

Е.И. Тарловская

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ТЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

Е.И. Тарловская

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России,
Нижний Новгород, Россия

В обзоре представлены данные, касающиеся нелипидных эффектов статинов, которые могут быть полезны при лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Обсуждаются такие эффекты статинов, как противовоспалительный, иммуномодулирующий, антитромботический, а также восстановление дисфункции эндотелия и нормализация фибринолиза. Обсуждается влияние статинов на проникновение SARS-CoV2 в клетку и репликацию вируса. Приведены последние данные наблюдательных клинических исследований по влиянию статинов на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: обзор, статины, COVID-19.

Для цитирования: Тарловская Е.И. Влияние статинов на течение новой коронавирусной инфекции: миф или реальность? Южно-Российский журнал терапевтической практики. 2020;1(2):102-108.

Контактное лицо: Екатерина Иосифовна Тарловская, etarlovskaya@mail.ru.

THE IMPACT OF STATINS ON THE COURSE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION: MYTH OR REALITY?

E.I. Tarlovsky

Volga Research Medical University. Nizhny Novgorod, Russia

The review presents data regarding the non-lipid effects of statins that may be useful in the treatment of patients with new coronavirus infection. The effects of statins such as anti-inflammatory, immunomodulatory, antithrombotic, as well as the restoration of endothelial dysfunction and the normalization of fibrinolysis are discussed. The effect of statins on SARS-CoV2 entry into the cell and viral replication is discussed. Recent data from observational clinical studies on the effect of statins on the severity of the course of a new coronavirus infection are presented.

Keywords: overview, statins, COVID-19.

For citation: Tarlovsky E.I. The impact of statins on the course of a new coronavirus infection: myth or reality? South Russia Journal of Therapeutic Practices. 2020;1(2):102-108.

Corresponding author: Ekaterina I. Tarlovsky, etarlovskaya@mail.ru.

Среди госпитализированных пациентов с COVID-19 самыми распространенными сопутствующими заболеваниями являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет (СД). Так, среди 16749 госпитализированных пациентов в Великобритании 29 % имели ССЗ, а 19 % — СД. Увеличение возраста и сопутствующих заболеваний, включая ожирение, были связаны с более высокой вероятностью смерти [1]. По данным Li B. и соавт. [2], артериальная гипертензия (АГ) и ССЗ чаще наблюдались у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19, чем у пациентов с легким и среднетяжелым течением: 28,8 vs 14,1 % (ОР 2,3, $p < 0,00001$) и 16,7 vs 6,2 % (ОР 3,3 $p < 0,00001$) соот-

ветственно. Уровень летальности, по данным Wu Z и соавт. [3], является самым высоким среди пациентов с ССЗ (0,5 %) и с АГ (6,0 %) в сравнении с летальностью в общей группе (2,3 %).

В связи с этим большое значение имеет тактика лечения больных с COVID-19, направленная на стабилизацию ССЗ и СД у пациентов с коронавирусной инфекцией, в том числе эффективная гиполипидемическая и антитромботическая терапия, профилактика и лечение нарушений ритма сердца. В настоящее время считается доказанной эффективность статинов для первичной и вторичной профилактики осложнений у пациентов с ССЗ.

Основным эффектом статинов является снижение эндогенного синтеза холестерина путем ингибирования печеночной гидроксиметилглутарил (HMG) CoA-редуктазы, стадии, ограничивающей скорость мевалонатного пути производства холестерина [4]. Наряду с этим одним из наиболее важных эффектов терапии статинами является поддержание стабильности атеросклеротических бляшек [5]. Этот эффект опосредован ингибированием пролиферации макрофагов, снижением экспрессии матричных металлопротеиназ и тканевого фактора (который способствует образованию тромбов) макрофагами и увеличением уровня тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 [6].

