

Кобалава Ж. Д., Виллеваальде С. В., Воробьева М. А.
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

Влияние интенсивной липидснижающей терапии на когнитивные функции и качество жизни у пациентов с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений

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

Ссылка для цитирования: Кобалава Ж. Д., Виллеваальде С. В., Воробьева М. А. Влияние интенсивной липидснижающей терапии на когнитивные функции и качество жизни у пациентов с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Кардиология 2017;57(9):34–41.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить влияние интенсивной липидснижающей терапии (аторвастатин 80 мг/сут) на когнитивные функции и качество жизни (КЖ) у пациентов из группы очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. **Материал и методы.** У 93 пациентов (58 мужчин, средний возраст 63,2±9,5 года) с анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) >1,8 ммоль/л или ХС нелипопротеидов высокой плотности (ХС неЛВП) >2,6 ммоль/л до терапии аторвастатином 80 мг/сут и через 6 мес от ее начала оценивали когнитивные функции и КЖ с применением Монреальской шкалы (МоСА) и опросника SF-36. **Результаты.** У 59 (63%) пациентов отмечался когнитивный дефицит (<26 баллов по МоСА). По когнитивному статусу достоверно различались пациенты ≥65 лет и моложе 65 лет (21,1±3,3 и 25,6±1,8 балла; p<0,05), с ишемическим инсультом в анамнезе и без такового (22,4±3,1 и 24,7±2,7 балла; p<0,05). Изменение когнитивных функций на фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут было статистически незначимым во всех группах. Отмечалось статистически значимое улучшение показателей КЖ: физического функционирования (ФФ) с 57,3±26,7 до 62,9±23,4 балла, ролевого физического функционирования (РФФ) с 40,0±27,9 до 47,1±26,2 балла, болевого фактора (БФ) с 58,9±30,1 до 70,3±25,4 балла, общего здоровья (ОЗ) с 51,9±13,6 до 57,4±14,1 балла, социального функционирования (СФ) с 62,5±23,1 до 70,3±25,4 балла, ролевого эмоционального функционирования (РЭФ) с 53,3±39,4 до 61,4±33,1 балла, психологического здоровья (ПЗ) с 66,4±15,1 до 71,3±18,2 балла (p<0,05 во всех случаях). Большой рост ФФ, РФФ, ОЗ и РЭФ отмечался у пациентов моложе 65 лет. **Заключение.** У 63% пациентов из группы очень высокого риска развития ССО отмечается когнитивный дефицит. Не выявлено влияния интенсивной терапии статинами на когнитивные функции. На фоне интенсивной липидснижающей терапии отмечается статистически значимая положительная динамика показателей КЖ по большинству шкал опросника SF-36.

Kobalava Zh. D., Villevalde S. V., Vorobyeva M. A.
RUDN University, Moscow, Russia

EFFECTS OF HIGH-DOSE STATIN THERAPY ON COGNITIVE FUNCTIONS AND QUALITY OF LIFE IN VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK PATIENTS

Keywords: statins; intensive statin therapy; cognitive functions; quality of life.

For citation: Kobalava Zh. D., Villevalde S. V., Vorobyeva M. A. Effects of High-Dose Statin Therapy on Cognitive Functions and Quality of Life in Very High Cardiovascular Risk Patients. Kardiologiia 2017;57(9):34–41.

SUMMARY

Aim. To investigate the effects of intensive lipid-lowering therapy on cognitive functions and quality of life in patients (pts) with very high cardiovascular risk. **Material and methods.** In 93 pts (58 men, 63.2±9.5 years old 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 mental status and quality of life were assessed before and after 6 months of therapy with atorvastatin 80 mg/day. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale and Questionnaire SF-36 (russian version) were used to evaluate cognitive functions and quality of life. **Results.** 59 (63%) pts had cognitive dysfunction (less than 26 scores by MoCA scale). We observed significant difference in cognitive status between pts ≥65 and <65 years (21.1±3.3 vs 25.6±1.8 points, p<0.05) and between pts with and without stroke (22.4±3.1 vs 24.7±2.7 points, p<0.05). Changes of cognitive function were insignificant in all groups. We observed improvement of mean scores in all sections of SF-36 except vitality: physical functioning (PF) from 57.3±26.7 to 62.9±23.4 points, role-physical functioning (RP) from 40.0±27.9 to 47.1±26.2, bodily pain (BP) from 58.9±30.1 to 70.3±25.4, general health (GH) from 51.9±13.6 to 57.4±14.1, social functioning (SF) from 62.5±23.1 to 70.3±25.4 points, role-emotional (RE) from 53.3±39.4 to 61.4±33.1, mental

health (MH) from 66.4 ± 15.1 to 71.3 ± 18.2 points ($p < 0.05$ for all trends). Values of PF, RP, GH and RE grew more in < 65 years group. **Conclusion.** 63% of patients with high cardiovascular risk had cognitive impairment. No association between statin use and cognition was found. Intensive lipid-lowering therapy was association significant improvement of quality of life according to SF-36.

