатин оказался более эффективен, чем правастатин [11]. В REVERSAL снижение уровней СРБ и ЛПНП на фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут коррелировало с замедленным прогрессированием коронарного атеросклероза по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования [12].

Исследование PRINCE также продемонстрировало убедительный противовоспалительный эффект статинов [13]. Лечение правастатином (40 мг/сут) в течение 24 недель значительно снижало уровень



СРБ в сыворотке у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и без таковых, независимо от изменений уровня холестерина ЛПНП. Хотя исследование PRINCE не предполагало оценку конечных клинических исходов, оно подтвердило противовоспалительное действие правастатина в условиях первичной и вторичной профилактики.

Несомненным успехом в изучении статинов как контрагентов воспаления оказалось исследование JUPITER. Оно стало первым испытанием, специально разработанным для выяснения того, может ли влияние на воспалительную активность отразиться на клинических исходах у здоровых субъектов с нормолипидемией и повышенным уровнем СРБ [14]. В общей сложности 17 802 практически здоровых пациента (мужчины и женщины) с низким уровнем холестерина ЛПНП (< 130 мг/дл) и повышенным уровнем СРБ ($> 2,0$ мг/л) были рандомизированы в группу розувастатина (20 мг/сут) или плацебо. Исследование было прекращено преждевременно по этическим соображениям после среднего периода наблюдения 1,9 года из-за результатов промежуточного анализа, продемонстрировавшего значительные клинические преимущества в группе розувастатина. Розувастатин снизил уровень ЛПНП на 50%, а вЧСРБ – на 37% и обеспечил снижение риска на 0,56 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,46–0,69; $P < 0,00001$) для комбинированной первичной конечной точки. Исследование показало, что даже у пациентов с низким или средним риском по Фрамингемской шкале без гиперхолестеринемии подавление фонового воспаления статинами предотвращает развитие ССЗ и улучшает клинический исход. Хотя JUPITER подвергся критике за отсутствие лиц с низким уровнем СРБ и короткий период наблюдения, его результаты чрезвычайно важны, поскольку они убедительно доказывают – подавление воспаления статинами должно рассматриваться как дополнительная цель лечения для профилактики ССЗ в сочетании с другими традиционными факторами риска [15].

Учитывая все вышеизложенное, рядом авторов были предприняты попытки оценить влияние приема статинов на развитие сепсиса и вызванную им летальность [16, 17]. Планирование подобных работ представляется довольно логичным в контексте действия препаратов на несколько важных этапов развития сепсиса: выработка провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, -8 и ФНО- α), модуляция функций лейкоцитов и моноцитов, снижение окислительного стресса, а также улучшение функции эндотелия. Опубликованы данные об антимикробном эффекте статинов на метициллин-чувствительный золотистый стафилококк и метициллин-резистентный золотистый стафилококк [18]. Несмотря на существенные недостатки большинства подобных проектов, которые носили ретроспективный или наблюдательный характер, исследование ASEPSIS, являвшееся рандомизированным двойным слепым

плацебо-контролируемым, показало, что назначение аторвастатина 40 мг/сут пациентам с сепсисом может предупредить его прогрессирование [19].

Не менее интересны данные, полученные у больных пневмонией в ряде ретроспективных исследований. Так, на примере 7223 пациентов в Северной Дании, впервые госпитализированных по поводу пневмонии (64 523 случая контроля), продемонстрировано, что текущее использование статинов было связано как с уменьшением риска госпитализации по поводу пневмонии, так и со снижением 30-дневной смертности – на 27% (скорректированное отношение рисков 0,73, 95% ДИ 0,67–0,79) [20]. Похожие результаты получены в популяционном исследовании, проведенном в Великобритании [21]. На основе информации из медицинской базы данных QResearch database (88 126 человек принимавших и 362 254 не принимавших статины) выявлено, что у получавших статины в течение года до постановки диагноза риск развития пневмонии после поправки на все влияющие факторы был на 22% ниже, чем у тех, кто их не принимал (скорректированное отношение рисков 0,78; 95% ДИ 0,74–0,83).

