

Розувастатин + эзетимиб: возможности применения в эпоху новой коронавирусной инфекции

DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2021.03.0002

© М. В. Ежов, М. А. Матвеева, И. А. Алексеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Для цитирования: Ежов Марат Владиславович, Матвеева Марина Александровна, Алексеева Ирина Александровна. Розувастатин + эзетимиб: возможности применения в эпоху новой коронавирусной инфекции. Атеросклероз и дислипидемии. 2021;3(44):14–25. DOI: 10.34687/2219–8202.JAD.2021.03.0002

Абстракт

Атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) остаются ведущей причиной смерти и инвалидизации во всем мире, включая Россию. Гиперлипидемия и дислипидемия, в частности высокий уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), – основная причина развития и прогрессирования АССЗ. Гиполипидемическая терапия (ГЛТ), направленная на снижение ХС ЛНП с помощью статинов или их комбинации с другим гиполипидемическим препаратом, является основным направлением улучшения прогноза при АССЗ. В статье подчеркивается важность достижения целевого уровня (ЦУ) ХС ЛНП, согласно последним европейским и российским рекомендациям. Согласно результатам проектов EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) IV и EUROASPIRE V, частота достижения ЦУ ХС ЛНП не превышает 20–30%. По результатам исследования АЙСБЕРГ (диАгностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза) в России, частота достижения ЦУ общего холестерина не превышает 12%. Розувастатин является в настоящий момент наиболее мощным статином, монотерапия которым позволяет снизить ХС ЛНП на 41–55,5%. Розувастатин, помимо липидснижающих свойств, обладает плеiotропным противовоспалительным и антитромботическим эффектами, потенциально полезными у пациентов с тяжелой новой коронавирусной инфекцией – COroNaVirus Disease 2019 (COVID-19). Комбинированная ГЛТ с помощью розувастатина и эзетимиба представляется эффективным и безопасным способом достижения ЦУ липидов у пациентов различных категорий сердечно-сосудистого риска и с АССЗ, у пожилых, а также может быть продолжена у коморбидных пациентов с COVID-19. Начиная с 2019 года в России доступен препарат Розулип плюс – качественная и эффективная комбинация розувастатина и эзетимиба.

Ключевые слова: дислипидемия, розувастатин, эзетимиб, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), целевой уровень ХС ЛНП, новая коронавирусная инфекция, COVID-19.

Rosuvastatin + ezetimibe: possibilities of usage in a novel coronavirus infection era

M. V. Ezhov, M. A. Matveeva, I. A. Alekseeva

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is the leading cause of death and disability worldwide, including Russia. Hyperlipidemia and dyslipidemia, in particular, high low-density lipoprotein cholesterol

(LDL-C), are the main reasons of developing and progression of ASCVD. Lipid-lowering therapy (LLT) through management of high LDL-C with statins or their combination with other hypolipidemic agent is the main direction of improving of prognosis from ASCVD. The article deals with significance of target LDL-C in accordance with the latest recommendations as the main aim for LLT. According to EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) IV and EUROASPIRE V projects, when using lipid-lowering medications, the frequency of reaching of target LDL-C level does not exceed 20–30%. Due to ICEBERG (primary hypercholesterolemia at the outpatient level and the frequency of prescribing statins with the achievement of the target level of total cholesterol) study, the frequency of reaching of target total cholesterol level in Russia does not exceed 12%. Rosuvastatin is the most potent statin, monotherapy with which allows to reduce LDL-C level by 41 – 55.5%. Rosuvastatin, in addition to its powerful lipid-lowering effect, has pleiotropic anti-inflammatory and antithrombotic effects that may be useful in patients with severe COVID-19. Combined LLT with one of the most potent statins rosuvastatin and ezetimibe seems to be an effective and safe strategy for achieving target lipid level in different populations of patients, can be successfully used in patients with different ASCVD, in elderly patients, and can be continued and helpful in comorbid patients with COVID-19. Since 2019, Rosulip Plus is available in Russia – a quantitative and proven combination of rosuvastatin and ezetimibe.

Keywords: dyslipidemia, rosuvastatin, ezetimibe, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), target LDL-C level, novel coronavirus infection, COVID-19.