Кроме дестабилизации имеющихся ССЗ, при инфицировании SARS-CoV2 наблюдается повреждающее действие вируса как на сердечно-сосудистую систему, так и на другие органы, которое реализуется за счет тяжелого воспалительного процесса (цитокиновый шторм), поражения эндотелия с формированием эндотелиита [7], коагулопатии с развитием синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС) [8], повышения активности симпатoadреналовой системы и тяжелой гипоксии [9].

С этой точки зрения теоретически могут быть полезны нелипидные эффекты статинов, такие как подавление воспаления, восстановление эндотелиальной дисфункции и снижение тромбогенности [10, 11, 12, 13].

Противовоспалительные эффекты статинов были продемонстрированы в исследованиях как после острого коронарного синдрома [14, 15], так и при первичной профилактике [16, 17]. В исследовании Plenge J.K. и соавт. было показано, что снижение сывороточного СРБ наблюдается уже через 14 дней от начала приема статинов [18]. Противовоспалительные эффекты статинов были продемонстрированы при ревматоидном артрите. Так Nagashima Тю и соавт. показали, что статины индуцируют сильное ингибирование продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-8) ревматоидными синовиальными клетками [19].

Влияние статинов на функции эндотелия

Статины улучшают функциональное состояние эндотелия посредством следующих механизмов:

- увеличение активности эндотелиального оксида азота (NO) в значительной степени из-за увеличения синтеза NO [20];
- предотвращение ингибирующего действия, оказываемого окисленными липопротеидами низкой плотности (ЛПНП) на уровне мРНК и белка эндотелиальной NO синтетазы (eNOS) [21];

- ингибирование синтеза эндотелина путем ингибирования мРНК пре-проэндотелина [22];
- улучшение целостности эндотелия с уменьшением проницаемости для холестерина ЛПНП [23];
- инактивация супероксида, ухудшающего функцию NO [24].

В экспериментальных моделях сепсиса было показано, что нарушение функции эндотелия обусловлено потерей NO, перепроизводством индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и дисбалансом iNOS и eNOS. Статины, такие как церивастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастатин и правастатин, увеличивали выживаемость экспериментальных животных с сепсисом, восстанавливая баланс iNOS / eNOS [20].

Влияние статинов на гемостаз либо не зависит [25], либо только частично объясняется снижением уровня холестерина [26, 27].

К основным антитромботическим эффектам статинов можно отнести следующие:

- снижение экспрессии тканевого фактора в эндотелиальных клетках и макрофагах в атеросклеротической бляшке [28];
- снижение активации протромбина и выработки тромбина [25];
- улучшенный фибринолитический профиль; снижение уровня D-димера [29];
- снижение активации тромбоцитов за счет повышения уровня eNOS при понижении уровня β -тромбоглобулина и фактора тромбоцитов 4 в тромбоцитах [30, 31].

Влияние статинов на иммунитет изучается давно. Dichtl W. и соавт. показали, что статины снижают Rac1-опосредованную продукцию реактивных форм кислорода в человеческих эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клетках, что уменьшает воспаление, чувствительное к окислению [34]. Jougasaki M. и соавт. на модели культуры эндотелиальных клеток аорты человека продемонстрировали, что статины реализуют свой противовоспалительный эффект за счет подавления хемотаксиса моноцитов, индуцированного интерлейкином 6 (ИЛ6) [33]. Kagami S. и соавт. в экспериментальных исследованиях на культурах клеток селезенки мышей показали, что статины могут влиять на дифференцировку Т-клеток, снижая дифференцировку провоспалительных хелперных Т-клеток и увеличивая регуляторные Т-клетки [34]. Исследование Gilbert R. и соавт. [35] по глазной иммунологии показало, что статины могут взаимодействовать с иммуносупрессивными агентами для модуляции пролиферации Т-клеток и выработки провоспалительных цитокинов.

Гипотеза о селективном опосредованном статинами иммуномодулирующем действии на иммунные клетки человека получила подтверждение в ряде работ. Так, в экспериментальном

исследовании Jameel A. и соавт. [36] на мышинной модели было проведено сравнение опосредованного статинами иммуносупрессивного воздействия на Т-клеточные ответы человека *in vitro* с эффектами обычных иммунодепрессантов (дексаметазон). В этом эксперименте был показан практически одинаковый супрессивный эффект аторвастатина и дексаметазона на выработку цитокинов [36].

