

Значение антигипертензивной и гиполипидемической терапии в лечении пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19

Подзолков В.И., Тарзиманова А.И.*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

В конце 2020 г. в медицинском сообществе появился новый термин «постковидный синдром» (post-COVID-19 syndrome). Распространенность данного синдрома достигает более 30% среди пациентов, перенесших COVID-19, а его продолжительность может варьировать от 12 нед до 6 мес. Одним из наиболее тяжелых последствий COVID-19 является поражение сердечно-сосудистой системы, имеющее разнообразные механизмы: дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; патологический системный воспалительный ответ; прямое действие вируса на миокард с развитием миокардита; дыхательная недостаточность с гипоксией, приводящие к повреждению кардиомиоцитов; микроваскулярное повреждение из-за гипоперфузии, повышенной сосудистой проницаемости, ангиоспазма и прямого повреждающего действия вируса на эндотелий коронарных артерий; тромботические осложнения вследствие прокоагулянтного и протромбогенного эффекта системного воспаления. Одним из наиболее перспективных направлений в лечении и профилактике повреждений сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией, перенесших COVID-19, является назначение антигипертензивных препаратов, обладающих наиболее выраженными органопротективными свойствами, совместно со статинами. Фиксированная комбинация лизиноприла, амлодипина и розувастатина представляет собой эффективный лекарственный препарат, который позволяет достигнуть не только адекватного гипотензивного и липидснижающего эффектов, но и, благодаря его выраженным органопротективным свойствам, ожидать уменьшения сердечно-сосудистого риска и осложнений у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, антигипертензивная, гиполипидемическая терапия.

Для цитирования: Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Значение антигипертензивной и гиполипидемической терапии в лечении пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):310-314. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-01.

The Importance of Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy in the Treatment of Patients with a New Coronavirus Infection COVID-19

Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I.*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

At the end of 2020, a new term "post-COVID-19 syndrome" appeared in the medical community. The prevalence of this syndrome reaches more than 30% among patients who have had COVID-19, and its duration can vary from 12 weeks to 6 months. One of the most severe consequences of COVID-19 is the defeat of the cardiovascular system, which has a variety of mechanisms: dysregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system; pathological systemic inflammatory response; direct action of the virus on the myocardium with the development of myocarditis; respiratory failure with hypoxia, leading to damage to cardiomyocytes; microvascular damage due to hypoperfusion, increased vascular permeability, angiospasm and the direct damaging effect of the virus on the endothelium of the coronary arteries; thrombotic complications due to the procoagulant and prothrombotic effect of systemic inflammation. One of the most promising directions in the treatment and prevention of damage to the cardiovascular system in patients with hypertension who have undergone COVID-19 is the appointment of antihypertensive drugs that have the most pronounced organoprotective properties together with statins. The single pill combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin is an effective drug that allows achieving not only adequate hypotensive and lipid-lowering effects, but also due to its pronounced organoprotective properties, to expect a reduction in cardiovascular risk and complications in patients who have suffered a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, antihypertensive, lipid-lowering therapy.

For citation: Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. The Importance of Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy in the Treatment of Patients with a New Coronavirus Infection COVID-19. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):310-314. DOI:10.20996/1819-6446-2021-03-01.

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): tarzimanova@mail.ru

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), явилась вызовом системе здравоохранения большинства стран мира. Известно, что наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение органов дыхания, при этом патофизиологические механизмы данного заболевания характеризует высокая воспалительная активность, широкий спектр иммунных реакций и тром-

ботические осложнения, приводящие к полиорганному поражению [1].

Анализ факторов, связанных с тяжелым течением и неблагоприятными прогнозом COVID-19, указывает на важную роль коморбидной патологии [2]. Новая коронавирусная инфекция представляет особую угрозу для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: смертность у больных с COVID-19 и сердечно-сосудистой патологией существенно выше, чем у пациентов без заболеваний сердца [3]. Это означает, что профилактические меры в период пандемии COVID-19 должны складываться как из мероприятий

Received/Поступила: 17.03.2021

Accepted/Принята в печать: 26.03.2021

по предотвращению инфицирования, так и мероприятий, направленных на оптимальный контроль коморбидной патологии.

Распространенность и клинические проявления постковидного синдрома

В настоящее время имеются доказательства, что у пациентов, перенесших COVID-19, может сохраняться высокий риск сердечно-сосудистых осложнений и в отдаленном периоде заболевания [4]. Реабилитация больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, является одним из наиболее актуальных вопросов современной медицины. В конце 2020 г. в медицинском сообществе появился новый термин «постковидный синдром» (post-COVID-19 syndrome) [5]. Распространенность данного синдрома достигает более 30% среди пациентов, перенесших COVID-19, а его продолжительность может варьировать от 12 нед до 6 мес [6].