Современные российские и международные рекомендации подчеркивают необходимость интенсивного снижения уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и ХС нелипопротеинов высокой плотности (неЛВП) у пациентов с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) с применением высоких доз статинов – ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) [1–3]. Показано преимущество интенсивной липидснижающей терапии в профилактике ССО над применением статинов в низких и средних дозах [4], что предопределило отчетливую тенденцию к расширению показаний к интенсификации медикаментозной липидснижающей терапии. Данная формирующаяся парадигма ведет к закономерному учащению назначения статинов в высоких дозах. Соответственно возрастает интерес к изучению как положительных, так и отрицательных эффектов интенсивной терапии статинами.

Актуально изучение влияния липидснижающей терапии на когнитивные функции. С одной стороны, были зарегистрированы случаи ухудшения мыслительных процессов на фоне применения препаратов данного класса [5, 6], а Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) отметило когнитивную дисфункцию в качестве возможного побочного эффекта статинов [7]. В то же время существует гипотеза о потенциальном положительном влиянии статинов на высшие корковые функции. С учетом механизмов действия и накопленных данных о плеiotропных эффектах липидснижающей терапии на статины возлагались большие надежды в лечении и профилактике деменции. Результаты ряда исследований свидетельствуют о неврологической безопасности статинов, а отдельные исследования подтверждают замедление прогрессирования когнитивной дисфункции у пациентов и снижение риска развития деменции у пациентов без анамнеза нарушений высшей нервной деятельности на фоне липидснижающей терапии [8, 9]. Существует гипотеза о взаимосвязи применения статинов с симптомами депрессии. Предполагалось, что низкий уровень ХС в сыворотке крови ассоциирован с ростом насильственной смертности, в том числе за счет увеличения числа суицидов [10, 11].

В систематических обзорах клинических исследований отмечается различное влияние статинов на качество жизни (КЖ): от положительного до нейтрального и отрицательного [12, 13]. Указывалось на возможное снижение уровня энергии и физической активности, индуцированное приемом статинов [14, 15]. Несмотря на очевидную

эффективность статинов в снижении риска развития ССО при их общей безопасности, в течение нескольких десятилетий сохраняется обеспокоенность по поводу потенциально возможного негативного влияния препаратов данного класса на КЖ, в частности у пожилых пациентов. Влияние интенсивной липидснижающей терапии как на когнитивные функции, так и на КЖ, в том числе в российской популяции, мало изучено.

Целью исследования было изучение влияния интенсивной липидснижающей терапии (аторвастатин 80 мг/сут) на когнитивные функции и КЖ у пациентов из группы очень высокого риска развития ССО.

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) менее 4,5 ммоль/л натошак (табл. 1, 2). Критериями исключения были непереносимость статинов, беременность и кормление грудью, заболевания печени в активной фазе.

У 45,2% пациентов в анамнезе имелось чрескожное коронарное вмешательство, у 15,1% – аортокоронарное шунтирование. У 9,7% ранее диагностирован облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, у 16,1% – фибрилляция предсердий. Средний уровень глюкозы в сыворотке крови составил $6,6 \pm 2,9$ ммоль/л,

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение
Мужчины	58 (62,4)
Возраст, годы	$63,2 \pm 9,5$
> 65 лет	50 (53,8)
Курящие	33 (35,5)
Абдоминальное ожирение	42 (45,2)
Артериальная гипертония	74 (79,6)
Перенесенный инфаркт миокарда	61 (65,6)
Перенесенный ишемический инсульт	44 (47,3)
Сахарный диабет 2-го типа	19 (20,4)
Хроническая сердечная недостаточность I/II (NYHA)	36 (38,7) / 51 (54,8)
Фракция выброса левого желудочка, %	$52,8 \pm 6,5$
Хроническая болезнь почек	23 (24,7)
Терапия статинами в анамнезе	69 (74,2)

Здесь и в табл. 2 данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение или в виде абсолютного числа больных (%). NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)

Таблица 2. Лабораторные параметры обследованных пациентов

Показатель	Значение
вч-СРБ >2,0 мг/дл	28 (30,1)
ОХС, ммоль/л	4,94±1,19
ХС ЛВП, ммоль/л	1,11±0,23
ХС ЛНП, ммоль/л	3,06±1,01
ТГ, ммоль/л	1,93±0,63
ХС ЛОНП, ммоль/л	0,75±0,29
ХС неЛВП, ммоль/л	3,8±1,05

вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ОХС – общий холестерин; ХС – холестерин; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды; ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности; неЛВП – нелипопротеиды высокой плотности.

скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ – 70±17 мл/мин/1,73 м², медиана уровня вч-СРБ 5,25 (мин 1,1; макс 168,0) мг/дл. Уровень мочевого кислоты в среднем составил 315±87 мкмоль/л. Средний уровень артериального давления (АД) 129±12/73±12 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 70±12 уд/мин.

Пациенты получали стандартную терапию сердечно-сосудистых заболеваний: 80,6% пациентов – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов ангиотензина II, 73,1% – β-адреноблокаторы, 12,9% – блокаторы кальциевых каналов, 9,6% – нитраты, 95,7% – ацетилсалициловую кислоту, 40,8% – клопидогрел, 5,4% – тикагрелор, 10,7% – пероральные антикоагулянты. Все пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го 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%) – инсулин. Комбинированную терапию гликлазидом и метформином получали 15,8% пациентов с СД.

На протяжении терапии аторвастатином 80 мг/сут 3 раза (перед началом, через 4 нед и через 6 мес) определяли лабораторные показатели липидного состава крови (ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП, ТГ, ХС неЛВП), углеводного обмена (глюкоза в сыворотке натощак, гликированный гемоглобин), функции печени (аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза) и повреждения поперечно-полосатой мускулатуры (креатинфосфокиназа). Исходно и в динамике через 6 мес от начала высокодозовой терапии статинами с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) определяли показатели интеллектуально-мнестического статуса [16]. Критерием когнитивного дефицита являлось количество набранных баллов менее 26 из 30 возможных. До интенсивной липидснижающей терапии и через 6 мес проводили оценку КЖ с применением опросника SF-36 [17, 18].

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0. Применяли методы

вариационной статистики с учетом типа распределения данных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Через 4 нед терапии аторвастатином 80 мг/сут отмечалось статистически значимое снижение уровня ХС и его фракций: ОХС с $5,37 \pm 1,51$ до $4,11 \pm 0,81$ ммоль/л (на 23%); ХС ЛНП с $3,31 \pm 1,24$ до $2,29 \pm 0,63$ ммоль/л (на 31%); ХС ЛОНП с $0,86 \pm 0,36$ до $0,67 \pm 0,3$ ммоль/л (на 22%); ХС неЛВП с $4,3 \pm 1,43$ до $2,91 \pm 0,75$ ммоль/л (на 32%); ТГ с $2,08 \pm 1,27$ до $1,54 \pm 0,88$ ммоль/л (на 26%), $p < 0,05$ во всех случаях. Через 6 мес интенсивной липидснижающей терапии произошло дополнительное снижение уровней липидов: ОХС до $4,03 \pm 0,77$ ммоль/л; ХС ЛНП до $2,24 \pm 0,6$ ммоль/л; ХС ЛОНП до $0,65 \pm 0,3$ ммоль/л; ХС неЛВП до $2,86 \pm 0,71$ ммоль/л; ТГ до $1,49 \pm 0,91$ ммоль/л (при сравнении с исходными показателями на 25, 32, 24, 33 и 28% соответственно; $p < 0,05$ во всех случаях как при сравнении с исходными показателями, так и при сравнении со значениями, достигнутыми через 4 нед. терапии). Изменения уровня ХС ЛВП были статистически незначимыми. Целевых уровней липидов достигли менее 50% пациентов (рис. 1).

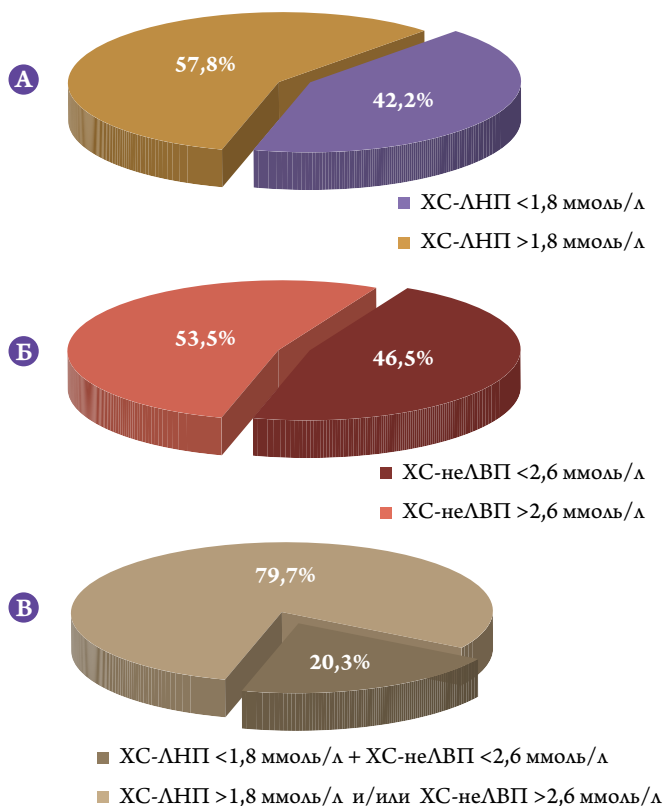


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от достижения целевых уровней липидов через 6 мес терапии аторвастатином 80 мг/сут (%)