Кроме снижения экспрессии моноцитами провоспалительных цитокинов [37], к противовоспалительным механизмам статинов относят нарушение адгезии воспалительных клеток путем ингибирования основного бета-2 интегрина, LFA-1 [38].

Одним из механизмов влияния статинов на систему иммунитета является ингибирование MYD88-управляемого пути, который приводит к выраженному воспалению, и, как сообщается, статины стабилизируют уровни MYD88 в условиях внешнего стресса *in vitro* и в исследованиях на животных [39].

Известно, что сбалансированный иммунный ответ, действующий как через Toll-подобные рецепторы, так и по MYD88-управляемым путям обеспечивает наиболее эффективные внутренние противовирусные защитные реакции клетки-хозяина на тяжелое заболевание SARS-CoV, в то время как удаление любой ветви передачи сигналов TLR вызывает летальную болезнь SARS-CoV в мышинной модели [40]. Статины не оказывают значительного влияния на уровень MYD88 в нормальных условиях, но поддерживают (стабилизируют) MYD88 на нормальном уровне во время гипоксии [41].

Влияние статинов на течение вирусных инфекций

В начале 2000-х гг. клиницисты отметили, что помимо кардиопротекторной активности статинов, эти препараты могут оказывать противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты, которые могут быть полезными при лечении пациентов с тяжелым гриппом [42, 43, 44].

Хотя во многих исследованиях на мышах и обсервационных исследованиях была показана защитная роль статинов при пневмонии, в большинстве экспериментальных исследований, проведенных *in vivo*, не удалось четко продемонстрировать такой благоприятный эффект [45, 46, 47, 48].

С другой стороны, в некоторых наблюдательных исследованиях была найдена ассоциация между приемом статинов и снижением смертности от гриппа. Так, в большом когортном исследовании, включившим 76232 пациентов, Frost F.J. и соавт. [49] продемонстрировали снижение риска смерти от хронической обструктивной

болезни легких (ХОБЛ) и гриппа у пациентов, получавших статины в умеренных дозах. Это когортное исследование выявило статистически значимое снижение риска смерти от гриппа / пневмонии (ОШ — 0,60; ДИ — 95 % 0,44 – 0,81) и смерти от ХОБЛ (ОШ м 0,17; 95 %, ДИ — 0,07 – 0,42).

При анализе влияния приема статинов на смертность 526 госпитализированных пациентов с гриппом был сделан вывод, что статины, возможно, играют защитную роль [50]. При анализе электронных записей о 3043 пациентах, госпитализированных с лабораторно подтвержденным гриппом, было найдено в модели многопараметрической логистической регрессии, что прием статинов до или во время госпитализации был связан со снижением риска смерти (ОШ — 0,59; ДИ — 95 %, 0,38 – 0,92) [51]. В ретроспективном наблюдательном одноцентровом исследовании 396 госпитализированных пациентов с гриппом было показано снижение риска 90-дневной смертности у пациентов, принимавших статины (ОШ — 0,28; 95 %, ДИ — 0,10–0) [52].

В 2014 г. Fedson D.S. предложил использовать статины для лечения пациентов с вирусом Эбола [53]. Экспериментальные исследования показали, что статин и блокатор рецепторов ангиотензина улучшали результаты в экспериментальном исследовании острого респираторного дистресс синдрома [54, 55, 56, 57]. В Сьерра-Леоне местные врачи провели лечение 100 пациентов с инфекцией Эбола комбинацией двух препаратов (аторвастатин 40 мг / день и ирбесартан 150 мг / день) с положительным результатом [58, 59].

Перепрофилирование лекарственных средств – не редкое явление в современной фармацевтике и клинической медицине. Ситуация со статинами, по мнению Pizzorno A. и соавт. [60] является известным примером перипрофилированного использования этих препаратов против гриппа, полученным из клинических наблюдений.