К основным клиническим проявлениям постковидного синдрома относят одышку, выраженную слабость, субфебрильную температуру, потерю обоняния, кожные высыпания, когнитивные нарушения, расстройства желудочно-кишечного тракта [5]. Одним из наиболее тяжелых последствий COVID-19 является поражение сердечно-сосудистой системы, в том числе, возникновение различных нарушений сердечного ритма, развитие острого коронарного синдрома и другие повреждения миокарда [2]. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы разнообразны: дисрегуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; патологический системный воспалительный ответ; прямое действие вируса на миокард с развитием миокардита; дыхательная недостаточность с гипоксией, приводящие к повреждению кардиомиоцитов; микроваскулярное повреждение из-за гипоперфузии, повышенной сосудистой проницаемости, ангиоспазма и прямого повреждающего действия вируса на эндотелий коронарных артерий; тромботические осложнения вследствие прокоагулянтного и протромбогенного эффекта системного воспаления [3].

В нескольких эпидемиологических исследованиях было показано, что наиболее часто поражения сердечно-сосудистой системы после COVID-19 наблюдаются у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), которая диагностируется более чем у 30% больных с коронавирусной инфекцией [7]. Высокая распространенность АГ при COVID-19 не подразумевает причинно-следственную связь между этими заболеваниями, так как наиболее часто АГ страдают люди пожилого возраста, и именно они подвергаются высокому риску инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Наличие АГ ухудшает прогноз пациентов с COVID-19 и повышает риск летального исхода более чем в 2 раза [7].

Антигипертензивная терапия в лечении постковидного синдрома

Одним из наиболее перспективных направлений в лечении и профилактике поврежденных сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ, перенесших COVID-19, является назначение антигипертензивных препаратов, обладающих наиболее выраженными органопротективными свойствами [3].

В настоящее время имеются неоспоримые доказательства того, что отказ от планового приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА) существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [8]. Применение этих лекарственных препаратов способствует уменьшению выраженности фиброза миокарда, улучшению функции эндотелия, активации медиаторов окислительного стресса и уменьшению воспаления, что обеспечивает кардиопротективные эффекты при COVID-19.

Многочисленные рандомизированные клинические исследования убедительно показывают, что монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа больных АГ, большинству пациентов требуется комбинация как минимум из двух препаратов [9]. Сравнительный анализ влияния различных схем комбинированной терапии АГ на частоту сердечно-сосудистых осложнений показал высокую эффективность сочетания иАПФ и дигидропиридинового антагониста кальция АК, так как обе группы препаратов действуют как вазодилататоры и обладают синергизмом в отношении снижения артериального давления. При этом механизмы антигипертензивного действия иАПФ и АК кардинально различаются, что определяет потенцирование эффектов данных классов препаратов при их совместном применении. Кроме того, совместное применение иАПФ и АК позволяет нейтрализовать контррегуляторные механизмы, снижающие эффективность препаратов.

Место статинов в терапии постковидного синдрома

В настоящее время активно обсуждается назначение статинов в лечении пациентов, перенесших COVID-19. Статины известны своим плейотропным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, они могут играть потенциальную роль в качестве дополнительной терапии для уменьшения эндотелиальной дисфункции и воспаления [10-12].

Еще в 2012 г. M.L. Vandermeer опубликовали результаты своей работы, в которой было убедительно продемонстрировано, что прием статинов может снизить смертность пациентов, госпитализированных в стационар с гриппом [10].

Есть данные о возможном положительном влиянии статинов на течение COVID-19. Помимо неспецифического противовоспалительного и иммуномодулирующего действия, в ряде фундаментальных исследований имеются доказательства, что статины снижают способность вирусных частиц к репликации за счет прямого ингибирования главной вирусной протеазы SARS-CoV-2 (Mpro) [11].

В работе L.B. Daniels было показано, что прием статинов статистически значимо снижал риск развития тяжелой формы COVID-19 (отношение шансов 0,29; 95% доверительный интервал 0,11-0,71; $p < 0,01$) и существенно уменьшал продолжительность пребывания пациентов в стационаре [12].