А – достижение целевого уровня ХС ЛНП;
Б – ХС-неЛВП; В – оба целевых уровня.

За время наблюдения не выявлено побочных нежелательных явлений печени и мышечной ткани.

Средняя оценка по МоСА составила $24,3 \pm 2,6$ балла. У 59 (63%) пациентов отмечался когнитивный дефицит (менее 26 баллов по МоСА). Пациенты, перенесшие ишемический инсульт, имели более выраженные нарушения высших корковых функций по сравнению с лицами без анамнеза нарушения мозгового кровообращения ($22,4 \pm 3,1$ и $24,7 \pm 2,7$ балла; $p < 0,05$). Кроме того, выявлено различие в интеллектуально-мнестическом статусе пациентов старше и моложе 65 лет: у людей пожилого возраста отмечались более низкие показатели высших

мозговых функций ($21,1 \pm 3,3$ и $25,6 \pm 1,8$ балла; $p < 0,05$). Выявлена отрицательная корреляция количества баллов с уровнем вч-СРБ (коэффициент корреляции Спирмена $r = -0,79$; $p < 0,05$) и положительная – со значениями шкалы такого показателя КЖ, как физическая боль (ФБ) ($r = 0,82$; $p < 0,05$). Не наблюдалось зависимости выраженности когнитивного дефицита от наличия артериальной гипертензии (АГ) и СД 2-го типа, от пола, курения, ожирения и других факторов риска. Не выявлено ассоциации показателей когнитивного статуса с динамикой липидного состава крови, его исходными и итоговыми показателями и достижением целевых уровней липидов.

Таблица 3. Динамика показателей когнитивных функций на фоне интенсивной липидснижающей терапии

Группа	Оценка функций, баллы		Р	Δ%, медиана (мин.; макс.)	Δ абс., баллы, медиана (мин.; макс.)
	Исходно	Через 6 мес терапии			
Общая популяция	$24,3 \pm 2,6$	$23,9 \pm 3,1$	0,4	-2,1 (-16,7; 7,7)	-0,5 (-4; 2)
с ИИ	$22,4 \pm 3,1$	$21,6 \pm 3,9$	0,08	-4,9 (-16,7; 7,7)	-0,9 (-4; 2)
без ИИ	$24,7 \pm 2,7$	$24,5 \pm 3,3$	0,1	-1,6 (-13; 4)	-0,4 (-3; 1)
≥65 лет	$21,1 \pm 3,3$	$20,2 \pm 3,7$	0,1	-5,4 (-16,7; 4)	-1,1 (-4; 1)
<65 лет	$25,6 \pm 1,8$	$25,3 \pm 2,2$	0,2	-1,3 (-13; 7,7)	-0,3 (-3; 2)
ХС ЛНП <1,8 ммоль/л	$25,1 \pm 2,3$	$24,6 \pm 2,9$	0,3	-4,1 (-13; 4)	-0,3 (-3; 2)
ХС ЛНП ≥1,8 ммоль/л	$24,1 \pm 3,1$	$23,5 \pm 3,3$	0,5	-1,1 (-16,7; 7,7)	-1,0 (-4; 2)

ИИ – ишемический инсульт.



Рис. 2. Динамика показателей КЖ по шкалам опросника SF-36.

КЖ – качество жизни.

Изменение когнитивных функций на фоне высокодозовой терапии atorvastатином было статистически незначимым во всех группах (табл. 3).

При рассмотрении изменения КЖ на фоне интенсивной липидснижающей терапии у пациентов из группы очень высокого риска развития ССО отмечалось статистически значимое улучшение по всем шкалам опросника SF-36, за исключением жизнеспособности (ЖС). Динамика показателей КЖ в общей группе представлена на рис. 2.