Уже упоминавшееся исследование JUPITER также обозначило потенциальную пользу розувастатина в снижении частоты возникновения пневмоний. Развитие пневмоний оценивалось на основании отчетов исследователей о нежелательных явлениях. Пневмония была зарегистрирована как нежелательное явление у 214 участников в группе розувастатина и 257 в группе плацебо (отношение рисков 0,83, 95% ДИ 0,69–1,00). Предшествующая сердечно-сосудистым событиям пневмония возникла у 203 участников, получавших розувастатин, и 250 участников, получавших плацебо (отношение рисков 0,81; 95% ДИ 0,67–0,97). Включение рецидивов пневмонии не повлияло на результаты (отношение рисков 0,81, 95% ДИ 0,67–0,98), равно как и поправки на возраст, пол, курение, метаболический синдром, уровни липидов и СРБ [22].

Статины и COVID-19

Учитывая вышеизложенное, влияние статинов на прогноз у больных SARS-CoV-2 не могло не оказаться в центре внимания. Многими авторами была описана вовлеченность эндотелия в патогенез коронавирусной инфекции: целостность сосудистого эндотелия, вероятно, нарушается из-за системного гипервоспаления и высвобождения цитокинов (особенно в условиях «цитокинового шторма»), с формированием эндотелиальной дисфункции, эндотелиита, последующей гиперкоагуляции, в результате чего нарушается кровоток и формируются микро- и макротромбозы [23, 24]. У пациентов с уже имеющейся ишемической болезнью сердца (ИБС) или без таковой реализация подобного сценария может, в частности, привести к развитию различных вариантов ОКС.

Так, воздействие SARS-CoV-2 и запущенный им каскад воспалительных реакций способны вызвать нестабильность имеющейся атеросклеротической бляшки. Подобная дестабилизация особо актуальна на фоне развивающейся гипоксии, внутриклеточного ацидоза, усиления анаэробных процессов, эндотелиального повреждения (в том числе в коронарных артериях), оксидативного стресса и гиперкоагуляции с реализацией классического сценария инфаркта миокарда (ИМ) 1-го типа в результате атеротромбоза [25, 26]. Кроме того, уровень циркулирующего ИЛ-6, вероятного биомаркера высокой летальности при COVID-19, – также один из ключевых воспалительных факторов атеросклеротического процесса [27]. Однако следует заметить, что в большинстве случаев ОКС при COVID-19 не связан со значимой обструкцией коронарного русла, т.е. чаще развивается ИМ 2-го типа. Так, в ряде работ показана смертность от острого ИМ, обуславливающая до 40% общей смертности при SARS-CoV-2, а острое повреждение миокарда, интерпретированное как ИМ 2-го типа, установлен у 7–30% инфицированных [28].

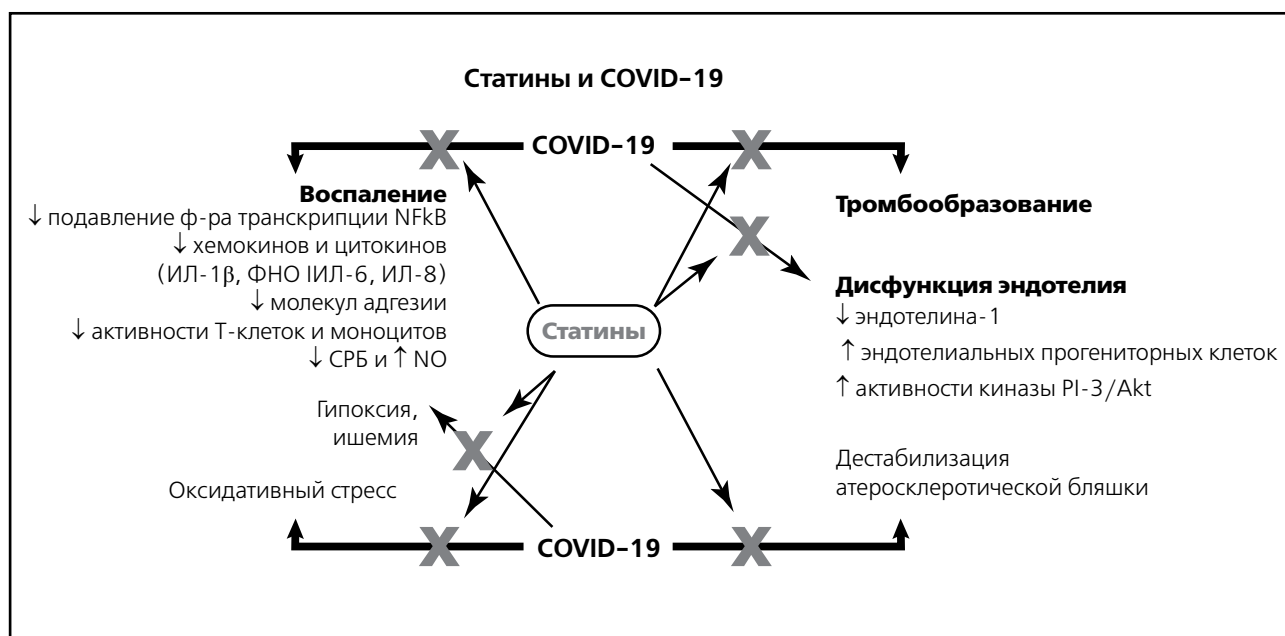
ИМ 2-го типа возможен из-за дисбаланса между потребностями миокарда в кислороде и его доставкой, нарушений гемодинамики, метаболического стресса, которые свойственны любой тяжелой интоксикации (гипо- или гипертония, тахикардия). На этом фоне провоцируется чрезмерная активация симпатoadренальной системы со стресс-индуцированным выбросом катехоламинов, которые ведут к вазоспазму, гипоперфузии/ишемии миокарда, а также жизнеугрожающим аритмиям [29]. В контексте развивающейся у больных COVID-19 гиперкоагуляции пациенты, ранее перенесшие оперативные вмешательства на коронарных артериях, также попадают в группу риска