Применение фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина в лечении пациентов, перенесших COVID-19

Одним из наиболее современных лекарственных препаратов, обладающим антигипертензивным и гиполипидемическим эффектами, является фиксированная комбинация лизиноприла, амлодипина и розувастатина (Эквамер, Гедеон Рихтер). Наличие нескольких вариантов дозировок препарата и возможность принимать капсулу 1 р/сут позволяет гибко дозировать препарат в зависимости от индивидуальных потребностей пациентов и значительно повышает приверженность к терапии. В данной фиксированной комбинации объединены препараты, имеющие наиболее выраженные органопротективные свойства, что позволяет существенно снизить сердечно-сосудистый риск у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Лизиноприл – один из наиболее известных и хорошо изученных препаратов с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами. Отличительная особенность лизиноприла – длительный период полувыведения, что позволяет хорошо контролировать уровень АД и предотвращать его утренние подъемы при однократном приеме. Его действие начинается через 1 ч после приема внутрь; пик эффекта развивается через 4-6 ч, а продолжительность действия достигает 24 ч. В исследованиях PREVAIL, TROPHY и др. было доказано значительное превосходство лизиноприла в удержании целевых значений АД при сравнении с другими антигипертензивными средствами [13, 14].

Проведенные клинические исследования доказали высокие органопротективные свойства лизиноприла, в исследовании SAMPLE была доказана его способность уменьшать гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ). На фоне терапии лизиноприлом в дозе 20 мг/сут у больных АГ с ГЛЖ наблюдалось уменьшение индекса массы

миокарда левого желудочка на 15,8% [15]. Назначение лизиноприла больным сахарным диабетом 2 типа улучшало показатели азот-выделительной функции почек, уменьшало экскрецию белка с мочой и снижало смертность больных хронической болезнью почек [16]. Кроме того, у больных с АГ и сахарным диабетом 2 типа при приеме лизиноприла наблюдалось снижение уровня гликозилированного гемоглобина и липидов крови. В исследовании EUCLID была доказана способность лизиноприла замедлять развитие и прогрессирование начальной стадии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом I типа [17].

Важным аспектом органопротективного действия комбинации иАПФ и антагониста кальция (АК) является предупреждение и замедление ремоделирования сосудов и уменьшение эндотелиальной дисфункции. Совместное применение амлодипина и лизиноприла сопровождается снижением жесткости сосудистой стенки, улучшением эндотелий-зависимой вазодилатации за счет возрастания продукции NO. Улучшение функции эндотелия при приеме комбинированной антигипертензивной терапии может способствовать нивелированию повреждений сердечно-сосудистой системы у больных, перенесших COVID-19 [18].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют об антиатеросклеротическом эффекте амлодипина [19-21]. Антиатерогенное действие АК обусловлено их антиоксидантными и антипролиферативными свойствами, что препятствует проникновению и депонированию эфиров холестерина в сосудистой стенке.

Амлодипин, как и другие АК, обладает способностью замедлять агрегацию тромбоцитов. В исследовании PREVENT у 825 больных с ангиографическими признаками стенозирующего атеросклероза амлодипин статистически значимо уменьшал толщину интимы сонных артерий [19]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CAPARES назначение амлодипина больным, перенесшим ангиопластику коронарной артерии, снижало суммарный риск неблагоприятных исходов на 35% [20]. В рамках сравнительного рандомизированного исследования CAMELOT с помощью внутрисосудистой эхокардиографии изучено влияние амлодипина на прогрессирование коронарного атеросклероза. У больных ИБС при приеме амлодипина отмечалась отчетливая тенденция к снижению прогрессирования атеросклеротического процесса [21].

Третьим компонентом препарата «Эквамер» является розувастатин. Наряду с высокоэффективным гиполипидемическим действием розувастатин обладает выраженными плейотропными эффектами, повышает продукцию оксида азота (NO) за счет усиления экспрессии эндотелиальной NO-синтазы [22].