Пациенты пожилого возраста, с ожирением (окружность талии ≥ 94 см у мужчин, окружность талии ≥ 80 см у женщин или индекс массы тела – ИМТ ≥ 30 кг/м²), АГ достоверно характеризовались меньшим количеством баллов в отдельных шкалах SF-36: группы старше и моложе 65 лет различались как по исходным, так и по итоговым значениям физического функционирования (ФФ), ЖС и социального функционирования (СФ) (табл. 4); группы с ожирением и без него различались по исходным и итоговым уровням ФБ и психологического здоровья (ПЗ) (табл. 5); группы с АГ и без нее – по значениям ФФ и ЖС (табл. 6). При этом во всех группах на фоне высокодозовой терапии atorvastатином отмечался статистически значимый рост всех показателей КЖ, кроме ЖС.

ФФ было статистически значимо выше у мужчин, чем у женщин ($66,8 \pm 24,7$ и $45,6 \pm 17,3$ балла; $p < 0,05$). Не выявлено статистически значимых различий по КЖ в зависимости от достижения целевых уровней липидов. Более выраженная динамика по шкалам ФФ, РФФ и РЭФ отмечалась у пациентов моложе 65 лет (табл. 7).

Установлена ассоциация параметров КЖ с рядом показателей. Выявлена обратная корреляция возраста с ФФ, ЖС и СФ ($r = -0,76$, $-0,71$ и $-0,66$ соответственно; $p < 0,05$ во всех случаях), длительности АГ – с ФФ и ЖС ($r = -0,77$ и $-0,75$ соответственно; $p < 0,05$ во всех случаях), окружности талии и ИМТ – с ФБ ($r = -0,60$ и $-0,66$ соответственно; $p < 0,05$ во всех случаях), систолического АД – с ПЗ ($r = -0,65$; $p < 0,05$).

Прямая корреляция отмечалась между количеством баллов по шкале MoCA и ФБ ($r = 0,82$; $p < 0,05$); таким образом, ухудшение когнитивного статуса ассоциировалось с большим ограничением активности пациентов болью. Кроме того, наблюдалась прямая корреляция дозы статина в предшествующей терапии с ПЗ ($r = 0,63$; $p < 0,05$).

При анализе динамики КЖ в ряде шкал SF-36 выявлена статистически значимая корреляция с возрастом. Рост ФФ, РФФ, РЭФ ассоциировался с меньшим возрастом ($r = -0,71$; $-0,58$ и $-0,61$; $p < 0,05$ во всех случаях).

Таблица 4. Различия и динамика показателей КЖ (баллы) на фоне терапии atorvastатином 80 мг/сут в зависимости от возраста

Шкала опросника SF-36	≥ 65 лет		< 65 лет	
	Исходно	Через 6 мес терапии	Исходно	Через 6 мес терапии
ФФ	$36,8 \pm 18,3$	$39,7 \pm 17,3^{**}$	$80,7 \pm 8,9^{*}$	$88,4 \pm 7,1^{*,**}$
РФФ	$34,4 \pm 28,2$	$38,3 \pm 21,9^{**}$	$46,4 \pm 33,6$	$57,7 \pm 31,1^{**}$
ФБ	$57,9 \pm 32,8$	$66,8 \pm 30,3^{**}$	$60,1 \pm 29,1$	$73,6 \pm 24,5^{**}$
ОЗ	$50,8 \pm 11,8$	$55,3 \pm 12,6^{**}$	$53,3 \pm 16,3$	$60,4 \pm 17,6^{**}$
ЖС	$48,8 \pm 17,3$	$51,6 \pm 19,2$	$69,3 \pm 17,7^{*}$	$72,7 \pm 18,8^{*}$
СФ	$54,7 \pm 26,7$	$61,6 \pm 29,3^{**}$	$71,4 \pm 15,7^{*}$	$79,4 \pm 17,8^{*,**}$
РЭФ	$41,7 \pm 36,7$	$45,2 \pm 32,4^{**}$	$66,7 \pm 33,3$	$74,9 \pm 36,7^{**}$
ПЗ	$65,0 \pm 15,4$	$68,8 \pm 16,3^{**}$	$68,0 \pm 15,7$	$73,3 \pm 19,4^{**}$

Различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с группой ≥ 65 лет (*) и с исходными значениями (**).

Здесь и в табл. 5–7: КЖ – качество жизни; ФФ – физическое функционирование; РФФ – ролевое физическое функционирование; ФБ – физическая боль; ОЗ – общее здоровье; ЖС – жизнеспособность; СФ – социальное функционирование; РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ – психологическое здоровье.