Недавно опубликованное исследование Reiner Ž. и соавт., основанное на анализе молекулярного докинга, показало, что статины могут ингибировать проникновение SARS-CoV-2 в клетки-хозяева, напрямую связывая основную протеазу коронавируса [61]. Эти данные привели к предположениям о потенциальной терапевтической пользе статинов для лечения COVID-19, что было подтверждено в наблюдательных исследованиях. Одно из исследований касалось 154 пациентов старческого возраста, проживавших в домах престарелых [62]. Было показано, что прием статинов повышал вероятность бессимптомного течения COVID-19 в 2,91 раз (ОР — 2,91; ДИ — 1,27 – 6,71; p = 0,011). Закономерность оставалась статистически значимой

после поправки на возраст, пол, функциональное состояние, СД и АГ. Влияние приема статинов на госпитализацию или смерть были благоприятными, но статистически не значимы (ОР — 0,75; ДИ — 0,25 – 1,85; $p = 0,556$).

Самое большое наблюдательное ретроспективное исследование включило 13 981 пациентов с COVID-19 в провинции Хубэй, Китай, среди которых 1219 получали статины [63]. По сравнению с пациентами, не принимавшими статины, пациенты, получавшие терапию статинами, имели более низкую общую 28-дневную смертность (ОР — 0,78; 95 % ДИ — 0,61 – 0,996; $p = 0,046$). Для коррекции потенциальной предвзятости из-за конкурирующих медицинских проблем, вызванных отсроченным началом или прекращением применения статинов, был выполнен анализ с использованием анализа маргинальной структурной модели у пациентов с лечением статинами и без него. В этой модели было подтверждено, что использование статинов было связано с более низкой 28-дневной смертностью (ОР — 0,72; 95 % ДИ — 0,54 – 0,97; $p = 0,032$). Использование статинов было связано также с более низкой распространенностью использования искусственной вентиляции легких (ОР — 0,37; 95 % ДИ — 0,26 – 0,53; $p < 0,001$), госпитализацией в отделение реанимации (ОР — 0,69; 95 % ДИ — 0,56 – 0,85; $p = 0,001$) и острым респираторным дистресс синдромом (ОР — 0,83; 95 % ДИ — 0,72 – 0,97; $p = 0,015$) у лиц с COVID-19. Терапия статинами достоверно не ассоциировалась с другими вторичными исходами (например, с острым повреждением почек, повреждением печени и повреждением сердца) и повышенным уровнем креатинфосфокиназы или трансаминаз. У пациентов, получавших статины, наблюдались более низкие уровни СРБ, интерлейкина 6 и количества нейтрофилов.

Эксперты объясняют положительное влияние статинов на течение COVID-19 тем, что статины могут модулировать проникновение вируса SARS-CoV2 в клетку, воздействуя на рецепторы SARS-CoV-2, ангиотензин превращающий фермент 2 (АПФ2) и CD147 и / или сцепление липидных плотов. Статины, вызывая активацию аутофагии, могут регулировать репликацию или деградацию вируса, оказывая защитные эффекты [64].

Следует отметить, что COVID-19 может вызывать нарушения липидного обмена, как это было описано ранее при инфекции SARS-CoV, таким образом, повышенная кумулятивная нагрузка холестерином может еще более усугубить сердечно-сосудистый риск у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [65]. Другим

аспектом, который следует принимать во внимание, является роль холестерина в процессах проникновения вируса в клетку и его репликации. Известно, что липидные и холестерин-вые мембранные микродомены необходимы для проникновения коронавируса в клетку человека [66]. Glende J. и соавт. показали, что богатые холестерином мембранные микродомены облегчают взаимодействие между поверхностным гликопротеином S SARS-CoV и АПФ2 [67]. После проникновения в клетку РНК-вирус требует большого количества внутриклеточного холестерина и жирных кислот для образования репликационного комплекса, так, Soto-Acosta R. и соавт. показали что уровень клеточного холестерина, коррелирует с активностью 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы во время РНК-вирусной инфекции [68]. В этом контексте гиполипидемическая терапия может иметь двойной положительный эффект у пациентов с гиперхолестеринемией: за счет снижения сердечно-сосудистого риска и воздействия на COVID-19 [67].

