

Влияние интенсивной липидоснижающей терапии на когнитивные функции у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска

М.А.Воробьева, С.В.Виллевалде,
Ж.Д.Кобалава
Российский университет дружбы народов,
Москва

Цель. Изучение влияния интенсивной липидоснижающей терапии (аторвастатин 80 мг/сут) на когнитивные функции у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска. **Материал и методы.** Обследовали 93 пациента (58 мужчин, средний возраст 63,2±9,5 лет) с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) >1,8 ммоль/л или холестерина нелипопротеидов высокой плотности (ХС-нЛВП) >2,6 ммоль/л. До и через 6 мес от начала терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут проводилась оценка когнитивных функций с применением Монреальской шкалы (MoCA). Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica 8.0. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. **Результаты.** У 59 (63%) пациентов отмечался когнитивный дефицит (<26 баллов по MoCA). Изменение когнитивных функций на фоне высокодозовой терапии аторвастатином было статистически незначимо. **Вывод.** У 63% пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска отмечается когнитивный дефицит. Не выявлено влияния высокодозовой терапии статинами на когнитивные функции.

Ключевые слова: статины, интенсивная терапия статинами, когнитивные функции.

Effects of Intensive Lipid-Lowering Therapy on Cognitive Functions in High Cardiovascular Risk Patients

M.A.Vorobyeva, S.V.Villevaude, Zh.D.Kobalava
Peoples' Friendship University of Russia,
Moscow

Purpose: to investigate the effects of intensive lipid-lowering therapy on cognitive functions in patients with high cardiovascular risk. **Methods.** In 93 patients (58 male, 63.2±9.5 (M±SD) with history of clinically evident cardiovascular disease and fasting low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) >1.8 mmol/l or non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) >2.6 mmol/l, the cognitive impairment and effects of inten-

sive statin therapy (atorvastatin 80 mg/day) was assessed. Cognitive functions were evaluated by using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale before and 6 months after the start of aggressive statin therapy. Statistical analysis was performed with SPSS Version 8.0 statistic software package. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. **Results.** 59 (63%) patients had cognitive dysfunction (less than 26 scores by MoCA scale). Changes of cognitive function were insignificant. **Conclusion.** 63% of patients with high cardiovascular risk have cognitive impairment. No association between statin use and cognition was found. Intensive lipid-lowering therapy determines significant improvement of quality of life according to SF-36.

Key words: statins, intensive statin therapy, cognitive functions.

Введение

Результаты клинических исследований последних лет подчеркивают необходимость интенсивного снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и холестерина нелипопротеидов высокой плотности (ХС-нЛВП) у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском с применением высоких доз статинов – ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуказы (ГМГ-КоА редуказы) [1]. Агрессивная липидоснижающая терапия показала свое преимущество в профилактике сердечно-сосудистых событий над применением статинов в низких и средних дозах [2], что нашло отражение во многих практических руководствах. В современных клинических рекомендациях по лечению дислипидемии Российского кардиологического общества (РКО), Европейского общества кардиологов (ЕОК), Американской ассоциации сердца (ААС) видна отчетливая тенденция к расширению показаний к медикаментозной липидоснижающей терапии и ее интенсификации [3–5].

Данная формирующаяся парадигма ведет к закономерному учащению назначения статинов в высоких дозах. Соответственно возрастает интерес к изучению эффектов интенсивной липидомодифицирующей терапии как положительных, так и отрицательных.

Актуально изучение влияния липидоснижающей терапии на когнитивные функции. С одной стороны, были зарегистрированы случаи ухудшения мыслительных процессов на фоне применения данного класса препаратов [6, 7], а Управление контроля качества продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) отметило когнитивную дисфункцию в качестве возможного побочного эффекта статинов [8]. В то же время существует гипотеза о потенциальном положительном влиянии статинов на высшие корковые функции. Учитывая механизм действия и накопленные данные о плейотропных эффектах липидоснижающей терапии, на статины возлагались большие надежды в лечении и профилактике деменции. Результаты ряда исследований говорят о нейropsychологической безопасности статинов, а отдельные подтверждают замедление прогрессирования когнитивной дисфункции у дементных больных и снижение риска развития деменции у пациентов без анамнеза нарушений высшей нервной деятельности на фоне липидоснижающей терапии [9, 10].