Введение

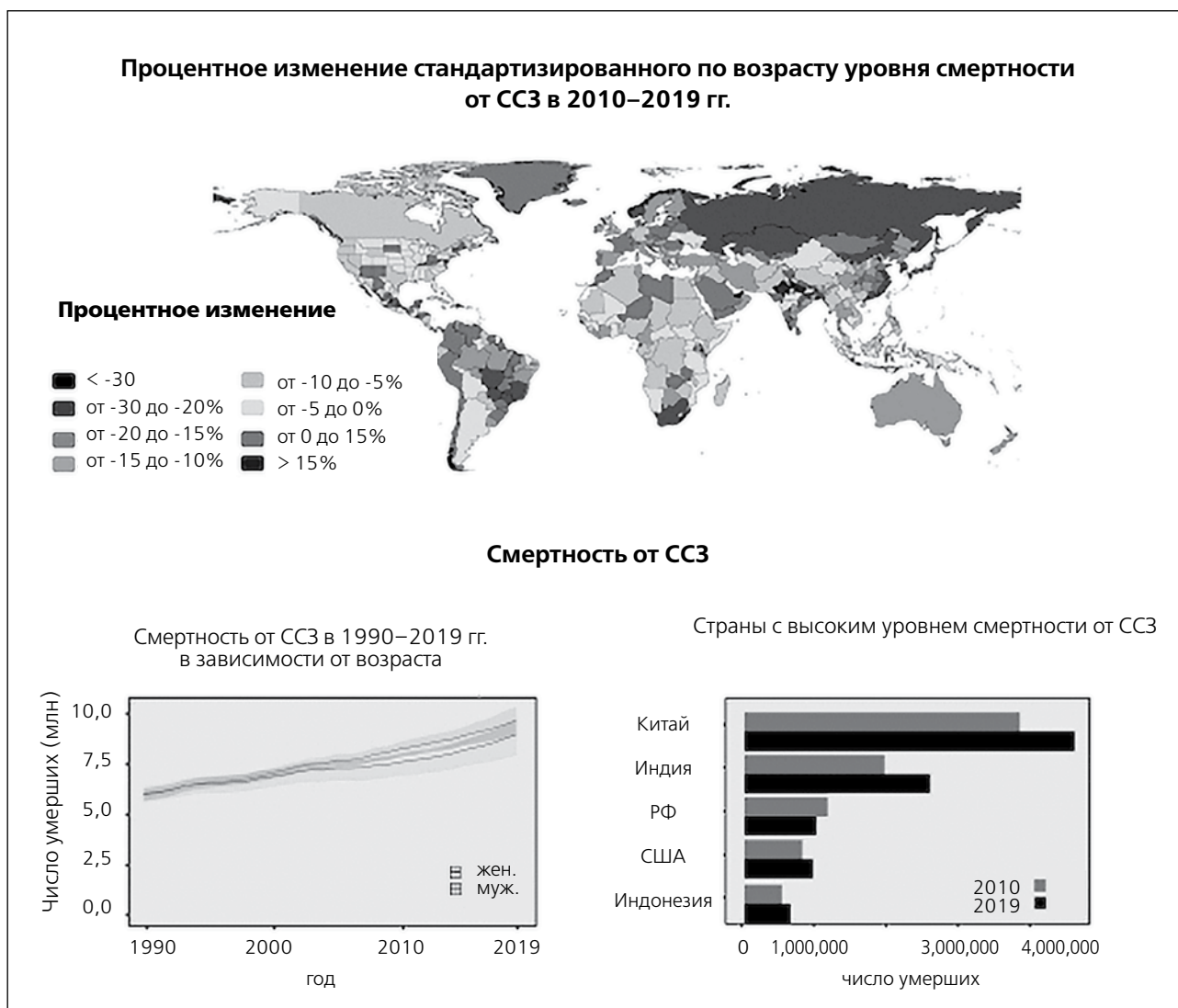
Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), главным образом ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт, являются до настоящего времени ведущей причиной смертности и инвалидизации во всем мире. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ежегодно причиной более трети всех случаев смерти в мире являются ССЗ [1]. Согласно результатам исследования Global Burden of Disease (GBD) Study 2019, на основании оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности в 204 странах мира и территориях в период с 1990 по 2019 годы количество зарегистрированных случаев ССЗ выросло почти в два раза: с 271 млн в 1990 году до 523 млн в 2019 году, а число летальных исходов от ССЗ неуклонно росло с 12,1 млн в 1990 году до 18,6 млн в 2019 году. Число скорректированных по нетрудоспособности лет жизни (disability-adjusted life years (DALY)), учитывающих линейную сумму потенциальных лет жизни, утраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности, также имеет глобальную тенденцию к значительному росту. А количество лет жизни с инвалидностью удвоилось с 17,7 до 34,4 млн за этот период [2]. Социально-экономическое бремя ССЗ продолжает десятилетиями расти почти во всех странах с невысоким уровнем дохода, и, что особенно вызывает тревогу, стандартизированный по возрасту уровень ССЗ в последние годы начал расти в некоторых регионах и странах с высоким уровнем дохода, где ранее он снижался [2]. Существует настоятельная необходимость сосредоточить внимание государственных структур на осуществлении экономически эффективной политики и принятии мер

для сокращения преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний. Страны должны инвестировать в существующие эффективные программы общественного здравоохранения и клинические вмешательства, направленные на устранение модифицируемых факторов риска, содействие здоровому старению на протяжении всей жизни и сокращение инвалидизации и преждевременной смертности из-за ССЗ [3].

По данным Федеральной службы государственной статистики России (Росстата), до 2020 года уровень сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации (РФ) на протяжении последних 20 лет имел тенденцию к снижению, с максимального значения в 2003 году (927 случаев на 100 000 населения) до минимального значения в 2018 году (583 случая на 100 000 населения) [4]. Эта положительная тенденция была зафиксирована и нашими западными коллегами (рис. 1) [3]. Однако среди лиц трудоспособного возраста этот показатель был и остается в 3–4 раза выше, чем в странах Европейского союза, что относит РФ к странам очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), требуя незамедлительных мер по снижению риска развития ССЗ и их осложнений [4].

Одним из важнейших модифицируемых факторов риска ССЗ, наряду с низкой физической активностью, ожирением, артериальной гипертензией (АГ) и курением, является нарушение липидного обмена – гиперхолестеринемия (ГХС), или гиперлипидемия (ГЛП), или дислипидемия (ДЛП). В основе патогенеза большинства ССЗ лежит атеросклеротический процесс как следствие ДЛП и нарушения функции липопротеидов в плазме крови, приводя к развитию атеросклеротических ССЗ (АССЗ). Крупное классическое международное

Рисунок 1. Динамика стандартизированного по возрасту уровня смертности от ССЗ в 2010–2019 годах (адаптировано из Roth GA и соавт., 2020)



Примечание: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

эпидемиологическое исследование INTERHEART (INitial step To assEss the importance of Risk factors for coronary HEART disease worldwide), проведенное в 52 странах, показало, что ведущей причиной первого в жизни инфаркта миокарда (ИМ) была ГХС [5].

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями доказана ключевая роль холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) в процессе формирования атеросклеротических бляшек (АСБ) [6, 7]. В то же время мировой опыт показывает, что имеется глобальная тенденция к росту частоты встречаемости высокого уровня ХС ЛНП. В странах восточной Европы, ближнего Востока и Центральной Азии (в том числе и в России) риск, связанный с высоким уровнем ХС ЛНП, особенно высок и заслуживает немедленного внимания общественного здравоохранения.

Распространенность ГЛП в России крайне высока. Популяционное исследование «Эпидемиология Сердечно-Сосудистых заболеваний и их факторов