В связи с вышеизложенным в настоящее время эксперты Российского кардиологического общества [69, 70], Евразийской Ассоциации терапевтов [71], Европейского общества кардиологов¹, эксперты Massachusetts General Hospital², рекомендуют следующее:

- продолжить прием статинов пациентам с COVID-19, которым они были назначены ранее по соответствующим показаниям;
- пациентам с COVID-19, не получающим статины, но имеющим показания для назначения этих препаратов, следует их назначить при отсутствии противопоказаний;
- пациентам с COVID-19, не имеющим показаний для назначения статинов, не следует их назначать для лечения инфекции COVID-19;
- если пациент не получает лопинавир \ ритонавир или атазанавир, то рекомендуется назначить аторвастатин 40 мг или розувастатин 20 мг ежедневно;
- если пациент получает противовирусные препараты, обладающие лекарственным взаимодействием со статинами, рекомендовано назначить правастатин 80 мг или питевастатин 4 мг ежедневно;
- рекомендуется контролировать безопасность применения статинов у пациентов с COVID-19 согласно инструкциям к этим лекарственным препаратам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

¹ ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last updated on 10 June 2020. Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance> Accessed July 2, 2020.

² Massachusetts General Hospital. Version 2.0 4/10/2020 <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/rationale-for-consideration-of-statins-for-COVID-19-patient.pdf>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *medRxiv* 2020.04.23.20076042. <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>
2. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109:531–538. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;Feb 24. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
4. Clemente GS, Rickmeier J, Antunes IF, Zarganes-Tzitzikas T, Dömling A, Ritter T, et al. [18F]Atorvastatin: synthesis of a potential molecular imaging tool for the assessment of statin-related mechanisms of action. *EJNMMI Res.* 2020;10(1):34. <https://doi.org/10.1186/s13550-020-00622-4>.
5. Ambrose JA, Martinez EE. A new paradigm for plaque stabilization. *Circulation.* 2002;105(16):2000-4. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000012528.89469.8e>.
6. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation.* 2001;103(2):276-83. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.2.276>.
7. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
8. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1559-1561. <https://doi.org/10.1111/jth.14849>.
9. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020; Mar 27. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>. Epub ahead of print.
10. Hu T, Chen B, Zhou S, Mao J. Simvastatin inhibits inflammatory response in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW264.7 macrophages through the microRNA-22/Cyr61 axis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(8):3925-3933. PMID: 31949780.
11. Gorabi AM, Kiaie N, Hajighasemi S, Banach M, Penson PE, Jamialahmadi T, et al. Statin-Induced Nitric Oxide Signaling: Mechanisms and Therapeutic Implications. *J Clin Med.* 2019;8(12):2051. <https://doi.org/10.3390/jcm8122051>.
12. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and primary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2017;4(2):e83-e93. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30184-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30184-3).
13. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and secondary prevention of venous thromboembolism: pooled analysis of published observational cohort studies. *Eur Heart J.* 2017;38(20):1608-1612. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx107>
14. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352(1):20-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042378>.
15. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA.* 2004;292(11):1307-16. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1307>.
16. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.286.1.64>.
17. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med.* 2001;344(26):1959-65. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106283442601>.
18. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation.* 2002;106(12):1447-52. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000029743.68247.31>.
19. Nagashima T, Okazaki H, Yudoh K, Matsuno H, Minota S. Apoptosis of rheumatoid synovial cells by statins through the blocking of protein geranylgeranylation: a potential therapeutic approach to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):579-86. <https://doi.org/10.1002/art.21564>
20. Geng J, Xu H, Yu X, Xu G, Cao H, Lin G, et al. Rosuvastatin protects against oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cell injury of atherosclerosis in vitro. *Mol Med Rep.* 2019;19(1):432-440. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9666>.
21. Yinjuan T, Jianjun W, Yinglu G, Weijun C, Weijun T, Mingying L. [Effect of atorvastatin on LOX-1 and eNOS expression in collateral vessels of hypercholesterolemic rats]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2019;39(11):1265-1272. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2019.11.01>. (in Chinese)
22. Hostenbach S, D'Haeseleer M, Kooijman R, De Keyser J. Modulation of Cytokine-Induced Astrocytic Endothelin-1 Production as a Possible New Approach to the Treatment of Multiple Sclerosis. *Front Pharmacol.* 2020;10:1491. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01491>
23. Aslam M, Troidl C, Tanislav C, Rohrbach S, Gündüz D, Hamm CW. Inhibition of Protein Prenylation of GTPases Alters Endothelial Barrier Function. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1):2. <https://doi.org/10.3390/ijms21010002>.
24. John S, Schneider MP, Delles C, Jacobi J, Schmieder RE. Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients. *Am Heart J.* 2005;149(3):473. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.06.027>
25. Undas A, Brummel KE, Musial J, Mann KG, Szczeklik A. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation.* 2001;103(18):2248-53. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.18.2248>.
26. Chang SN, Wu CK, Lai LP, Chiang FT, Hwang JJ, Tsai CT. The effect and molecular mechanism of statins on the expression of human anti-coagulation genes. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(19):3891-3898. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03100-w>.
27. Violi F, Carnevale R, Pastori D, Pignatelli P. Antioxidant and antiplatelet effects of atorvastatin by Nox2 inhibition. *Trends Cardiovasc Med.* 2014;24(4):142-8. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2013.09.006>.
28. Eto M, Kozai T, Cosentino F, Joch H, Lüscher TF. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation.* 2002;105(15):1756-9. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000015465.73933.3b>.