Таблица 5. Различия и динамика показателей КЖ (баллы) на фоне терапии atorvastатином 80 мг/сут в зависимости от наличия ожирения

Шкала опросника SF-36	С ожирением		Без ожирения	
	Исходно	Через 6 мес терапии	Исходно	Через 6 мес терапии
ФФ	$67,5 \pm 26,3$	$71,7 \pm 25,3^{**}$	$45,7 \pm 23,7$	$51,6 \pm 22,6^{**}$
РФФ	$31,3 \pm 27,7$	$39,4 \pm 30,1^{**}$	$50,0 \pm 44,9$	$56,7 \pm 37,6^{**}$
ФБ	$48,0 \pm 24,3$	$58,5 \pm 22,3^{**}$	$71,4 \pm 32,8^{*}$	$85,1 \pm 28,7^{*,**}$
ОЗ	$53,5 \pm 15,2$	$56,8 \pm 15,5^{**}$	$50,1 \pm 12,4$	$59,3 \pm 13,7^{**}$
ЖС	$56,9 \pm 23,6$	$57,9 \pm 24,1$	$60,0 \pm 16,3$	$63,3 \pm 18,2$
СФ	$62,5 \pm 11,6$	$70,1 \pm 14,7^{**}$	$62,5 \pm 33,1$	$70,8 \pm 29,3^{**}$
РЭФ	$54,2 \pm 39,6$	$64,1 \pm 36,4^{**}$	$52,4 \pm 42,4$	$60,3 \pm 39,4^{**}$
ПЗ	$62,5 \pm 15,1$	$67,9 \pm 19,9^{**}$	$70,9 \pm 14,7^{*}$	$75,8 \pm 15,1^{*,**}$

Различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с группой с ожирением (*) и с исходными значениями (**).

Таблица 6. Различия и динамика показателей КЖ (баллы) на фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут в зависимости от наличия АГ

Шкала опросника SF-36	С АГ		Без АГ	
	Исходно	Через 6 мес терапии	Исходно	Через 6 мес терапии
ФФ	52,7±25,1	59,4±21,3**	70,0±30,8*	74,6±25,2*,**
РФФ	49,5±43,1	54,5±37,1**	29,0±28,4	35,8±26,6**
ФБ	56,4±26,4	68,7±23,7**	66,0±42,5	74,1±25,8**
ОЗ	49,2±11,8	54,2±12,5**	59,5±17,1	66,1±18,6**
ЖС	53,2±17,4	57,9±19,8	72,5±21,8*	76,1±22,4*
СФ	64,8±13,5	73,8±16,9**	56,3±42,7	61,2±37,2**
РЭФ	54,5±40,2	60,9±35,5**	50,0±41,6	63,7±31,6**
ПЗ	62,2±14,6	69,7±19,1**	78,0±10,1	83,2±11,3**

Различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении с группой с АГ (*) и с исходными значениями (**).

АГ – артериальная гипертензия.

Обсуждение

Лечение дислипидемии, бесспорно, занимает одно из ведущих мест в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время наблюдается отчетливая тенденция к интенсификации режимов липидснижающей терапии. Остается открытым вопрос о зависимости интеллектуально-мнестического статуса и КЖ от применения высоких доз статинов. Объектом представленного анализа стала динамика показателей КЖ и когнитивных функций у пациентов из группы очень высокого риска развития ССО, 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 липидснижающей 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 препаратов данного класса в отношении ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак ожидалось статин-индуцированное улучшение когнитивных функций и протективный эффект в отношении деменции. Кроме того, предполагался положительный эффект статинов в замедлении прогрессирования болезни Альцгеймера в связи с возможным снижением синтеза β -амилоида и образования нейрофибрилярных клубков. В то же время обсуждались возможное нарушение синтеза миелина при значительном снижении

уровня ХС, повреждение митохондрий на фоне терапии статинами и влияние на обмен мевалоната, приводящее к когнитивной дисфункции.

Полученные ранее клинические данные о влиянии статинов на высшую нервную деятельность противоречивы. Несмотря на сообщения о случаях статин-индуцированного ухудшения интеллектуально-мнестического статуса [5, 6, 19], в ряде рандомизированных клинических исследований не подтвердилась связь липидснижающей терапии с развитием когнитивной дисфункции [20]. В отдельных исследованиях подтверждалась роль статинов в профилактике деменции. В США при проведении вторичного анализа данных исследования GEM (Ginkgo Evaluation of Memory Study) была проведена оценка 6-месячной динамики когнитивного статуса на фоне липидснижающей 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 статусом терапия статинами ассоциировалась со снижением риска развития всех видов деменции (отношение рисков – ОР 0,79 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,65 до 0,96; $p = 0,021$) и болезни Альцгеймера (ОР 0,57 при 95% ДИ от 0,39 до 0,85; $p = 0,005$). При этом отмечалось более выраженное снижение риска развития деменции у пациентов, принимающих липофильные статины. У пациентов с исходной умеренной когнитивной дисфункцией, напротив, не выявлено статистически значимого нейропротективного эффекта [9]. Среди участников исследования BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging) также выявлена ассоциация уровня ХС с риском развития деменции и подтвердилась гипотеза о значении статинов в профилактике последней [21].