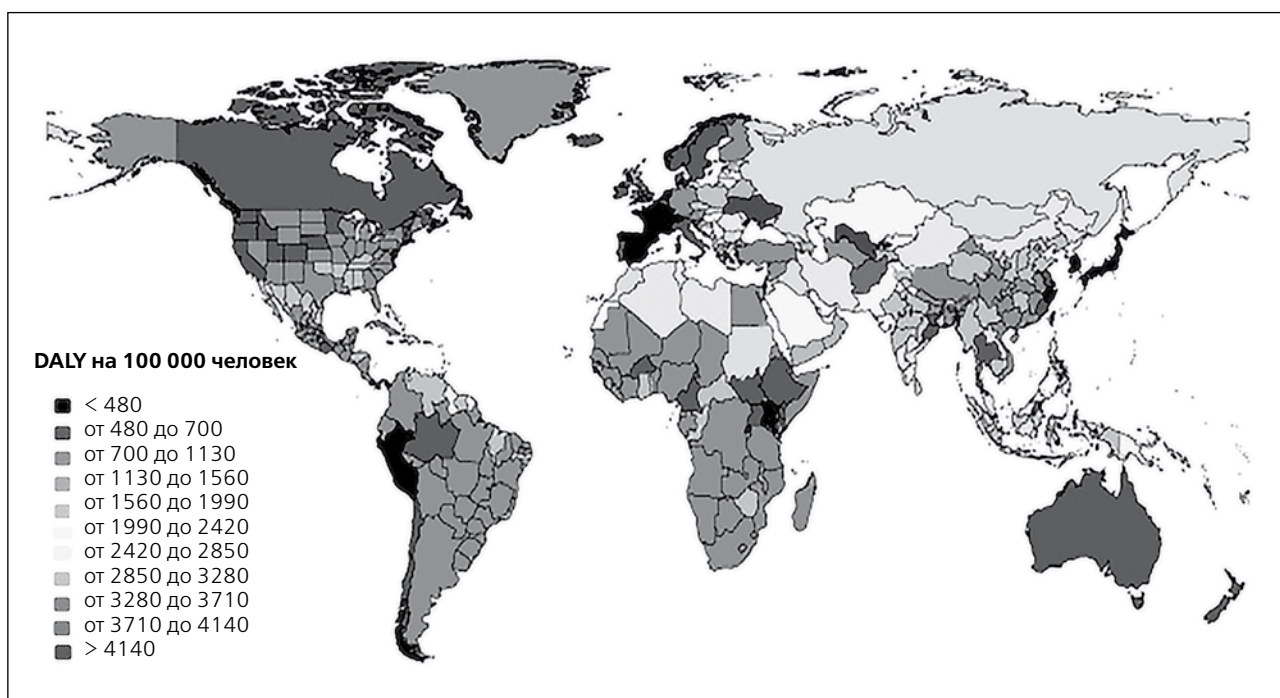
риска в регионах РФ» («ЭСССЕ-РФ») показало, что более половины взрослого населения России страдают нарушениями липидного обмена, распространенность ГХС составляет от 50% до 67% в различных регионах РФ, увеличиваясь с возрастом практически в 2 раза. Также показана высокая распространенность выраженных нарушений липидного обмена. Так, 23% лиц имели значительное повышение уровня общего холестерина (ОХС) ($>6,2$ ммоль/л) и у 20,6% пациентов отмечено выраженное повышение уровня ХС ЛНП ($>4,2$ ммоль/л) [8, 9].

ГЛП, ГХС и ДЛП как основные причины определяют не только высокую заболеваемость и смертность от ССЗ в России, но и приводят к значительным затратам в системе здравоохранения. Так, проведенный в 2018 году Концевой А.В. и соавт. анализ экономического ущерба от ГХС в российской популяции показал, что ежегодный ущерб (на фоне крайне низкого приема гиполипидемических препаратов) в масштабах всей страны

составил почти 1,3 трлн руб., что эквивалентно 1,5% внутреннего валового продукта страны, причем большая часть этого ущерба была обусловлена ИБС [10]. В связи с этим необходимо на государственном уровне сосредоточиться на новых подходах, которые могут обратить вспять эти тенденции: активизировать государственную политику в отношении пропаганды правильного питания, борьбы

с табакокурением, оптимизации физической активности граждан, а также разработать программы использования эффективной гиполипидемической терапии (ГЛТ) в соответствии с современными мировыми и национальными рекомендациями. Требуется увеличение инвестиций в исследования по борьбе с повышенным ХС ЛНП для устранения этой глобальной угрозы здоровью (рис. 2, [3]).

Рисунок 2. Карта стандартизированного по возрасту количества лет инвалидизации, связанной с высоким уровнем ХС ЛНП в 2019 году (адаптировано из Roth GA, и соавт., 2020)



Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, DALY (disability-adjusted life years) – скорректированные инвалидностью годы жизни.

В России различные нарушения липидного обмена, как правило, выявляются у пациентов высокого и очень высокого ССР, что требует активной ГЛТ. Основная цель ГЛТ – улучшение прогноза жизни за счет снижения уровня ХС ЛНП в крови в соответствии с рекомендованными современными целевыми показателями.

Статины. Достижение целевого уровня ХС ЛНП

Согласно международным и российским рекомендациям по лечению ДЛП, основной группой лекарственных препаратов, значимо снижающих уровень ХС ЛНП крови, были и остаются ингибиторы фермента 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины. На сегодняшний день статины остаются золотым стандартом первичной и вторичной профилактики ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО), позволяя предотвратить прогрессирование атеросклероза [6, 7]. Однако мировой и российский

опыт показывает, что при использовании статинов целевой уровень (ЦУ) ХС ЛНП в большей степени не достигается. Данные международных проектов EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) IV и EUROASPIRE V показали, что применение современных мощных статинов в максимально разрешенных дозах позволило достичь ЦУ ХС ЛНП лишь у 20–30% пациентов очень высокого ССР, а по результатам исследования «АЙСБЕРГ» (диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза), частота достижения ЦУ ОХС у амбулаторных пациентов в РФ не превышает 12% [11]. При этом необходимо отметить, что назначение мощных статинов в высоких дозах нередко сопряжено с риском серьезных нежелательных явлений, таких как мышечные боли, миопатии, изменение функции печени, развитие сахарного диабета (СД), что оправданно снижает приверженность пациентов такому лечению. В связи с этим почти половина

больных, особенно пожилых, самостоятельно прекращают прием статинов [12]. Решением данной проблемы могут стать безопасные комбинации гиполипидемических препаратов разных групп. Комбинированная ГЛТ является одной из наиболее перспективных стратегий достижения ЦУ липидов у пациентов высокого и очень высокого ССР, а также пожилых и коморбидных лиц.

Розувастатин

Одним из наиболее мощных современных статинов является розувастатин. Его эффективность для профилактики ССЗ и безопасность доказаны многочисленными клиническими исследованиями [6, 7]. Препарат обладает высокой биодоступностью при пероральном приеме и длительным (до 19 ч) периодом полувыведения, что обеспечивает мощный гиполипидемический эффект, превосходящий эффективность других статинов. Метаанализ VOYAGER (individual patient meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin) показал, что розувастатин в дозах 5–40 мг снижает ХС ЛНП в среднем на 41–55,5%, обеспечивая препарату значительное преимущество в сравнении с эквивалентными дозами других статинов, включая другой мощный статин – аторвастатин 10–80 мг (снижение ХС ЛНП соответственно на 36–49%)[13]. Кроме того, в отличие от большинства статинов, препарат имеет дозозависимую способность повышать уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) на 5–15% [11]. Однако простое удвоение дозы препарата имеет ограниченное применение. Как известно, в основе механизма действия статинов лежит системное ингибирование ключевого фермента начальных этапов синтеза холестерина (ХС) – ГМГ-КоА-редуктазы. В ответ на внутриклеточный дефицит ХС, вызванный снижением активности данного фермента, гепатоциты по принципу отрицательной обратной связи активируют соответствующие гены. Это приводит к экспрессии повышенного количества рецепторов ЛНП, и захват ХС ЛНП из плазмы растет. В итоге наблюдается снижение уровней ОХС и ХС ЛНП плазмы крови. Однако при этом, в соответствии с механизмом обратной связи, компенсаторно примерно на 20% возрастает абсорбция ХС в кишечнике за счет ХС пищи и ХС желчных кислот. Отчасти по этой причине каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛНП лишь на 3–14% [14].