развития тромбоза стентов и шунтов (ИМ типа 4б или 5) [25, 26].

В соответствии со всеми действующими клиническими рекомендациями, назначение статинов необходимо при различных вариантах ОКС. Однако даже при отсутствии столь драматического сценария COVID-19 при инфицировании SARS-CoV-2 немаловажна реализация еще одного плеiotропного эффекта статинов по уменьшению степени выраженности эндотелиальной дисфункции. Известно, что в результате взаимосвязанных реакций, в частности активации протеинкиназы непосредственно в клетках эндотелия, фосфорилирования эндотелиальной синтазы оксида азота (NO), его продукция возрастает на фоне терапии статинами. Немалую роль играет и влияние статинов на оксидативный стресс: NO и радикал кислорода химически нейтрализуют друг друга, а возрастание локальной концентрации радикала уменьшает количество биологически активного NO, чему потенциально могут препятствовать статины [30].

Противовоспалительные свойства статинов, подробно описанные ранее, при инфицировании SARS-CoV-2, развивающемся эндотелиите и «цитокиновом шторме» также приобретают важное значение (рис. 1). Для многих ССЗ характерны высокие уровни маркеров системного воспаления – ИЛ и ФНО- α , которые являются предикторами прогрессирования заболевания и смерти. Угнетение высвобождения NO и гиперпродукция СРБ ведут к повышенной адгезии ряда молекул, облегченной миграции лейкоцитов сквозь эндотелий и инфильтрации сосудов нейтрофилами/макрофагами. Подобная чрезмерная выработка ФНО, ИЛ-6 и -1 β является краеугольным камнем тяжелых пневмоний и «цитокинового шторма» при COVID-19, причем повышенный уровень ИЛ-6 при госпитализации

Рисунок 1. Статины при SARS-CoV-2





рассматривается как сильный предиктор внутрибольничной смертности [31]. На примере клеточных культур (модель цитокин-опосредованного взаимодействия гладкомышечных клеток сосудов человека и мононуклеарных клеток) показано уменьшение продукции ИЛ-6 на 53, 50, 64 и 60% при использовании симвастина, аторвастатина, флувастатина и правастатина соответственно при отсутствии снижения концентрации его циркулирующего пула [32].

Не стоит забывать, что цитокины – производные липидов, а липиды, в свою очередь, – важные элементы клеточных мембран, которые помогают интернализировать вирус и облегчают дальнейшую репликацию и транскрипцию. Задолго до пандемии участие холестерина в проникновении вируса в клетку было изучено для нескольких типов коронавирусов, включая SARS-CoV [33]. Судя по опубликованным данным, высокий уровень холестерина в тканях способствует эндоцитозу SARS-CoV-2 в клетке-хозяине [34].