В то же время существует немалое количество данных об отсутствии влияния липидснижающей терапии на когнитивные функции. В проспективном клиническом исследовании

Таблица 7. Динамика ФФ, РФФ и РЭФ на фоне терапии аторвастатином 80 мг/сут в зависимости от возраста

Шкала опросника SF-36	Δ, баллы, медиана (мин.; макс)		P
	≥65 лет	<65 лет	
ФФ	3,2 (–20; +33,3)	8,3 (0; +33,3)	<0,001
РФФ	4,5 (–10; +12,5)	10,9 (–10; +33,3)	<0,001
РЭФ	3,9 (–10; +20)	8,8 (–12,5; +50)	0,01

довании правастатина были обследованы 5 804 пациента старших возрастных групп с высоким риском развития ССО и не выявлено вклада липидмодулирующего препарата в показатели ментального статуса [22]. Сходные 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) [23].

В общей сложности за минувшее десятилетие точка зрения о неврологической безопасности статинов сдвинулась с утверждения об отсутствии доказательств, что данные препараты ухудшают интеллектуально-мнестические функции, к внесению умеренной и обратной когнитивной дисфункции в их побочные эффекты в 2012 г. Однако в настоящее время признано, что польза от применения статинов значительно превосходит возможные риски нежелательных явлений, а сами статины как класс не ассоциированы с повреждением высших корковых функций. При появлении у пациента жалоб на снижение когнитивных функций рекомендован следующий алгоритм действий: провести оценку его когнитивного статуса, исключить другие причины когнитивной дисфункции, оценить риск, связанный с прекращением терапии статинами, на основании индивидуального подхода снизить дозу статина или прекратить прием для оценки обратимости симптомов и при прекращении приема статина рассмотреть возможность назначения альтернативного статина с меньшей способностью проникать через гематоэнцефалический барьер (правастатин, розувастатин) [24, 25].

В проведенном нами исследовании не выявлено статистически значимого влияния терапии аторвастатином в течение 6 мес на когнитивные функции, что не противоречит данным ряда последних исследований [26], однако целесообразно проведение более длительного мониторинга ментального статуса на фоне интенсивной липидснижающей терапии.

Данные о влиянии статинов на КЖ недостаточны и еще более противоречивы, чем об обсуждаемой выше связи с когнитивными функциями. В проведенных ранее исследованиях сообщалось как о положительных и нейтральных, так и о негативных эффектах липидснижающей терапии в этой области [12, 13], что обуславливает сохранение настороженности в плане возможной отрицательной динамики показателей КЖ на фоне применения статинов, в частности у пожилых пациентов.

Результаты нашего исследования не подтверждают данные об отрицательном влиянии статинов на КЖ, в том числе у пожилых пациентов. На фоне высокодозовой терапии аторвастатином отмечался статистически значимый рост показателей по большинству шкал опросника SF-36. Данные эффекты не коррелировали с динамикой

уровня ХС, что свидетельствует в пользу плеiotропного действия липидснижающей терапии. Выявленные нами различия по баллам шкалы ФБ в группах с ожирением и без него и корреляция данного показателя с ИМТ и окружностью талии подтверждают теорию о связи ожирения с хронической болью [27]. Верифицированная прямая сильная связь значения шкалы ФБ с оценками по шкале MoCA может свидетельствовать о важном взаимном влиянии этих двух показателей: как о когнитивном контроле и модулировании ноцицепции, так и об аллогенном повреждении высших корковых функций.

Значительные различия по уровню ФФ и ЖС у пациентов из группы очень высокого риска развития ССО с АГ и без нее, а также отрицательная связь этих показателей с длительностью АГ демонстрируют негативное влияние данного заболевания на КЖ и, вероятно, обусловлены индуцирующимся им прогрессированием атеросклероза. Примечательна обратная связь уровня систолического АД с ПЗ в отсутствие достоверных различий по данной шкале SF-36 в группах с АГ и без нее. Возможно, отсутствие контроля АД способствует развитию психологического дискомфорта, однако в целом АГ существенно не влияет на психическое благополучие.

Отдельно стоит отметить выявленную корреляцию исходного уровня ПЗ с дозой статина в предшествующей нашему исследованию липидснижающей терапии. Данная прямая связь свидетельствует не только о нейропсихологической безопасности применения более высоких доз статинов, но и о потенциальном положительном влиянии интенсификации липидмодулирующей терапии на состояние психики у пациентов с очень высоким риском развития ССО. Целесообразно обратить внимание и на обнаруженное нами зависимое от возраста замедление роста ФФ, РФФ и РЭФ у пациентов с очень высоким риском развития ССО на фоне агрессивной липидмодулирующей терапии. Вероятно, данный эффект обусловлен появляющимся по мере старения отрицательным влиянием на представленные выше показатели факторов, на которые не распространяется плеiotропное действие статинов. В целом необходимы крупные рандомизированные исследования, посвященные влиянию статинов на КЖ с проведением детального многофакторного анализа.