Эффекты высокодозовой липидоснижающей терапии как на качество жизни, так и на когнитивные

Общая характеристика пациентов	
Показатели	Значение
Пол (мужчины/женщины), n (%)	58 (62,4)/35 (37,6)
Возраст, годы (M±SD)	63,2±9,5
>65 лет, n (%)	50 (53,8)
Курящие, n (%)	33 (35,5)
Абдоминальное ожирение, n (%)	42 (45,2)
Артериальная гипертензия (АГ), n (%)	74 (79,6)
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	61 (65,6)
Перенесенный ишемический инсульт, n (%)	44 (47,3)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	19 (20,4)
ХСН NYHA II, n (%)	51 (54,8)
ХСН NYHA I, n (%)	36 (38,7)
ФВ ЛЖ, % (M±SD)	52,8±6,5
ХБП, n (%)	23 (24,7)
вчСРБ >2,0 мг/дл, n (%)	28 (30,1)
ОХС, ммоль/л (M±SD)	4,94±1,19
ХС-ЛВП, ммоль/л (M±SD)	1,11±0,23
ХС-ЛНП, ммоль/л (M±SD)	3,06±1,01
ТГ, ммоль/л (M±SD)	1,93±0,63
ХС-ОЛНП, ммоль/л (M±SD)	0,75±0,29
ХС-нелВП, ммоль/л (M±SD)	3,8±1,05
Терапия статинами в анамнезе, n (%)	69 (74,2)

Примечание. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХБП – хроническая болезнь почек, вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, ОХС – общий холестерин, ХС-ОЛНП – холестерин очень низкой плотности.

функции, в том числе в российской популяции, мало изучены.

Целью исследования было изучение влияния интенсивной липидоснижающей терапии (аторвастатин 80 мг/сут) на когнитивные функции и качество жизни у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Материал и методы

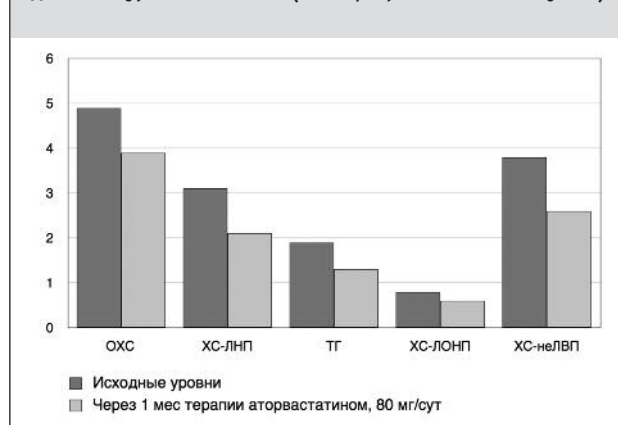
В исследование были включены 93 пациента (58 мужчин) в возрасте от 40 до 85 лет, с анамнезом инфаркта миокарда или ишемического инсульта и уровнем ХС-ЛНП >1,8 ммоль/л или ХС-нелВП >2,6 ммоль/л при уровне триглицеридов (ТГ) <4,5 ммоль/л натощак. Критериями исключения были непереносимость статинов, беременность и кормление грудью, заболевания печени в активной фазе.

Основные исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице.

У 45,2% пациентов в анамнезе было чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), у 15,1% – аортокоронарное шунтирование (АКШ). У 9,7% ранее диагностирован облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, у 16,1% – фибрилляция предсердий. Средний уровень глюкозы сыворотки крови составил 6,6±2,9 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-ЕР1 – 70±17 мл/мин/1,73м², медиана вчСРБ – 5,25 мг/дл (мин – 1,1; макс – 168,0). Уровень мочевой кислоты в среднем составил 315±87 мкмоль/л. Средний уровень систолического артериального давления (САД) – 129±12 мм рт. ст., диастолического артериального давления (ДАД) – 73±12 мм рт. ст., частоты сердечных сокращений (ЧСС) – 70±12 уд/мин.

Пациенты получали стандартную терапию сердечно-сосудистых заболеваний. 80,6% пациентов

Динамика уровней липидов (ммоль/л; $p < 0,05$ во всех случаях)



принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), 73,1% – β-блокаторы (ББ), 12,9% – блокаторы кальциевых каналов (БКК), 9,6% – нитраты, 95,7% – аспирин, 40,8% – клопидогрел, 5,4% – тикагрелор, 10,7% – пероральные антикоагулянты. Все пациенты с сахарным диабетом 2 типа получали медикаментозную гипогликемическую терапию: 36,8% из них (7,5% от общей популяции) получали монотерапию гликлазидом, 26,3% (5,4%) – метформин; 21,1% (4,3%) – инсулином. Комбинированную терапию гликлазидом и метформин получали 15,8% пациентов с сахарным диабетом.

На протяжении терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут дважды, перед началом и через 4 нед, определялись лабораторные показатели липидного спектра (ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ, ХС-нелВП), углеводного обмена (глюкоза сыворотки натощак, гликированный гемоглобин), функции печени (АСТ и АЛТ) и мышечного повреждения (КФК). Исходно и в динамике через 6 мес от начала высокодозовой терапии статинами с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) определялись показатели интеллектуально-мнестического статуса.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ Statistica 8.0. Применяли методы вариационной статистики с учетом типа распределения данных. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Через 4 нед терапии аторвастатином 80 мг/сут отмечалось достоверное снижение уровня холестерина и его фракций (рисунок). Изменения уровня ХС-ЛВП были незначимы.