Исследования *in silico*, проведенные во время пандемии, продемонстрировали, что статины обладают энергией связывания с основной протеазой коронавируса – ключевым ферментом SARs-CoV-2, даже большей, чем у ингибиторов протеазы или полимеразы [35]. Таким образом, не исключено, что использование статинов может снизить степень вирусной репликации, предотвращая изменения липидной мембраны клеток-хозяев, вызванные COVID-19.

Еще один потенциально перспективный путь терапевтического влияния с помощью статинов – холестерин-25-гидроксилаза (CH25H), которая индуцируется инфекцией SARS-CoV-2 *in vitro* у инфицированных пациентов (через интерферон-стимулированные гены). CH25H превращает холестерин в 25-гидрохолестерин (25HC), а 25HC проявляет широкую антикоронавирусную активность, блокируя слияние мембран. Кроме того, 25HC подавляет как инфекцию SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках легких, так и проникновение вируса в органоиды легких. Механически 25HC ингибирует слияние вирусных мембран, активируя ацил-коэнзим-А-холестерин-ацилтрансферазу, что приводит к истощению доступного холестерина из плазматической мембраны, а в итоге может способствовать подавлению слияния вируса и клетки [36].

Многочисленные публикации, появившиеся во время пандемии, приводят данные о лучших исходах у пациентов, которые до инфицирования принимали статины по кардиологическим показаниям. По итогам ретроспективного исследования почти 14 000 пациентов, госпитализированных в 21 больницу провинции Хубэй (Китай), 1219 получали статины (аторвастатин – 83,2%). У лиц, принимавших их ранее, были ниже риск смерти и частота развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), реже требовались механическая вентиляция легких и перевод в отделения

реанимации и интенсивной терапии [34]. По данным других авторов, применение статинов до госпитализации было ассоциировано с уменьшением риска развития тяжелой формы COVID-19 на 50% в сравнении с теми, кто эти препараты не принимал, а впоследствии наблюдалось более быстрое восстановление [37]. Подобные данные созвучны ранее проводившимся исследованиям. Так, на примере 1055 пациентов с вирусной пневмонией были продемонстрированы более низкие показатели смертности и частоты интубации при применении статинов в течение всего периода пребывания в стационаре (отношение рисков 0,26; 95% ДИ 0,08–0,81) [38]. Еще один метаанализ показал, что использование данных препаратов было связано с более низкой смертностью после пневмонии (отношение рисков 0,62, 95% ДИ 0,54–0,71) [39].

Не менее интересную информацию предоставил еще один ретроспективный анализ данных 10 541 пациента, которые были госпитализированы с COVID-19 до сентября 2020 года в 104 больницах США, включенных в Реестр ССЗ Американской кардиологической ассоциации, дабы оценить связь между применением статинов и исходами. Перед госпитализацией 42% пациентов ($n = 4449$) использовали статины (7% только статины, 35% статины + антигипертензивные препараты). Смерть (или выписка в хоспис) наступила у 2212 человек (21%). При этом амбулаторное использование статинов как в виде монотерапии, так и в сочетании с антигипертензивными препаратами было связано со снижением риска смерти (скорректированное отношение рисков 0,59, 95% ДИ 0,50–0,69), с учетом поправок на демографические характеристики, страховой статус, местонахождение больницы и сопутствующие препараты по логистической регрессии [40].

Вместе с тем в отдельных публикациях не продемонстрировано выраженных положительных эффектов вследствие применения статинов в остром периоде заболевания [41]. Французские авторы провели общенациональное обсервационное исследование, целью которого было описание фенотипических характеристик и прогноза пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и COVID-19, поскольку указанные лица представляют собой группу высокого риска как по ССЗ, так и по тяжелому поражению SARS-CoV-2. Анализировались данные госпитализированных в 68 французских больниц в период с 10 марта по 10 апреля 2020 года. Составной первичный результат включал интубацию трахеи и/или смерть в течение 7 и 28 дней после госпитализации. Связь между использованием статинов и исходами оценивалась с помощью логистического регрессионного анализа. Из 2449 пациентов с СД2 (881 женщина, 1568 мужчин; возраст $70,9 \pm 12,5$ года), подходящих для анализа, 1192 (49%) принимали статины до госпитализации. В нескорректированном анализе у лиц, использовавших статины, частота первичных исходов была ана-