Выводы

У 63% пациентов с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений отмечается когнитивный дефицит. Не выявлено влияния высокодозовой терапии аторвастатином в течение 6 мес на когнитивные функции. На фоне интенсивной липидснижающей терапии отмечается статистически значимая положительная динамика показателей качества жизни по большинству шкал опросника SF-36.

Сведения об авторах:

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва

Кобалава Ж. Д. – д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН.

Виллеваде С. В. – д.м.н., проф., проф. кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики.

Воробьева М. А. – аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики.

E-mail: villevalde_sv@rudn.university

Information about the author:

RUDN University, Moscow, Russia

Svetlana V. Villevalde – MD, professor.

E-mail: villevalde_sv@rudn.university

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kuharchuk V. V., Konovalov G. A., Galjavich A. S. et al. Diagnostics and correction of dyslipidaemias in the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. Revision V. Ateroskleroz i dislipidemii 2012;4:5–61. Russian (Кухарчук В. В., Коновалов Г. А., Галаявич А. С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии 2012;4:5–61).
2. Catapano A. L., De Backer G., Wiklund O. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. Advance Access published August 27, 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw272. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2016/08/26/eurheartj.ehw272>.
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. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
4. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
5. King D. S., Wilburn A. J., Wofford M. R. et al. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. Pharmacotherapy 2003;23 (12):1663–1667.
6. 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.
7. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>.
8. Brass L. M., Alberts M. J., Sparks L. An assessment of statin safety by neurologists. Am J Cardiol 2006;97 (8A): 86C–88C. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.12.017
9. 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):436–444. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.11.002.
10. Muldoon M. F., Rossouw J. E., Manuck S. B., et al. Low or lowered cholesterol and risk of death from suicide and trauma. Metabolism 1993;42:45–56.
11. You H., Lu W., Zhao S. et al. The relationship between statins and depression: a review of the literature. Expert Opin Pharmacother 2013;14:1467–1476. doi: 10.1517/14656566.2013.803067.
12. O'Neil A., Sanna L., Redlich C., et al. The impact of statins on psychological wellbeing: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2012;10:154. doi: 10.1186/1741-7015-10-154.
13. While A., Keen L. The effects of statins on mood: a review of the literature. Eur J Cardiovasc Nurs 2012;11:85–96. doi: 10.1016/j.ejcnurse.2010.08.008.
14. Golomb B. A., Evans M. A., Dimsdale J. E., et al. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. Arch Intern Med 2012;172:1180–1182. doi: 10.1001/archinternmed.2012.2171.
15. Mikus C. R., Boyle L. J., Borengasser S. J., et al. Simvastatin impairs exercise training adaptation. J Am Coll Cardiol 2013;62:709–714. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.074.
16. <http://newpsyhelp.ru/files/MoCA/MoCA.pdf>
17. Инструкция по обработке данных, полученных с помощью опросника SF-36. <http://therapy.irkutsk.ru/doc/sf36a.pdf>
18. Permission for questionnaire SF-36 use. OPTUMINSIGHT NON-COMMERCIAL LICENSE. Lic.№: SLA QM0380024-CT183072-OP057524. <https://campaign.optum.com/content/optum/en.html>
19. Orsi A., Sherman O., Woldelessie Z. Simvastatin-associated memory loss. Pharmacotherapy 2001;21 (6):767–769.
20. 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;30 (3):348–358. doi: 10.1007/s11606-014-3115-3.
21. 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):949–957. doi: 10.1136/jech.2009.100826.
22. 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. doi: 10.1007/s00415-009-5271-7.
23. 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):183–190. 10.1592/phco.27.2.183
24. Macedo A. F., Taylor F. C., Casas J. P. et al. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. BMC Med 2014;12 (1):S1. doi: 10.1186/1741-7015-12-S1.
25. Rojas-Fernandes C. H., Goldstein L. B., Levey A. I. et al. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol 2014;8: S5 – S16. doi: 10.1016/j.jacl.2014.02.013.
26. 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):1213–1221. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.07.013.
27. Okifuji A., Hare B. D. The association between chronic pain and obesity. J Pain Res 2015;8:399–408. doi: 10.2147/JPR.S55598.

Поступила 20.03.17 (Received 20.03.17)