За время наблюдения не было выявлено побочных эффектов со стороны печени и мышечной ткани.

Средний балл по MoCA составил 24,3±2,6. У 59 (63%) пациентов отмечался когнитивный дефицит (<26 баллов по MoCA). Пациенты, перенесшие ишемический инсульт, имели более выраженные нарушения высших корковых функций по сравнению с лицами без анамнеза нарушения мозгового кровообращения (22,4±3,1 и 24,7±2,7 баллов по MoCA соответственно, $p < 0,05$). Также выявлено различие в интеллектуально-мнестическом статусе пациентов старше и младше 65 лет: у людей пожилого возраста отмечались более низкие показатели высших мозговых функций (21,1±3,3 и 25,6±1,8 баллов по MoCA, $p < 0,05$). Выявлена отрицательная корреляционная связь набранных баллов по MoCA с уровнем вчСРБ (коэффициент корреляции Спирмена (r) -0,79; $p < 0,05$). Не наблюдалось зависимости выраженности

сти когнитивного дефицита от наличия артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа, от пола, курения, ожирения и других факторов риска. Также не выявлено ассоциации показателей ментального статуса с уровнем холестерина и его фракций.

Через 6 мес интенсивной липидоснижающей терапии средний балл по MoCA в общей популяции составил $23,9 \pm 3,1$. Изменение когнитивных функций на фоне высокодозовой терапии аторвастатином было статистически незначимым. В старшей возрастной группе (>65 лет) отмечалось снижение интеллектуально-мнестического статуса до $20,2 \pm 3,7$ баллов по MoCA, однако данная динамика также оказалась статистически незначимой ($p=0,1$).

Обсуждение

Лечение дислипидемии бесспорно занимает одно из ведущих мест в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время наблюдается отчетливая тенденция к интенсификации режимов липидоснижающей терапии. Остается открытым вопрос о зависимости интеллектуально-мнестического статуса от применения высоких доз статинов.

Объектом представленного анализа стала динамика когнитивных функций у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, получающих терапию аторвастатином в дозе 80 мг/сут.

Ограничения исследования – небольшой размер выборки и периода наблюдения, что следует учитывать при оценке результатов.

Выдвигались различные теории о влиянии липидоснижающей терапии на ментальный статус. С учетом известного уменьшения объема атеросклеротических бляшек в сосудах на фоне терапии статинами, приводящего к улучшению кровоснабжения различных органов, в том числе головного мозга, а также превентивного действия данного класса препаратов в отношении ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак, ожидалось статин-индуцированное улучшение когнитивных функций и протективный эффект в отношении деменции. Также предполагался положительный эффект статинов в замедлении прогрессирования болезни Альцгеймера в связи с возможным снижением синтеза β -амилоида и образования нейрофибрилярных клубков. С другой стороны, обсуждались возможное нарушение синтеза миелина при значительном снижении уровня холестерина, повреждение митохондрий на фоне терапии статинами и влияние на обмен мевалоната, приводящее к когнитивной дисфункции.

Полученные ранее клинические данные об эффектах статинов на высшую нервную деятельность противоречивы. Несмотря на сообщения о случаях статин-индуцированного ухудшения интеллектуально-мнестического статуса [11–13], в ряде рандомизированных клинических исследований не подтвердилась связь липидоснижающей терапии с развитием когнитивной дисфункции [14]. В отдельных исследованиях подтверждалась роль статинов в профилактике развития деменции. В США при проведении вторичного анализа исследования GEM (Ginkgo Evaluation of Memory Study) была проведена оценка 6-месячной динамики когнитивного статуса на фоне липидоснижающей терапии с применением шкал Modified Mini-Mental State Exam (3MSE), Clinical Dementia Rating Scale и AD Assessment Scale (ADAS-cog). Обследовали 3069 пациентов в возрасте 75 лет и старше, без исходного когнитивного дефицита или с умеренной когнитивной дисфункцией. У лиц с нормальным исходным ментальным стату-

сом терапия статинами ассоциировалась со снижением риска всех видов деменции (отношение рисков (ОР) 0,79, 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,65 до 0,96, $p=0,021$) и болезни Альцгеймера (ОР 0,57, 95% ДИ от 0,39 до 0,85, $p=0,005$). При этом отмечалось более выраженное снижение риска деменции у пациентов, принимающих липофильные статины. У пациентов с исходной умеренной когнитивной дисфункцией, напротив, не было выявлено статистически значимого нейропротективного эффекта [10]. Также среди участников исследования BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging) выявлена ассоциация уровня холестерина с риском развития деменции и подтвердилась гипотеза о значимости статинов в профилактике последней [15].