логична таковой у тех, кто их не принимал, в течение 7 (29,8% vs 27,0% соответственно; $P = 0,1338$) и 28 дней (36,2% vs 33,8% соответственно; $P = 0,2191$). Однако показатели смертности были значительно выше у лиц, ранее принимавших статины, в течение 7 (12,8% vs 9,8% соответственно; $P = 0,02$) и 28 дней (23,9% vs 18,2% соответственно; $P < 0,001$). После применения логистического регрессионного анализа значимые ассоциации наблюдались с использованием статинов и первичным исходом в течение 7 дней (отношение рисков 1,38; 95% ДИ 1,04–1,83) и со смертью в пределах 7 (отношение рисков 1,74; 95% ДИ 1,13–2,65) и 28 дней (отношение рисков 1,46; 95% ДИ 1,08–1,95). Представленные данные, безусловно, требуют пристального внимания и, вероятно, контролируемого рандомизированного исследования с включением большего количества пациентов.

Отдельного внимания заслуживает использование статинов у пациентов с постковидным синдромом. По различным оценкам, фиброз легких после COVID-19 может поражать от 10–30% госпитализированных больных [42]. Фибропролиферация, которая возникает у некоторых пациентов после ОРДС, является результатом глубокого повреждения тканей. Количество фиброзной ткани, оцененное с помощью компьютерной томографии, коррелирует с качеством жизни и респираторными функциями пациентов после выздоровления. Статины, в свою очередь, могут оказывать положительное влияние на различные факторы, способствующие развитию фиброзных изменений, улучшая функцию эндотелия, снижая экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, уменьшая выработку ИЛ-6 и ФНО- α . Так, установлено, что симвастатин улучшал 28-дневную выживаемость у пациентов с ОРДС [43]. Также считается, что симвастатин подавляет эпителиально-мезенхимальный переход, ослабляя сигналы трансформирующего фактора роста β , которые, как известно, связаны с постинфекционным фиброзом легких, вызывают ремоделирование и накопление соединительной ткани среди фибробластов и эпителиальных клеток. Кроме того, было обнаружено, что он вызывает апоптоз фибробластов. Правастатин оказывает положительное влияние на модель вызванного блеомицином повреждения легких и фиброза, влияя на другие факторы, способствующие ремоделированию, включая фактор роста соединительной ткани, RhoA и циклин D1 [44]. Опубликован ряд пилотных исследований, подтверждающих положительный эффект статинов при идиопатическом фиброзе легких, проявляющийся в более низкой смертности и меньшем риске госпитализации, чем у тех, кто не принимал данные препараты [45].

Воодушевленные ретроспективными данными, иранские ученые провели проспективное двойное слепое рандомизированное исследование INSPIRATION-S по оценке использования аторвастатина в дозе 20 мг/сут. В испытании

приняли участие 605 пациентов с подтвержденным COVID-19, ранее не получавших статины. Исследователи обнаружили, что терапия статинами не была связана со значительным снижением первичной конечной точки – сочетание венозного или артериального тромбоза, применение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) или смерти в течение 30 дней (отношение рисков 0,84, 95% ДИ 0,58–1,21; $p = 0,35$). Однако в группе статинов по сравнению с группой плацебо произошло меньше событий (95 vs 108) [46]. В настоящее время проводятся еще три рандомизированных исследования, результаты которых позволят больше узнать о влиянии статинов на клинические исходы у пациентов с COVID-19.

Несмотря на подобные теоретические выкладки, назначение статинов при COVID-19 без прямых показаний является необоснованным. Позиция профессиональных сообществ по этому поводу однозначна: лечение рекомендуется продолжать, если препараты были назначены ранее, или назначать вновь с учетом стандартных показаний и противопоказаний, учитывая лекарственные взаимодействия [47]. Особое внимание следует уделять выбору конкретного препарата при одновременном использовании противовирусной терапии. При использовании комбинации лопинавир + ритонавир в качестве стартовой рекомендована наименьшая возможная доза розувастатина или аторвастатина с последующей титрацией, также не противопоказано назначение питавастатина или правастатина. Применение же симвастатина и ловастатина противопоказано из-за зависимости их метаболизма от изофермента CYP3A: лопинавир преимущественно подвергается окислительному метаболизму с участием системы цитохрома P450 гепатоцитов в основном под воздействием указанного изофермента, а ритонавир – мощный ингибитор CYP3A, который ингибирует метаболизм лопинавира, обеспечивая увеличение его концентрации в плазме крови [48].