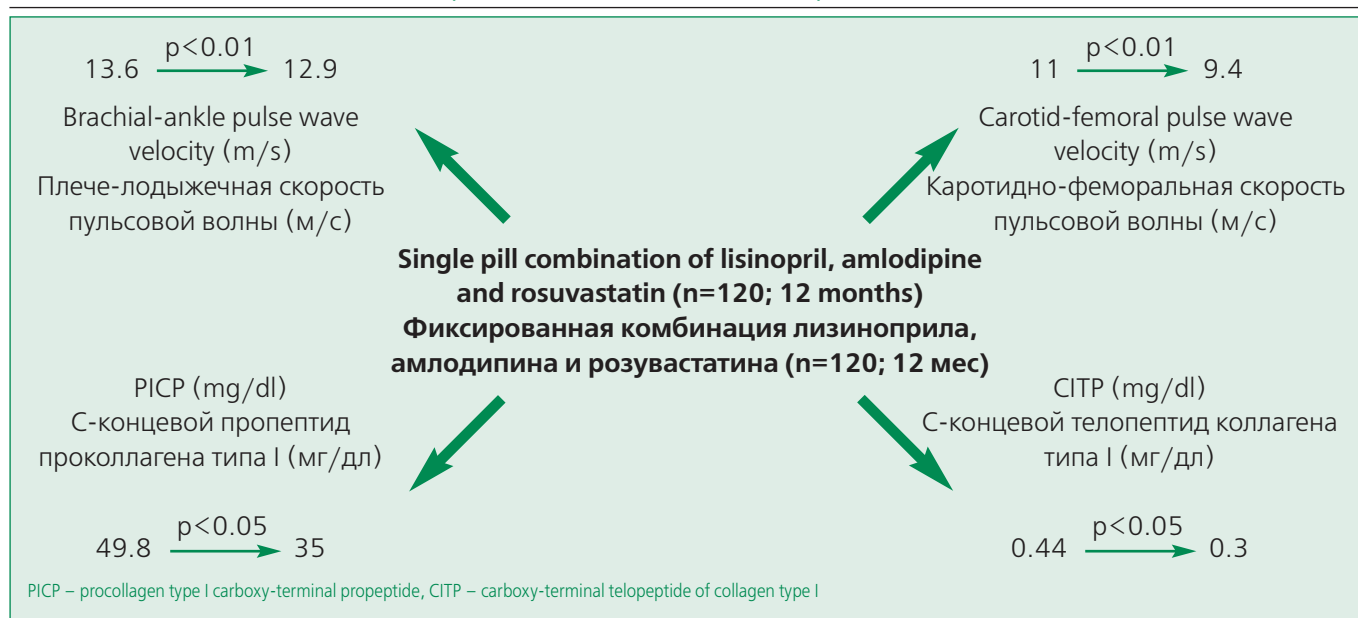


Figure 1. Changes in the parameters of the rigidity of the vascular wall and the levels of markers of collagen synthesis with long-term use of the single pill combination of lisinopril, amlodipine and rosuvastatin (adapted from [26])

Рисунок 1. Динамика параметров жесткости сосудистой стенки и маркеров синтеза коллагена при длительном приеме фиксированной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина (адаптировано из [26])

Противовоспалительное свойство розувастатина привлекает сегодня особое внимание. В ряде исследований обнаружено, что прием розувастатина статистически значительно уменьшает концентрацию С-реактивного белка как одного из наиболее значимых маркеров воспаления [23]. Высокая противовоспалительная активность розувастатина была продемонстрирована в исследовании ORION: авторы сделали вывод, что длительная терапия розувастатином стабилизирует атероматозную бляшку за счет уменьшения в ней содержания липидов и подавления воспаления [24].

Результаты исследования ASTEROID убедительно доказали, что прием розувастатина в дозе 10 мг/сут с целью первичной профилактики через пять лет приводит к статистически значимому снижению общей смертности на 20%, количества инфарктов миокарда на 54%, числа инсультов на 48% [25].

В исследовании JUPITER продемонстрирована эффективность розувастатина в снижении сердечно-сосудистого риска при первичной профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у пациентов с низким риском развития осложнений, но с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка [23].

Одним из наиболее значимых эффектов тройной комбинации лизиноприла, амлодипина и розувастатина является выраженное кардиопротективное действие за счет уменьшения жесткости сосудистой стенки, антифибротического эффекта и улучшения функции эндотелия.

В исследовании З.Н. Бланковой и соавт. была показана достоверная динамика уменьшения скорости пульсовой волны (СПВ) и биохимических маркеров фиброза при длительном приеме фиксированной комбинации амлодипина, лизиноприла и розувастатина у пациентов с АГ (рис. 1) [26].

Авторы сделали вывод, что фиксированная комбинация амлодипина, лизиноприла и розувастатина у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений привела к достижению целевых значений АД, показателей липидного спектра, снижению показателей жесткости сосудистой стенки и биохимических маркеров фиброза [25].

Оптимальная терапия больных высокого сердечно-сосудистого риска предполагает применение комбинированных препаратов с взаимодополняющими механизмами действия. Можно полагать, что антифибротические свойства препарата Эквамер позволяют рекомендовать его для уменьшения сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 и постковидном синдроме.

Заключение

Таким образом, фиксированная комбинация лизиноприла, амлодипина и розувастатина представляет собой эффективный лекарственный препарат, который может быть использован у широкого круга пациентов. Назначение данной фиксированной комбинации позволяет достигнуть не только адекватных гипотензивного и липидснижающего эффектов, но и, благодаря

выраженным органопротективным свойствам, ожидать уменьшения сердечно-сосудистого риска и осложнений у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2.