Эзетимиб

Другой гиполипидемический препарат, эзетимиб, имеет отличный от статинов механизм действия. Он работает локально в мицеллярном аппарате тонкого кишечника. Накапливаясь в месте абсорбции ХС в щеточной каемке эпителия

тонкого кишечника, он избирательно блокирует транспортный С1-подобный белок Ниманна–Пика, что приводит к ингибированию абсорбции пищевого ХС более чем на 50% и, как следствие, снижает уровень ХС ЛНП и риск АССЗ. В клинических исследованиях монотерапия эзетимибом в дозе 10 мг снижает у пациентов с ГЛП уровень ХС ЛНП на 15–22% [6, 11, 15]. Метаанализ восьми крупных плацебо-контролируемых исследований показал, что монотерапия эзетимибом 10 мг/сут, по сравнению с плацебо, снижает уровень ХС ЛНП на 18,6%. Кроме того, зарегистрировано повышение уровня ХС ЛВП на 3%, снижение уровня триглицеридов (ТГ) на 8% и уровня ОХС на 13,5% [16]. Эзетимиб признан безопасным вариантом лечения с незначительными и редкими побочными эффектами.

В многоцентровом исследовании EWTOPIA 75 (Ezetimibe Lipid-Lowering Trial On Prevention of Atherosclerosis in 75 or Older), проведенном в 363 медицинских учреждениях в Японии, оценивали эффективность профилактики ССО у пациентов старше 75 лет без анамнеза ИБС, имевших уровень ХС ЛНП $\geq 3,6$ ммоль/л и один или более факторов риска (СД, АГ, низкий уровень ХС ЛВП, гипертриглицеридемия, курение, инсульт в анамнезе, заболевание периферических артерий). С мая 2009 года по декабрь 2014-го было включено 3786 амбулаторных пациентов, соблюдающих диету. Они были рандомизированы в группы эзетимиба 10 мг/сут или плацебо. Медиана наблюдения за пациентами составила 4,1 года. В качестве первичной конечной точки была определена совокупность внезапной сердечной смерти, ИМ, коронарной реваскуляризации или мозгового инсульта. Было показано, что терапия эзетимибом на 34% уменьшала частоту первичной конечной точки (относительный риск (ОР) 0,66; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,50–0,86; $p = 0,002$). Кроме того, терапия эзетимибом на 40% снизила частоту совокупных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,60; 95% ДИ 0,37–0,98; $p = 0,39$) и на 62% – частоту коронарных реваскуляризаций (ОР 0,38; 95% ДИ 0,18–0,79; $p = 0,007$), но не снижала частоту возникновения мозгового инсульта. При этом терапия эзетимибом была безопасной и хорошо переносилась. Это было первое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), показавшее, что терапия эзетимибом снижает частоту ССО у пациентов старше 75 лет, демонстрируя важность их профилактики у пожилых пациентов с повышенным уровнем ХС ЛНП [17].

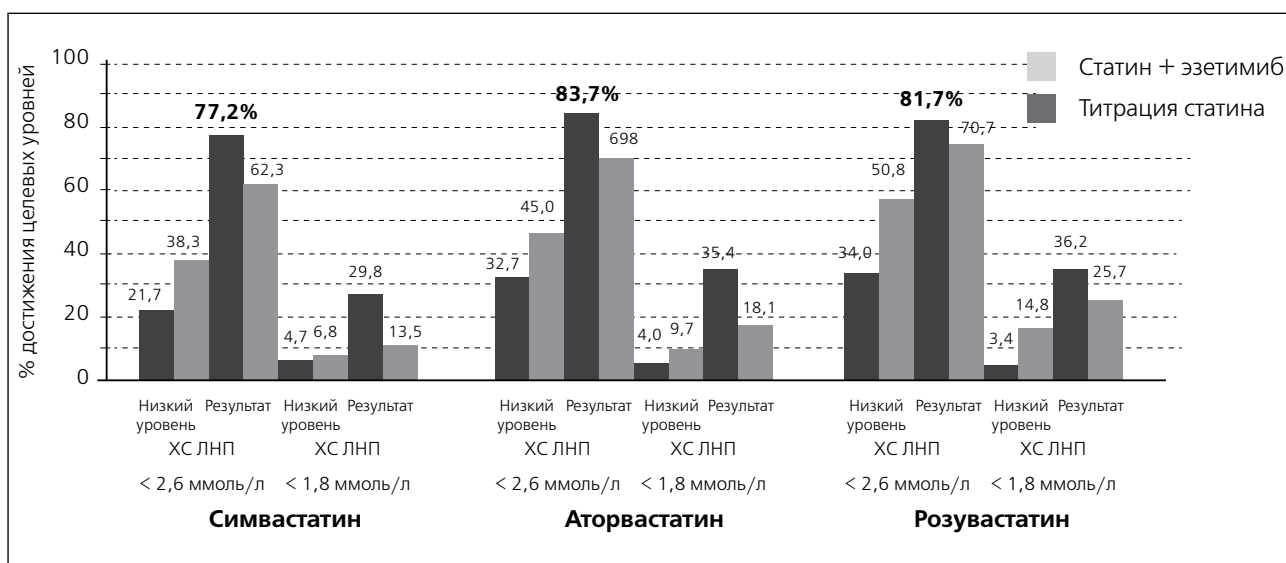
Статины и эзетимиб

Статины и эзетимиб обладают синергичными механизмами действия, обеспечивая ингибирование синтеза ХС (статины) и абсорбции ХС (эзетимиб). Сочетание этих препаратов приводит к двойному ингибированию ХС и потенцированию

гиполипидемического эффекта при хорошем профиле безопасности и переносимости. Вышеописанные компенсаторные реакции нивелируются, что позволяет достичь более выраженного снижения уровня ХС ЛНП, в частности дополнительного снижения уровня ХС ЛНП на 21–27% по сравнению с плацебо [18]. В крупном ретроспективном наблюдательном исследовании Foody JM и соавт. ($n = 17\,830$) было показано, что в условиях реальной клинической практики наиболее эффективным

подходом для достижения целевых значений ХС ЛНП является добавление эзетимиба к статину (справедливо для симвастатина, аторвастатина и розувастатина), а не титрация дозы статина до максимально возможной. Авторами было показано, что добавление эзетимиба к монотерапии статинами (симвастатином, аторвастатином или розувастатином) приводило к достижению ЦУ ХС ЛНП у 77–84% пациентов высокого ССР по сравнению с титрацией дозы статина (рис. 3) [19].