Таким образом, необходимо дальнейшее структурированное и системное изучение статинов, обладающих описанными ранее достоинствами, для получения большей доказательной базы их использования в условиях пандемии. Итоги крупных рандомизированных трайлов могли бы определить роль данных препаратов в лечении пациентов с COVID-19 и постковидным синдромом.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The author declares no conflicts of interest.



Список литературы

1. Russian Society of Cardiology, Russian Association of Cardio-vascular Surgeons. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103. (Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103).
2. Sergienko IV, Rezinkina PK. New coronavirus infection COVID-19 and cardiovascular diseases. *Therapy features. Journal of atherosclerosis and dyslipidaemias*. 2021;2(43):5-23. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0003. Russian. (Сергиенко ИВ, Резинкина ПК. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Особенности терапии. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;2(43):5-23. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0001).
3. Husain K, Hernandez W, Ansari RA, Ferder L. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World J. Biol. Chem*. 2015;6(3):209-17.
4. Corsonello A, Garasto S, Abbatecola AM, Rose G, Passarino G, Mazzei B, Pranno L, Guffanti EE, Bustacchini S, Lattanzio F. Targeting inflammation to slow or delay functional decline: where are we? *Biogerontology*. 2010;11(5):603-14.
5. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Farmaki P, Troupis T. The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature. *Curr Cardiol Rev*. 2017;13(3):209-16.
6. Kburana S, Gupta S, Bhalla H, Nandwani S, Gupta V. Comparison of anti-inflammatory effect of atorvastatin with rosuvastatin in patients of acute coronary syndrome. *J. Pharmacol. Pharmacother*. 2015;6(3):130-5.
7. Arıvalo-Lorido JC. Clinical relevance for lowering C-reactive protein with statins. *Annals of Medicine*. 2016;48(7):516-24. doi: 10.1080/07853890.2016.1197413.
8. Schonbeck U, Libby P. Inflammation, immunity and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as anti-inflammatory agents? *Circulation*. 2004;109:1118-26.
9. Tani S, Takahashi A, Nagao K, Hirayama A. Contribution of apolipoprotein A-I to the reduction in high-sensitivity C-reactive protein levels by different statins: comparative study of pitavastatin and atorvastatin. *Heart Vessels*. 2015;30:762-70.
10. Schwartz G, Olsson A, Ezekowitz M, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiber A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: The MIRACL Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
11. Giraldez RR, Giugliano RP, Mohanavelu S, Murphy SA, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Baseline low-density lipoprotein cholesterol is an important predictor of the benefit of intensive lipid-lowering therapy: a PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) analysis. *J Am Coll Cardiology*. 2008;52:914-20.
12. Schoenbagen P, Tuzcu ME, Apperson-Hansen C, Wang C, Wolski K, Lin S, Sipahi I, Nicholls SJ, Magyar WA, Loyd A, Churchill T, Crowe T, Nissen SE. Determinants of Arterial Wall Remodeling During Lipid-Lowering Therapy. *Serial Intravascular Ultrasound Observations From the Reversal of Atherosclerosis With Aggressive Lipid Lowering Therapy (REVERSAL) Trial*. *Circulation*. 2006;113:2826-34.
13. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001;286(1):64-70. doi: 10.1001/jama.286.1.64.
14. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AL, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646.
15. Morrissey RP, Diamond GA, Kaul S. The JUPITER trial: myth or reality? *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(5):413-21. doi: 10.1007/s11883-011-0197-9.
16. Mermis JD, Simpson SQ. Statin Effect on Sepsis Mortality Can We Close the Book? *Chest*. 2018;153(4):769-70.
17. Rachoïn JS, Cerceo E, Dellinger RP. A new role for statins in sepsis. *Critical Care*. 2013;17:105.
18. Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(2):362-4.
19. Patel JM, Snaith C, Thickett DR, Linhartova L, Melody T, Hawkey P, Barnett AH, Jones A, Hong T, Cooke MW, Perkins GD, Gao F. Randomized double-blind placebo-controlled trial of 40 mg/day of atorvastatin in reducing the severity of sepsis in ward patients (ASEPSIS Trial). *Crit Care*. 2012;16(6):231. doi: 10.1186/cc11895.
20. Nielsen AG, Nielsen RB, Riis AH, Johnsen SP, Suursen HT, Thomsen RW. The impact of statin use on pneumonia risk and outcome: a combined population-based casecontrol and cohort study. *Crit Care*. 2012;16:R122. doi: 10.1186/cc11418.
21. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Risk of pneumonia in patients taking statins: population-based nested case-control study. *Br J Gen Pract*. 2011;61(592):742-8.
22. Novack V, MacFadyen J, Malhotra A, Almog Y, Glynn RJ, Ridker PM. The effect of rosuvastatin on incident pneumonia: results from the JUPITER trial. *CMAJ*. 2012;184(7):367-72.
23. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5):1417.
24. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(4):844-7.
25. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper Jr LT. Description and proposed management of the acute COVID19 cardiovascular syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903-14.

26. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA*. 2020;5(7):811–8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
27. Guzik T, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, Madhur MS, Tomaszewski M, Maffia P, D'Acquisto F, Nicklin SA, Marian AJ, Nosalski R, Murray EC, Guzik B, Berry C, Touyz RM, Kreutz R, Wang DW, Bhella D, Sagliocco O, Crea F, Thomson EC, McInnes IB. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.* 2020;116 (10):1666–87. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
28. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
29. Barbarash OL, Karetnikova VN, Kashtalap VV, Zvereva TN, Kochergina AM. New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020;9(2):17–28. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28. Russian/ (Барбараш ОЛ, Каретникова ВН, Каштапан ВВ, Зверева ТН, Кочергина АМ. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(2):17–28. doi: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28).
30. Drapkina OM, Paltkina LO, Zyatzenkova EV. Pleiotropic effects of statins. Influence on stiffness of blood vessels. *Vrach*. 2012;9:5–9. Russian/ (Драпкина ОМ, Палаткина ЛО, Зятенкова ЕВ. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов. Врач. 2012;9:5–9).
31. Grifoni E, Valoriani A, Cei F, Lamanna R, Grazia Gelli AM, Ciambotti B, Vannucchi V, Moroni F, Pelagatti L, Tarquini R, Landini G, Vanni S, Masotti L. Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(3):452–82. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.008.
32. Loppnow H, Zhang L, Buerke M, Lautenschläger M, Chen L, Frister A, Schlitt A, Luther T, Song N, Hofmann B, Rose-John S, Silber R-E, Müller-Werdan U, Werdan K. Statins potently reduce the cytokine-mediated IL-6 release in SMC/MNC cocultures. *J Cell Mol Med*. 2011;15(4):994–1004. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01036.x.
33. Yanning Lu Y, Liu DX, Tam JP. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into Vero E6 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 369(2): 344–9.
34. Chow R, Im J, Chiu N, Chiu L, Aggarwal R, Lee J, Choi Y-G, Horn Prsic E, Shin HJ. The protective association between statins use and adverse outcomes among COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal Yele*. Available at: URL: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.18.20248317v1.full-text. Accessed 25 July, 2021.
35. Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, Pirro M, Al-Rasadi K, Jamialabmadi T, Radenkovic D, Montecucco F, Sabeekkar A. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci*. 2020;16(3):490–6. doi: 10.5114/aoms.2020.94655.
36. Wang S, Li W, Hui H, Tiwari SK, Zhang Q, Croker BA, Rawlings S, Smith D, Carlin AF, Rana TM. Cholesterol 25-Hydroxylase inhibits SARS-CoV-2 and other coronaviruses by depleting membrane cholesterol. *EMBO J* (2020)39:e106057. doi.org/10.15252/embj.2020106057.
37. Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, Zou J, Bui QM, Ren J, Longhurst CA, Criqui MH, Messer K. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *The American Journal of Cardiology*. 2020;136:149–55. doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.012.
38. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018;31(4):419–423. doi:10.1080/08998280.2018.1499293.
39. Chopra V, Rogers MA, Buist M, Govindan S, Lindenauer PK, Saint S, Flanders SA. Is statin use associated with reduced mortality after pneumonia? A systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2012;125(11):1111–23. doi:10.1016/j.amjmed.2012.04.011.
40. Daniels LB, Ren J, Kumar K, Bui QM, Zhang J, Zhang X, Sawan MA, Eisen H, Longhurst CA, Messer K. Relation of prior statin and anti-hypertensive use to severity of disease among patients hospitalized with COVID-19: Findings from the American Heart Association's COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *PLoS ONE*. 16(7): e0254635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254635>
41. Cariou B, Goronflot T, Rimbert A, Boullu S, Le May C, Moulin P, Pichelin M, Potier L, Smati S, Sultan A, Tramunt B, Wargny M, Gourdy P, Hadjadj S, CORONADO investigators. Routine use of statins and increased COVID-19 related mortality in inpatients with type 2 diabetes: Results from the CORONADO study. *Diabetes Metab*. 2021;47(2):101202. doi: 10.1016/j.diabet.2020.10.001.
42. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA, Tzanakis N, Antoniou KM. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the Covid-19 era (Review). *Exp. Ther. Med*. 2020;20:2557–60.
43. Calfee CS, Delucchi KL, Sinba P, Matthay MA, Hackett J, Shankar-Hari M, McDowell C, Laffey JG, O'Kane CM, McAuley DF, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: Secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med*. 2018;6:691–8.
44. Kim JW, Rhee CK, Kim TJ, Kim YH, Lee SH, Yoon HK, Kim SC, Lee SY, Kwon SS, Kim KH, et al. Effect of pravastatin on bleomycin-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2010;37:1055–63.
45. Kreuter M, Bonella F, Maher TM, Costabel U, Spagnolo P, Weycker D, Kirchgaessler K-U, Kolb M. Effect of statins on disease-related outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2016;72:148–53.