29. Schol-Gelok S, van der Hulle T, Biedermann JS, van Gelder T, Klok FA, van der Pol LM, et al. Clinical effects of antiplatelet drugs and statins on D-dimer levels. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(7):e12944. <https://doi.org/10.1111/eci.12944>.
30. Oesterle A, Liao JK. The Pleiotropic Effects of Statins - From Coronary Artery Disease and Stroke to Atrial Fibrillation and Ventricular Tachyarrhythmia. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(3):222-232. <https://doi.org/10.2174/157016116666180817155058>.
31. Laufs U, Gertz K, Huang P, Nickenig G, Böhm M, Dirnagl U, et al. Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases platelet activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke*. 2000;31(10):2442-9. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.10.2442>.
32. Dichtl W, Dulak J, Frick M, Alber HF, Schwarzacher SP, Ares MP, et al. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(1):58-63. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000043456.48735.20>.
33. Jougasaki M, Ichiki T, Takenoshita Y, Setoguchi M. Statins suppress interleukin-6-induced monocyte chemo-attractant protein-1 by inhibiting Janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathways in human vascular endothelial cells. *Br J Pharmacol*. 2010;159(6):1294-303. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00612.x>.
34. Kagami S, Owada T, Kanari H, Saito Y, Suto A, Ikeda K, et al. Protein geranylgeranylation regulates the balance between Th17 cells and Foxp3+ regulatory T cells. *Int Immunol*. 2009;21(6):679-89. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxp037>.
35. Gilbert R, Al-Janabi B, Tomkins-Netzer O, Lightman S. Statins as anti-inflammatory agents: A potential therapeutic role in sight-threatening non-infectious uveitis. *Porto Biomed J*. 2017;2(2):33-39. <https://doi.org/10.1016/j.pbj.2017.01.006>.
36. Jameel A, Ooi KG, Jeffs NR, Galatowicz G, Lightman SL, Calder VL. Statin Modulation of Human T-Cell Proliferation, IL-1 β and IL-17 Production, and IFN- γ T Cell Expression: Synergy with Conventional Immunosuppressive Agents. *Int J Inflam*. 2013;2013:434586. <https://doi.org/10.1155/2013/434586>.
37. Krysiak R, Okopien B. The effect of ezetimibe and simvastatin on monocyte cytokine release in patients with isolated hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57(4):505-12. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318211703b>.
38. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med*. 2001;7(6):687-92. <https://doi.org/10.1038/89058>.
39. Yuan S. Statins May Decrease the Fatality Rate of Middle East Respiratory Syndrome Infection. *mBio*. 2015;6(4):e01120. <https://doi.org/10.1128/mBio.01120-15>.
40. Totura AL, Whitmore A, Agnihotram S, Schäfer A, Katze MG, Heise MT, et al. Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *mBio*. 2015;6(3):e00638-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.00638-15>.
41. Yuan X, Deng Y, Guo X, Shang J, Zhu D, Liu H. Atorvastatin attenuates myocardial remodeling induced by chronic intermittent hypoxia in rats: partly involvement of TLR-4/MYD88 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;446(1):292-7. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.02.091>.
42. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res*. 2013;99:417-35. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.06.018>.