Рисунок 3. Частота достижения целевого уровня ХС ЛНП у пациентов высокого/очень высокого сердечно-сосудистого риска при добавлении эзетимиба к различным статинам (адаптировано по Foody JM и соавт., 2013)



Примечание: ЦУ – целевой уровень; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

В 2018 году Zhan S и соавт. провели метаанализ 26 РКИ, включивших 23 499 пациентов, оценивавших эффективность добавления эзетимиба к другому гиполипидемическому препарату, по сравнению с монотерапией гиполипидемическим препаратом, или плацебо у лиц с ССЗ или без них, период наблюдения за которыми составил не менее 12 месяцев. Анализ 10 РКИ, 21 727 пациентов, показал, что добавление эзетимиба к терапии статинами снижало риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в первую очередь за счет снижения нефатального ИМ и нефатального инсульта, по сравнению с монотерапией статинами (ОР 0,94; 95% ДИ 0,90–0,98) [20]. Все это позволило включить эзетимиб в 2019–2020 годах в качестве основного нестатинового препарата в европейские и отечественные рекомендации по ведению ДЛП при недостижении ЦУ ХС ЛНП у пациентов различной категории ССР [6, 7] как дополнение к статинам или при их непереносимости.

Розувастатин + эзетимиб

Целесообразной, эффективной и экономически выгодной представляется комбинация наиболее

мощного на сегодняшний момент статина – розувастатина и эзетимиба. Многочисленные клинические исследования, включая крупные исследования ACTE (efficACy and SafeTy of Ezetimibe Added On to Rosuvastatin Versus Up Titration of Rosuvastatin in Hypercholesterolemic Patients at Risk for Coronary Heart Disease), EXPLORER (EXamination of Potential Lipid-modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone), показали, что добавление эзетимиба к исходной дозе розувастатина по сравнению с удвоением исходной дозы последнего значительно чаще приводило к достижению ЦУ ХС ЛНП, при этом частота побочных эффектов в группах не отличалась [11].

Статины в период пандемии COVID-19

Пандемия появившегося в конце 2019 года в Китае и широко распространяющегося по всему миру заболевания COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), часто приводящего к развитию тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), вызвана новым коронавирусом – Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2 (SARS-CoV-2) и стала мировой угрозой. SARS-CoV-2 высококонтагиозен,

и тяжесть вызываемого им заболевания сильно варьирует. На 5 апреля 2021 года в мире зарегистрировано более 131 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 2,8 млн смертей, в РФ эти цифры составляют более 4,5 млн и 100 тыс. соответственно [21]. Как и другие коронавирусы, SARS-CoV-2 при попадании в организм человека активирует иммунные клетки, вызывая провоспалительное состояние, сопровождающееся выбросом провоспалительных медиаторов-цитокинов. Данный процесс запускает целый каскад реакций, который может приводить к дальнейшему клиническому ухудшению и нередко вызывает так называемый «цитокиновый шторм», что приводит к ОРДС, дыхательной и полиорганной недостаточности, иногда – к смерти. Критическим моментом для проникновения вируса в клетку является взаимодействие S-белка вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ-2). Поскольку именно альвеолоциты легких высоко экспрессируют рецепторы АПФ-2, то они являются основной мишенью SARS-CoV-2, что определяет повреждение легких вплоть до развития их диффузного альвеолярного поражения, клинически проявляющееся в виде тяжелой двусторонней пневмонии [22]. Пациенты с сердечно-сосудистыми факторами риска, включая преклонный возраст, СД, АГ и ожирение, и ранее существовавшими ССЗ как правило, имеют худший прогноз течения заболевания [23, 24]. Большая часть пациентов с этими состояниями лечатся гиполипидемическими препаратами. В связи с этим возникают вопросы, касающиеся безопасности продолжающейся ГЛТ у пациентов, инфицированных COVID-19. Принимая во внимание высокую скорость распространения и инвазивность коронавируса SARS-2, а также отсутствие до настоящего времени специфических противовирусных препаратов, необходимо разрабатывать новые терапевтические подходы и определиться, могут ли агенты, отличные от традиционно используемых при вирусных заболеваниях, иметь истинные клинические преимущества. С начала пандемии применяется тактика перепрофилирования существующих лекарственных средств, потенциально эффективных для лечения COVID-19 [25].

Статины обладают, помимо основного липидснижающего, плейотропными (противовоспалительным, антитромботическим и иммуномодулирующим) эффектами, нашли свое применение при различных воспалительных заболеваниях, включая аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит) [26], сепсис [27] и стали использоваться для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Уже в самом начале пандемии врачи из разных стран отметили, что пациенты, страдающие АГ, СД, хроническими заболеваниями почек, ожирением, при этом постоянно принимающие статины, при инфицировании SARS-CoV-2 реже поступают в отделения интенсивной терапии [28].

Большое ретроспективное исследование, проведенное клиницистами Уханьского университета в Китае у почти 14 тысяч пациентов с COVID-19, из которых 1219 постоянно принимали статины, показало, что применение статинов у госпитализированных пациентов с COVID-19 было связано с более низким риском смертности от всех причин и благоприятным профилем выздоровления [29].

В метаанализе, проведенном учеными из ряда университетов в Соединенных Штатах Америки, проанализированы 4 наблюдательных исследования, включающие около 9 тысяч пациентов с подтвержденным COVID-19. Из этого числа людей 2628 человек длительно принимали статины, а 6362 лица составили контрольную группу, так как никогда их не принимали. Объединенный анализ показал снижение риска смертельного или тяжелого течения COVID-19 почти на треть среди лиц, длительно принимавших статины, по сравнению с контрольной группой (ОР = 0,70; 95% ДИ 0,53–0,94). Также отмечено, что снижение риска наблюдалось у людей, постоянно принимающих средние и высокие дозы статинов (эквивалент аторвастатина: 20–40 мг в день) [30].