Отношения и Деятельность: Публикация статьи поддержана компанией Гедеон Рихтер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities: The publication of the article is supported by Gedeon Richter, but it did not affect his own opinion of the authors.

References / Литература

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Features of the management of comorbid patients during a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19). *National Consensus 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630 (In Russ.) [Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дощицин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2020;19(4):2630]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2630
- ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic [cited by Mar 01, 2021]. Available from: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
- Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801 (In Russ.) [Шляхо Е.В. Конради А.О., Арутюнов Г.П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(3):3801. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
- Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020;54(16):949-59. DOI:10.1136/bjsports-2020-102596.
- Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00542-2020. DOI:10.1183/23120541.00542-2020.
- Pranata R, Lim MA, Huang I, et al. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020;21(2):1470320320926899. DOI:10.1177/1470320320926899.
- Lo KB, Bhargava R, Salacup G, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers and outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2020;18(12):919-30. DOI:10.1080/14779072.2020.1826308.
- Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786 (In Russ.) [Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский Кардиологический Журнал. 2020;25(3):3786]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Vandermeer ML, Thomas AR, Kamimoto L, 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;205:13-9. DOI:10.1093/infdis/jir695.
- Reiner Ž, Hatamipour M, Banach M, et al. Statins and the COVID-19 main protease: in silico evidence on direct interaction. *Arch Med Sci*. 2020;16(3):490-6. DOI:10.5114/aoms.2020.94655.
- Daniels LB, Sitapati AM, Zhang J, et al. Relation of Statin Use Prior to Admission to Severity and Recovery Among COVID-19 Inpatients. *Am J Cardiol*. 2020;S0002-9149(20)30947-4. DOI:10.1016/j.amjcard.2020.09.012.
- Malacco E, Santonastaso M, Vari NA, et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVALE) study. *Clin Ther*. 2004;26(6):855-65. DOI:10.1016/S0149-2918(04)90129-4.
- Reisin E, Weir MR, Falkner B, et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. *Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. Hypertension*. 1997;30(1 Pt 1):140-5. DOI:10.1161/01.hyp.30.1.140.
- Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. Study on monitoring of blood pressure and lisinopril evaluation. *Circulation*. 1997;95(6):1464-70. DOI:10.1161/01.cir.95.6.1464.
- Terpstra WF, May JF, Smit AJ, et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens*. 2001;19(2):303-9. DOI:10.1097/00004872-200102000-00018.
- Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet*. 1997;349(9068):1787-92. DOI:10.1016/S0140-6736(96)10244-0.
- Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020;9(7):1652. DOI:10.3390/cells9071652.
- Hernández RH, Armas-Hernández MJ, Velasco M. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am J Ther*. 2003;10(6):409-14. DOI:10.1097/00045391-200310000-00006.
- Jorgensen B, Thaulow E. Effects of amlodipine on ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty: secondary results of the Coronary Angioplasty Amlodipine Restenosis (CAPARES) Study. *Am Heart J*. 2003;145(6):1030-5. DOI:10.1016/S0002-8703(03)00082-6.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al., CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardioprovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292(18):2217-25. DOI:10.1001/jama.292.18.2217.
- Laufs U, Gertz K, Dirmagl U, et al. Rosuvastatin, a new-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischaemic stroke in mice. *Brain Res*. 2002;942(1-2):23-30. DOI:10.1016/S0006-8993(02)02649-5.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. 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.
- Underhill H, Yuan C, Zhao X, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J*. 2008;155(3):584 e1-e8. DOI:10.1016/j.ahj.2007.11.018.
- Nissen S, Stephen J, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295:1556-65. DOI:10.1001/jama.295.13.jp60002.
- Blankova ZN, Aslanyan NS. The effect of combination therapy on the state of the vascular wall in patients with high cardiovascular risk. *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):51-5 (In Russ.) [Бланкова З.Н., Асланян Н.С. Влияние комбинированной терапии на состояние сосудистой стенки у больных высокого сердечно-сосудистого риска. Системные Гипертензии. 2017;14(2):51-5]. DOI:10.26442/2075-082X_14.2.51-55.

About the Authors / Сведения об авторах:

Подзолков Валерий Иванович [Valery I. Podzolkov]
eLibrary SPIN 8683-2155, ORCID 0000-0002-0758-5609

Тарзиманова Аида Ильгизовна [Aida I. Tarzimanova]
eLibrary SPIN 2685-4078, ORCID 0000-0001-9536-8307