43. Fedson DS. Clinician-initiated research on treating the host response to pandemic influenza. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):790-795. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1378292>.
44. 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. <https://doi.org/10.1155/2014/872370>.
45. Kumaki Y, Morrey JD, Barnard DL. Effect of statin treatments on highly pathogenic avian influenza H5N1, seasonal and H1N1pdm09 virus infections in BALB/c mice. *Future Virol*. 2012;7(8):801-818. <https://doi.org/10.2217/fvl.12.71>.
46. Salomon R, Hoffmann E, Webster RG. Inhibition of the cytokine response does not protect against lethal H5N1 influenza infection. Version 2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(30):12479-81. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705289104>.
47. Belser JA, Szretter KJ, Katz JM, Tumpey TM. Simvastatin and oseltamivir combination therapy does not improve the effectiveness of oseltamivir alone following highly pathogenic avian H5N1 influenza virus infection in mice. *Virology*. 2013;439(1):42-6. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.01.017>.
48. Radigan KA, Ulrich D, Misharin AV, Chiarella SE, Soberanes S, Gonzalez A, et al. The effect of rosuvastatin in a murine model of influenza A infection. *PLoS One*. 2012;7(4):e35788. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035788>.
49. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest*. 2007;131(4):1006-12. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1997>.
50. Atamna A, Babitch T, Bracha M, Sorek N, Haim BZ, Elis A, et al. Statins and outcomes of hospitalized patients with laboratory-confirmed 2017-2018 influenza. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(12):2341-2348. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03684-y>.
51. Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, Reingold A, Gershman K, Meek J, et al. Association between use of statins and mortality among patients hospitalized with laboratory-confirmed influenza virus infections: a multistate study. *J Infect Dis*. 2012;205(1):13-9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir695>.
52. Pawelka E, Karolyi M, Daller S, Kaczmarek C, Laferl H, Niculescu I, et al. Influenza virus infection: an approach to identify predictors for in-hospital and 90-day mortality from patients in Vienna during the season 2017/18. *Infection*. 2020;48(1):51-56. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01335-0>.
53. Fedson DS. A practical treatment for patients with Ebola virus disease. *J Infect Dis*. 2015;211(4):661-2. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu474>.
54. Shyamsundar M, McKeown ST, O'Kane CM, Craig TR, Brown V, Thickett DR, et al. Simvastatin decreases lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(12):1107-14. <https://doi.org/10.1164/rccm.200810-1584OC>.
55. Shen L, Mo H, Cai L, Kong T, Zheng W, Ye J, et al. Losartan prevents sepsis-induced acute lung injury and decreases activation of nuclear factor kappaB and mitogen-activated protein kinases. *Shock*. 2009;31(5):500-6. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318189017a>.
56. Li Y, Cao Y, Zeng Z, Liang M, Xue Y, Xi C, et al. Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis prevents lipopolysaccharide-induced apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells by inhibiting JNK/NF- κ B pathways. *Sci Rep*. 2015;5:8209. <https://doi.org/10.1038/srep08209>.
57. Fedson DS. Treating the host response to emerging virus diseases: lessons learned from sepsis, pneumonia, influenza