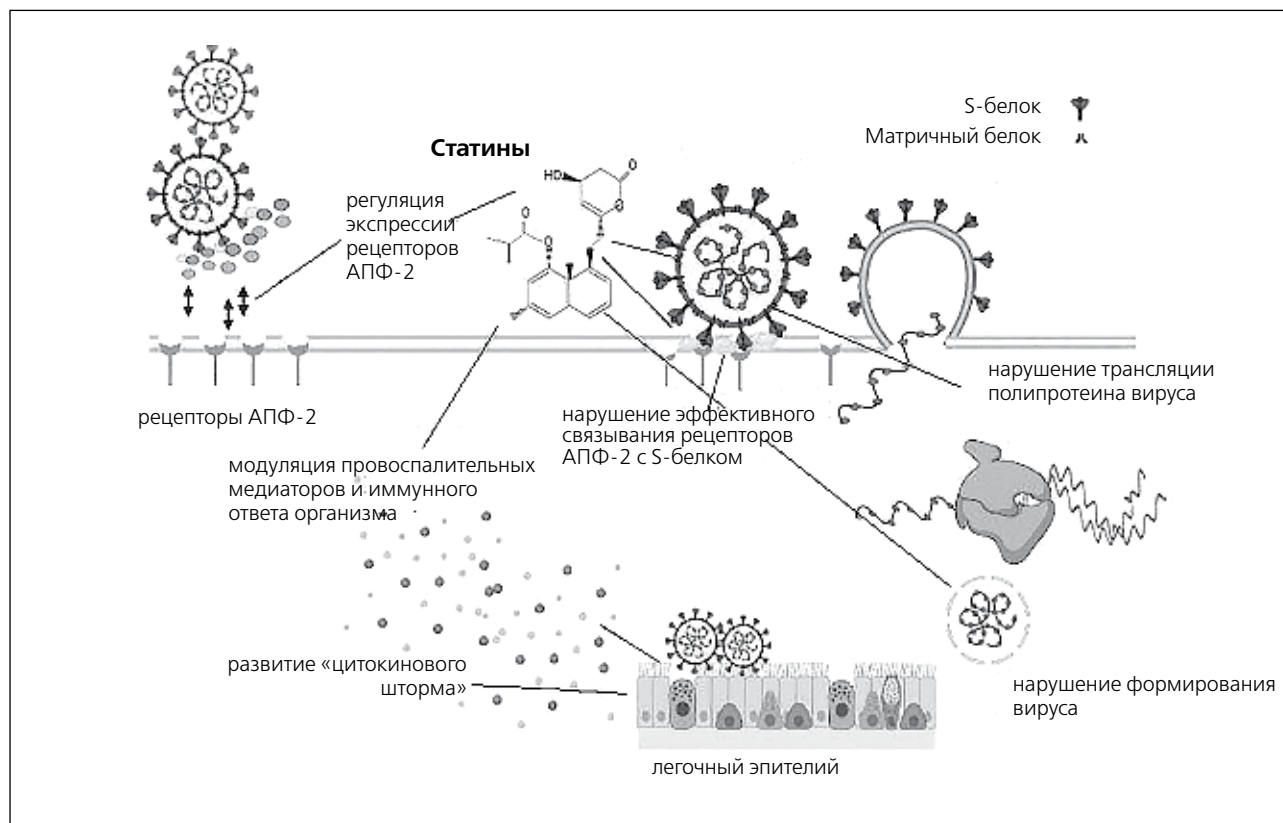
Предположительные механизмы действия статинов при COVID-19

Липиды клеточной мембраны играют важную роль на ранних стадиях многих вирусных инфекций, в частности, вируса гриппа А. Индуцированное статинами снижение уровня ХС в плазматической мембране потенциально приводит к снижению титров вируса и его неспособности внедриться в клетку хозяина. В частности, в начальной стадии заражения вирусы связывают специфические рецепторы, сконцентрированные в липидных плотках – участках плазматической мембраны, богатых ХС. Статины, снижая процент ХС, присутствующего в мембране, изменяют сборку рецепторов и резко снижают возможность адгезии вирусного агента к клетке хозяина. Липидные плотки также участвуют в фазах репликации вируса, поскольку они представляют собой пакеты везикул, способных концентрировать факторы репликации вируса. Эти процессы также дестабилизируются статинами [31]. Статины ингибируют лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие и транскрипцию воспалительных генов, что может предотвращать значительное повреждение легочной ткани [32]. Сегодня установлено, что одной из особенностей статинов является повышение активности клеточного рецептора АПФ-2. Поскольку вирус SARS-CoV-2 использует этот рецептор для проникновения в здоровую клетку, повышенная активность рецептора увеличивает 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 действиями, необходимыми для лечения COVID-19 и устранения тяжелой дыхательной недостаточности [33]. Shrivastava-Ranjan P и соавт. (2018 г.) установили, что статины ингибируют репликацию и процессинг гликопротеинов вируса Эбола, следовательно, аналогичного эффекта можно ожидать и от воздействия статинов на вирус SARS-CoV-2 [34]. Коронарные АСБ у пациентов

с тяжелыми формами инфекции COVID-19 часто склонны к разрыву в ответ на выраженную воспалительную реакцию интимы сосуда. Стабилизация и регрессия АСБ, достигаемые статинами, наряду с их противовоспалительным эффектом, могут обеспечить защиту у этих пациентов [35]. На рисунке 4 отражены предположительные механизмы действия статинов при COVID-19 [29].

Рисунок 4. Предположительный механизм действия статинов против COVID-19 инфекции (адаптировано из Abdel-Latif RG и соавт., 2020)



Примечание: АПФ-2 – ангиотензинпревращающий фермент 2 типа.

В настоящее время нет никаких доказательств того, что ГЛТ статинами небезопасна у пациентов с инфекцией COVID-19, и ученые пока не пришли к однозначному выводу о их роли в лечении COVID-19. Согласно последней редакции российских рекомендаций по лечению COVID-19, пациентам с ДЛП, принимавшим статины, следует продолжать их прием, несмотря на инфекционный статус COVID-19. Для этой группы пациентов статины оказывают благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему. Пациентам, которые никогда не принимали статины, не следует начинать их принимать без назначения лечащего врача [25]. ГЛТ

не должна прерываться из-за пандемии у пациентов с повышенным риском заражения COVID-19. У пациентов с подтвержденным COVID-19 следует соблюдать осторожность, чтобы избежать взаимодействия между гиполипидемическими препаратами и препаратами, используемыми для лечения COVID-19, особенно у пациентов с нарушениями функциональных тестов печени. Разумно предположить, что пациенты с предшествующим повреждением миокарда в анамнезе подвержены более высокому риску развития дальнейших событий при COVID-19, тем самым обосновывая необходимость сохранения их ГЛТ по мере возможности [29].