В то же время существует немалое количество данных об отсутствии какого-либо влияния липидоснижающей терапии на когнитивные функции. В проспективном клиническом исследовании правастатина были обследованы 5804 пациентов старших возрастных групп с высоким сердечно-сосудистым риском и не выявлено вклада липидомодулирующего препарата на показатели ментального статуса [16]. Похожие результаты получены и при исследовании влияния на интеллектуально-мнестические функции аторвастатина у пациентов, участвовавших в исследовании LORD (Lipid Lowering and Onset of Renal Disease trial) [17].

В проведенном нами исследовании не выявлено статистически значимого влияния терапии статинами в течение 6 мес на когнитивные функции, что не противоречит данным ряда последних исследований [18], однако целесообразно проведение более длительного мониторинга ментального статуса на фоне интенсивной липидоснижающей терапии.

Выводы

У 63% пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска отмечается когнитивный дефицит. Не выявлено влияния высокодозовой терапии статинами в течение 6 мес на когнитивные функции.

Литература

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670–81.
2. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 294 2005: 2437–2445. Erratum in: *JAMA*. 2005; 294: 3092.
3. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129: S1–S45.
4. Catapano A.L., De Backer G., Wiklund O. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
5. Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). М.: 2012, http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf / Aronov D.M., Arabidze G.G., Ahmedzhanov N.M. i dr. Diagnostika i korrekcija narushenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii (V peresmotr). М.: 2012, http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf [in Russian]

6. King D.S., Wilburn A.J., Wofford M.R. et al. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. *Pharmacotherapy*. 2003; 23 (12):1663–7.
7. Parker B.A., Polk D.M., Rabdiya V. et al. Changes in memory function and neuronal activation associated with atorvastatin therapy. *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (6): 236e–40e.
8. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs; 2012 (cited 9 July 2013). <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm293330.htm>
9. Brass L.M., Alberts M.J., Sparks L. An assessment of statin safety by neurologists. *Am J Cardiol*. 2006; 97 (8A): 86C.9.
10. Bettermann K., Arnold A.M., Williamson J. et al. Statins, risk of dementia, and cognitive function: secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011; 21 (6): 436–44.
11. King D.S., Wilburn A.J., Wofford M.R. et al. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. *Pharmacotherapy*. 2003; 23 (12): 1663–7.
12. Parker B.A., Polk D.M., Rabdiya V. et al. Changes in memory function and neuronal activation associated with atorvastatin therapy. *Pharmacotherapy*. 2010; 30 (6): 236e–40e.
13. Orsi A., Sherman O., Woldeeslassie Z. Simvastatin-associated memory loss. *Pharmacotherapy*. 2001; 21 (6): 767–9.
14. Ott B.R., Daiello L.A., Dahabreh I.J. et al. Do Statins Impair Cognition? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Gen Intern Med*. 2015 Mar; 30 (3):348 Aronov D.M., Arabidze G.G., Ahmedzhanov N.M. i dr. Diagnostika i korekcija narushenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza. *Rossijskie rekomendacii (V peresmotr)*. M.: 2012, http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf 58. doi: 10.1007/s11606-014-3115-3
15. Beydoun M.A., Beason-Held L.L., Kitner-Triolo M.H. et al. Statins and serum cholesterol's associations with incident dementia and mild cognitive impairment. *J Epidemiol Community Health*. 2011; 65 (11): 949–57.
16. Trompet S., van Vliet P., de Craen A.J. et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *J Neurol*. 2010; 257 (1): 85–90.
17. Summers M.J., Oliver K.R., Coombes J.S. et al. Effect of atorvastatin on cognitive function in patients from the Lipid Lowering and Onset of Renal Disease (LORD) trial. *Pharmacotherapy*. 2007; 27 (2): 183–90.
18. Swiger K.J., Manalac R.J., Blumenthal R.S. et al. Statins and Cognition: A Systematic Review and Meta-analysis of Short- and Long-term Cognitive Effects. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88 (11): 1213 Aronov D.M., Arabidze G.G., Ahmedzhanov N.M. i dr. Diagnostika i korekcija narushenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza. *Rossijskie rekomendacii (V peresmotr)*. M.: 2012, http://www.scardio.ru/content/Guidelines/rek_lipid_2012.pdf 1221

Сведения об авторах:

Воробьева Мария Александровна – аспирант пропедевтики внутренних болезней РУДН, врач-терапевт 8 терапевтического отделения ГКБ № 64, Москва

Виллевалде Светлана Вадимовна – д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН, Москва

Кобалава Жанна Давидовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета РУДН; зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников Медицинского института РУДН, Москва