- and Ebola. *Ann Transl Med.* 2016;4(21):421. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.11.03>.
58. Fedson DS, Jacobson JR, Rordam OM, Opal SM. Treating the Host Response to Ebola Virus Disease with Generic Statins and Angiotensin Receptor Blockers. *mBio.* 2015;6(3):e00716. <https://doi.org/10.1128/mBio.00716-15>.
59. Fedson DS, Rordam OM. Treating Ebola patients: a 'bottom up' approach using generic statins and angiotensin receptor blockers. *Int J Infect Dis* 2015;36:80–84. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2015.04.019>
60. Pizzorno A, Padey B, Terrier O, Rosa-Calatrava M. Drug Repurposing Approaches for the Treatment of Influenza Viral Infection: Reviving Old Drugs to Fight Against a Long-Lived Enemy. *Front Immunol.* 2019;10:531. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00531>.
61. Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, Pirro M, Al-Rasadi K, Jamialahmadi T, et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci.* 2020;16(3):490–496. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.94655>.
62. De Spiegeleer A, Bronselaer A, Teo JT, Byttebier G, De Tré G, Belmans L, et al. The Effects of ARBs, ACEis, and Statins on Clinical Outcomes of COVID-19 Infection Among Nursing Home Residents. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21(7):909–914. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.06.018>.
63. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, Shen L, Zhao YC, Yuan Y, et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020:S1550-4131(20)30316-8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.015>.
64. Rodrigues-Diez RR, Tejera-Muñoz A, Marquez-Exposito L, Rayego-Mateos S, Santos Sanchez L, Marchant V, et al. Statins: Could an old friend help in the fight against COVID-19? *Br J Pharmacol.* 2020;10.1111/bph.15166. <https://doi.org/10.1111/bph.15166>. Epub ahead of print.
65. Scicali R, Di Pino A, Piro S, Rabuazzo AM, Purrello F. May statins and PCSK9 inhibitors be protective from COVID-19 in familial hypercholesterolemia subjects? *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(7):1068–1069. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.05.003>.
66. Neufeldt CJ, Cortese M, Acosta EG, Bartenschlager R. Rewiring cellular networks by members of the Flaviviridae family. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):125–142. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.170>.
67. Glende J, Schwegmann-Wessels C, Al-Falah M, Pfeifferle S, Qu X, Deng H, et al. Importance of cholesterol-rich membrane microdomains in the interaction of the S protein of SARS-coronavirus with the cellular receptor angiotensin-converting enzyme 2. *Virology.* 2008;381(2):215–21. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.08.026>.
68. Soto-Acosta R, Mosso C, Cervantes-Salazar M, Puerta-Guardo H, Medina F, Favari L, et al. The increase in cholesterol levels at early stages after dengue virus infection correlates with an augment in LDL particle uptake and HMG-CoA reductase activity. *Virology.* 2013;442(2):132–47. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.04.003>.
69. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3801. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
70. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Тарловская Е.И., Конради А.О., Панченко Е.П., и др. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19. *Кардиология.* 2020;60(6):4–14. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1180>
71. Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А., Болдина М.В., Батюшин М.М., Аметов А.С., Арутюнов А.Г., и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-Cov-2. *Терапевтический архив.* 2020;92(9). <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.09.000703>

Информация об авторе

Тарловская Екатерина Иосифовна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия. ORCID:0000-0002-9659-7010. e-mail: etarlovskaya@mail.ru.

Information about the author

Ekaterina I. Tarlovsky — Dr. Sci. (Med.), Professor, head of the Department of therapy and cardiology, Volga Research Medical University. Nizhny Novgorod, Russia. ORCID:0000-0002-9659-7010. e-mail: etarlovskaya@mail.ru.