46. Bikdeli B, Talasz AH, Rashidi F, Sharif-Kasbani B, Farrokhpour M, Bakhsbandeh H, Sezavar H, Dabbagh A, Beigmohammadi MT, Payandemehr P, Yadollahzadeh M, Riabi T, Kbalili H, Jamalkhani S, Rezaeifar P, Abedini A, Lookzadeh S, Shabmirzaei S, Tabamtan O, Matin S, Amin A, Parbizgar SE, Jimenez D, Gupta A, Madhavan MV, Parikh SA, Monreal M, Hadavand N, Hajighasemi A, Maleki M, Sadeghian S, Mobebe B, Piazza G, Kirtane AJ, Lip GYH, Krumholz HM, Goldhaber SZ, Sadeghpour P. Intermediate versus standard-dose prophylactic anticoagulation and statin therapy versus placebo in critically-ill patients with COVID-19: Rationale and design of the INSPIRATION/INSPIRATION-S studies. *Thromb Res.* 2020;196:382–94.
47. Sblyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP, Arutyunov AG, Bautin AE, Boytsov SA, Villevalde SV, Grigoreva NYu, Duplyakov DV, Zvartau NE, Kozioleva NA, Lebedev DS, Malchikova SV, Medvedeva EA, Mikhaylov EN, Moiseeva OM, Orlova YaA, Pavlova TV, Pevzner DV, Petrova MM, Rebrov AP, Sitnikova MYu, Soloveva AE, Tarlovskaya EI, Trukshina MA, Fedotov PA, Fomin IV, Khrapun AV, Chesnikova AI, Shaposhnik II, Yavelov IS, Yakovlev AN. Guidelines for diagnostics and treatment of cardiovascular disease in conditions of COVID-19 pandemic (short version). 2020:5–30. Russian. (Шляхто ЕВ, Конради АО, Арутюнов ГП, Арутюнов АГ, Баутин АЕ, Бойцов СА, Виллевальде СВ, Григорьева НЮ, Дупляков ДВ, Звартау НЭ, Козиолева НА, Лебедев ДС, Мальчикова СВ, Медведева ЕА, Михайлов ЕН, Моисеева ОМ, Орлова ЯА, Павлова ТВ, Певзнер ДВ, Петрова ММ, Ребров АП, Ситникова МЮ, Соловьева АЕ, Тарловская ЕИ, Трушкина МА, Федотов ПА, Фомин ИВ, Хрипун АВ, Чесникова АИ, Шапошник ИИ, Явелов ИС, Яковлев АН. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19 (краткая версия). 2020:5–30).
48. Kharkevitch DA. Pharmacology: textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. 760 p. Russian. (Харкевич ДА. Фармакология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 760 с.).