Розувастатин и эзетимиб при COVID-19

В ноябре 2020 года были опубликованы рекомендации британских клиницистов по ведению ДЛП у пациентов с COVID-19, согласно которым рекомендуются продолжение терапии статинами и их отмена лишь в следующих случаях: при повышении уровня трансаминаз более чем в 3 раза от верхнего предела нормы (ВПН); уровень креатинкиназы более 10 ВПН или около 2000 Е/л и более у бессимптомных больных; уровень креатинкиназы около 5 ВПН у пациентов с симптомами; есть признаки миозита; обнаружено значительное взаимодействие между лекарственными препаратами, при этом рассматривается возможность снижения дозы или перехода на другой статин [36].

Известно, что розувастатин, в отличие от других статинов, практически не взаимодействует с системой цитохрома P450 (и его изоферментом 3A4), через которую метаболизируются многие лекарства, поэтому вероятность повышения его концентрации в крови и развитие нежелательных явлений при взаимодействии с большинством препаратов, в том числе и с противовирусными препаратами, низка [34], в связи с чем именно розувастатин потенциально показан в качестве препарата выбора в сложных клинических ситуациях при необходимости назначения многокомпонентных схем терапии у коморбидных пациентов с COVID-19.

Также в британском руководстве отмечено, что эзетимиб признан безопасным вариантом лечения с незначительными и редкими побочными эффектами. Лекарственные взаимодействия с препаратами, применяемыми при COVID-19, не описаны. У пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 следует продолжить терапию эзетимибом, но ее следует прекратить в следующих случаях: обнаружено значительное лекарственное взаимодействие; уровень трансаминаз в 3 раза превышает ВПН [36].

Розулип Плюс

На фармацевтическом рынке РФ с января 2019 года зарегистрирован первый препарат фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба – Розулип Плюс как доступная по цене комбинация воспроизведенных лекарственных препаратов, содержащая то же действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат, и сопоставимая с ним по показаниям к применению, фармакологическим свойствам, лекарственной форме, силе действия, способу назначения и качеству. Препарат имеет оптимальный

спектр дозировок (розувастатин 5 мг, 10 и 20 мг/эзетимиб 10 мг) и выпускается в упаковках, рассчитанных на 1 (30 таблеток), 2 (60 таблеток) и 3 месяца приема (90 таблеток), что очень удобно для подбора дозы и применения в различных клинических ситуациях. Препарат Розулип Плюс показан для лечения первичной ГХС у взрослых, при недостаточном контроле заболевания при монотерапии розувастатином; в качестве замены терапии у пациентов с достаточным контролем заболевания при совместном приеме обоих средств в тех же дозах, что и фиксированная комбинация. Препарат применяется один раз в день, независимо от приема пищи, что удобно и способно повысить приверженность к ГЛТ. Данная комбинация позволяет оказывать серьезный гиполипидемический эффект с быстрым достижением целевых значений липидов у большинства пациентов различных категорий ССР, в том числе и у пожилых пациентов, и у коморбидных пациентов с COVID-19.

Заключение

Терапия розувастатином и эзетимибом хорошо зарекомендовала себя как в первичной, так и во вторичной профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. В отсутствие необходимых данных клинических исследований в настоящее время можно сделать вывод, что применение этих препаратов следует продолжать всегда, когда это возможно. Важно отметить, что COVID-19 – новое заболевание, имеющее скудную доказательную базу клинических наблюдений и рекомендаций. Однако накопление опыта клинических исследований продолжается. В дополнение к благоприятному синергичному воздействию комбинации розувастатина и эзетимиба на липидный профиль пациентов ряд позитивных дополнительных свойств этой комбинации позволяет использовать его в различных клинических ситуациях, включая лиц с COVID-19. Фиксированная комбинация розувастатина с эзетимибом – препарат Розулип плюс представляется разумной, эффективной и целесообразной комбинацией в эпоху COVID-19.

Конфликт интересов

При поддержке компании «Эгис».

Conflict of interest

Supported by Egis.

Список литературы

1. WHO newsletter from 17.05.2017. WHO fact sheet 17 May 2017. Информационный бюллетень ВОЗ от 17.05.2017. WHO Newsletter on 17/May/2017.
2. Roth GA, Mensab GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2980–I. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.021>.
3. Roth GA, Mensab GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cabill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Sola J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Habnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeb IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
4. Zdravoobranenie in Russia. Stat. sb. M.; 2019. p 170. In Russian/ (Здравоохранение в России. 2019: Стат. сб./Росстат. М., 2019: 170) Режим доступа: <https://gks.ru/>
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–52. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9).
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graben IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
7. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2020;1(38):7–42. Russian. (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: DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
8. Metelskaya VA, Shalnova SA, Deev AD, Perova NV, Gomyranova NV, Litinskaya OA, Evstifeeva SE, Artamonova GV, Gatagonova TM, Grinshtein YuI, Duplyakov DV, Efanov AYu, Zbernakova YuV, Il'in VA, Libis RA, Minakov AV, Nevzorova VA, Nedogoda SV, Romanchuk SA, Rotary OP, Trubacheva IA, Sblyakhto EV, Boytsov SA. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Prophylactic medicine*. 2016;19(1):15–23. Russian. (Метельская ВА, Шальнова СА, Деев АД, Перова НВ, Гомыранова НВ, Литинская ОА, Евстифеева СЕ, Артамонова ГВ, Гатагонова ТМ, Гринштейн ЮИ, Дупляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, Ильин ВА, Либис РА, Минаков АВ, Невзорова ВА, Недогода СВ, Романчук СА, Ротарь ОП, Трубачева ИА, Шляхто ЕВ, Бойцов СА. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Профилактическая медицина. 2016;19(1): 15–23.) doi: 10.17116/profmed201619115-23.
9. Meshkov AN, Ershova AI, Deev AD, Metelskaya VA, Zbernakova YuV, Rotar OP, Shalnova SA, Boytsov SA. Distribution of lipid profile values in economically active men and women in Russian Federation: results of the Esse-RF study for the years 2012–2014. *Cardiovascular Therapy And Prevention*. 2017;16(4):62–67. Russian. (Мешков АН, Ершова АИ, Деев АИ, Метельская ВА, Жернакова ЮВ, Ротарь ОП, Шальнова СА, Бойцов СА. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования Эссе-РФ за 2012–2014 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):62–67.) doi: 10.15829/1728-8800-2017-4-62-67.
10. Kontsevaya AV, Balanova YA, Imaeva AE, Kbydyakov MB, Karpov OI, Drapkina OM. Economic Burden of Hypercholesterolemia in the Russian Federation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):393–401. Russian. (Концевая АВ, Баланова ЮА, Имаева АЭ, Худяков МБ, Карпов ОИ, Драпкина ОМ. Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(3):393–401.) doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-393-401.
11. Alekseeva IA, Ezbov MV. Features of using of a fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe for effective hypolipidemic therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(14):26–32. Russian. (Алексеева ИА, Езов МВ. Особенности применения фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба для эффективной гиполлипидемической терапии. Медицинский Совет. 2020;(14):26–32.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-26-32.
12. Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, Morrison F, Mar P, Shubina M, Turchin A. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2013;158(7):526–34. doi: 10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00004.
13. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, Barter PJ. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2016;2(4):212–7. doi: 10.1093/ehjcvp/ptw006. Epub 2016 Mar 29.
14. Egom EE, Hafeez H. Biochemistry of Statins. *Adv Clin Chem*. 2016;73:127–68. doi: 10.1016/bs.acc.2015.10.005. Epub 2016 Jan 13.

15. Phan BA, Dayspring TD, Totb PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag.* 2012;8:415–27. doi: 10.2147/VHRM.S33664.
16. Pandor A, Ara RM, Tumor I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, Durrington PN, Chilcott J. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med.* 2009;265(5):568–80. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x. Epub 2008 Dec 28.
17. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, Yokote K, Harada K, Katayama Y, Urabe T, Uchida Y, Hayashi M, Yokota N, Nishida H, Otonari T, Arai T, Sakuma I, Sakabe K, Yamamoto M, Kobayashi T, Oikawa S, Yamashita S, Rakugi H, Imai T, Tanaka S, Ohashi Y, Kuwabara M, Ito H. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation.* 2019;140(12):992–1003. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415. Epub 2019 Aug 22.
18. Morrone D, Weintraub WS, Totb PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, Shab AK, Tersbakovec AM. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):251–61. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.016. Epub 2012 Feb 16.
19. Foody JM, Totb PP, Tomassini JE, Sajjan S, Ramey DR, Neff D, Tersbakovec AM, Hu H, Tunceli K. Changes in LDL-C levels and goal attainment associated with addition of ezetimibe to simvastatin, atorvastatin, or rosuvastatin compared with titrating statin monotherapy. *Vasc Health Risk Manag.* 2013;9:719–27. doi: 10.2147/VHRM.S49840. Epub 2013 Nov 15.
20. Zhan S, Tang M, Liu F, Xia P, Shu M, Wu X. Ezetimibe for the prevention of cardiovascular disease and all-cause mortality events. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11(11):CD012502. doi: 10.1002/14651858.CD012502.pub2.
21. World Health Organization (2021). WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/> Accessed April 05, 2021.
22. Astuti IY. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews.* 2020;14(4):407–412. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020.
23. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020 Apr 28;323(16):1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
24. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
25. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Minzdrava Rossii: Profilaktika, diagnostika i lecheniye noviy koronavirusnoy infektsii (COVID-19), versiya 10 (08/02/2021). Moscow: Ministry of health of the Russian Federation; 2020. 236p. Russian. (Временные методические рекомендации Минздрава России. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 10 (08.02.2021). М.: Минздрав РФ, 2020. 236 с.)
26. Zeiser R. Immune modulatory effects of statins. *Immunology.* 2018;154(1):69–75. doi: 10.1111/imm.12902. Epub 2018 Feb 20.
27. Hu SY, Hsieh MS, Lin TC, Liao SH, Hsieh VC, Chiang JH, Chang YZ. Statins improve the long-term prognosis in patients who have survived sepsis: A nationwide cohort study in Taiwan (STROBE complaint). *Medicine (Baltimore).* 2019;98(17):e15253. doi: 10.1097/MD.00000000000015253.
28. Bifulco M, Gazzero P. Statins in coronavirus outbreak: it's time for experimental and clinical studies. *Pharmacol. Res.* 2020;156:104803. doi: 10.1016/j.pbrs.2020.104803.
29. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, Shen L, Zhao YC, Yuan Y, Lei F, Chen MM, Yang H, Bai L, Song X, Lin L, Xia M, Zhou F, Zhou J, She ZG, Zhu L, Ma X, Xu Q, Ye P, Chen G, Liu L, Mao W, Yan Y, Xiao B, Lu Z, Peng G, Liu M, Yang J, Yang L, Zhang C, Lu H, Xia X, Wang D, Liao X, Wei X, Zhang BH, Zhang X, Yang J, Zhao GN, Zhang P, Liu PP, Loomba R, Ji YX, Xia J, Wang Y, Cai J, Guo J, Li H. 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. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.015.
30. Chia Siang Kow, Syed Shabzad Hasan. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19. *Am J Cardiol.* 2020;134:153–155. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.08.004. Epub 2020 Aug 12.
31. Mehrbod P, Omar AR, Hair-Bejo M, Haghani A, Ideris A. Mechanisms of action and efficacy of statins against influenza. *Biomed Res Int.* 2014;2014:872370. doi: 10.1155/2014/872370. Epub 2014 Nov 11.
32. Abdel-Latif RG, Mohammed S, Elgendy IY. Statin therapy and SAR-COV-2: an available and potential therapy? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020;6(5):333–334. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa050.
33. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sebrauwat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkink MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017–1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
34. Shrivastava-Ranjan P, Flint M, Bergeron É, McElroy AK, Chatterjee P, Albarico CG, Nichol ST, Spiropoulou CF. Statins Suppress Ebola Virus Infectivity by Interfering with Glycoprotein Processing. *mBio.* 2018;9(3):e00660–18. doi: 10.1128/mBio.00660–18.

35. 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 Cardiol.* 2020;5(7):811-818. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):848.
 36. Iqbal Z, Ho JH, Adam S, France M, Syed A, Neely D, Rees A, Kbatib R, Cegla J, Byrne C, Qureshi N, Capps N, Ferns G, Payne J, Schofield J, Nicholson K, Datta D, Pottle A, Halcox J, Krentz A, Durrington P, Soran H; Heart UK's Medical Scientific and Research Committee. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis.* 2020;313:126-136. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008. Epub 2020 Sep 15.
-