

УДК: 615.065 – 616.1

ТЕРАПИЯ АТОРВАСТАТИНОМ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Кутепов В.А.¹, Соболева Н.И.¹

¹Курский государственный медицинский университет, Курск, e-mail: sobolevani@yandex.ru

Ключевые слова: статины, аторвастатин, ишемическая болезнь сердца, когнитивные функции, легкое депрессивное расстройство, пожилой возраст.

ATORVASTATIN THERAPY AND COGNITIVE FUNCTIONS IN ELDERLY PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Kutepov V.A.¹, Soboleva N. I.¹

¹Kursk state medical University, Kursk, e-mail: sobolevani@yandex.ru

64 elderly patients suffering from coronary heart disease, stable angina pectoris, IIFC, NIIA, IIFC, receiving bisoprolol, lisinopril were examined. They were also prescribed atorvastatin at a dose of 10 mg per day for 6 months. To analyze the modulation of higher brain functions, the MoCA test was used. The state of the emotional sphere and its dynamics were assessed using the Hamilton depression scale (HRDS) (1959). At the end of the study, the deterioration of cognitive functions was recorded in 87.5% of patients observed as a decrease in speech fluency, combined with the deterioration of short-term memory and spatial and temporal gnosis. Prior to inclusion in the study, patients with coronary artery disease were not identified emotional disorders. The use of atorvastatin led to the formation of a tendency to depressive disorders in most patients. Such changes may increase the severity of involutive changes, the formation of the syndrome of fragility, which necessitates a pathogenetically and gerontologically sound approach to the appointment of statin group drugs, as well as continuous multilateral effective monitoring of the state of patients in statin therapy, especially in older people with risk factors for complications of drug therapy.

Key words: statins, atorvastatin, ischemic heart disease, cognitive functions, mild depressive disorder, old age.

В настоящее время ишемическая болезнь сердца лидирует среди сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности. Целесообразность и необходимость применения статинов при ишемической болезни сердца (ИБС) считается общепризнанным фактом. Механизм их действия заключается в подавлении фермента ГМГ-КоА редуктазы, катализирующего начальные и промежуточные стадии биосинтеза холестерина по меволоновому пути в печени [1]. Мевалонатным путем производится не только холестерин, кроме того, этот путь отвечает за производство коэнзима Q10 — одного из наиболее важных медиаторов сердца. Прерывание мевалонатного пути «у корня», также блокирует или снижает производство ядерного фактора каппа-В (NF-κB), и нарушает работу путей, регулирующих производство таупротейна, долихолов и селенопротеина [4, 5].

Кроме того применение препаратов данной группы способствует снижению уровня убихинона, приводит к торможению окислительного фосфорилирования, свободнорадикальному повреждению ДНК, липидов и белков. Указанные гиполипидемические средства ускоряют апоптоз мышечных клеток вследствие активации нелизосомных эндонуклеаз, которые фрагментируют ядерную ДНК [7].

Состояниями, повышающими риск развития неблагоприятных побочных реакций, считаются пожилой возраст, женский пол, дефицит массы тела, сопутствующие заболевания (почечная недостаточность, особенно при сахарном диабете, печеночная недостаточность, заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся гипотиреозом), полипрагмазия (особенно при одновременном назначении фибратов, ниацина, циклоспорина, итраконазола, макролидов, ингибиторов протеаз ВИЧ, верапамила, амиодарона.), послеоперационный период, избыточное употребление алкоголя, особенности диеты (грейпфрутовый сок) [1, 3, 6].

Но холестерин участвует в синтезе миелиновых оболочек, митохондриальной функции, экспрессии нейротрансмиттеров, развитии синапсов, синтезе стероидных гормонов, участвующих в мозговой и периферической сигнализации, переносе антиоксидантов. Его недостаток может приводить к развитию когнитивных дисфункций [6].

Снижение когнитивных функций входит в наиболее распространенных и социально значимых расстройств нервной системы у лиц пожилого возраста [2, 4].

Данные литературы о влиянии статинов, в частности аторвастатина, на когнитивные функции противоречивы. Многочисленные исследования посвящены роли статинов в профилактике деменции и когнитивного регресса (Gu P. et al., 2010; Sparks D.L. et al., 2010; Corrao G. et al., 2013; Steenland K. et al., 2013; McGuinness B. et al., 2016) [3, 4, 5]. В некоторых из них не обнаружено положительного влияния статинов на состояние когнитивной сферы. По данным А. Mandas и соавторов (2014), у больных, получавших терапию с применением статинов, обнаружены худшие показатели когнитивных функций по данным короткой шкалы оценки психического статуса (Mini Mental State Examination — MMSE) и высший балл по гериатрической шкале депрессии (Geriatric Depression Scale — GDS) по сравнению с теми лицами, которые не получали статины [3, 4, 6].

Положительное влияние терапии аторвастатином отмечено результатах исследования D.L. Sparks (2010), выявившего улучшение отдельных когнитивных функций (отсроченной памяти), а также снижение риска развития болезни Альцгеймера; К. Bettermann (2012), обнаружившего замедление темпа прогрессирования когнитивного снижения и отсрочки болезни Альцгеймера и других видов деменции только у лиц с нормальными когнитивными функциями, К. Steenland (2013), отметившего, что пациенты, получавшие статины, лучше выполняли тесты на концентрацию внимания и имели достоверно меньше ежегодное ухудшение когнитивного статуса по данным MMSE [3, 4, 6].

В 2013 г. К. J. Swiger и соавторы опубликовали результаты метаанализа исследований, в которых оценивали применение статинов с целью профилактики деменции: на каждые 50 пациентов, получавших статины в течение 6,2 года, приходился лишь 1 случай профилактики

деменции, то есть снижение абсолютного риска развития деменции на фоне применения статинов составило всего 2% [3].

Таким образом, данные литературы о влиянии статинов на состояние когнитивных функций носят противоречивый характер, что и определяет интерес к рассматриваемому вопросу.

Цель работы: оценка влияния гиполипидемической терапии аторвастатином на когнитивные функции у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста.

Материалы и методы исследования

Обследовано 64 пациентов пожилого возраста (средний календарный возраст – $63,81 \pm 0,58$ лет), страдающих ишемической болезнью сердца, стенокардией напряжения, ПФК, НПА, ШФК. Обследуемые получали бисопролол в дозе 10 мг/сутки, лизиноприл в дозе 10 мг/сутки. Им также был назначен аторвастатин в дозе 10 мг в сутки в течение 6 месяцев.

В группах исследования преобладали женщины.

Перед включением в исследование пациентами дано согласие на участие в нем.

Для анализа модуляции высших мозговых функций был использован МоСА-тест, включающий в себя оценку зрительно-конструктивных и исполнительных функций, памяти, внимания, концентрации, счета, речи, абстрактного мышления, ориентации. Максимальное количество баллов, которое пациент может получить за выполнение теста, – 30. При получении обследуемым 26 и более баллов, считается, что не признаков когнитивного дефицита.

Состояние эмоциональной сферы и ее динамики оценивали с помощью шкалы депрессии Гамильтона (HRDS), созданной в 1959 году, используемой для количественной оценки тяжести симптомов депрессии, таких как пониженное настроение, чувство вины, суицидальные мысли, нарушения сна, высокий уровень беспокойства, потеря веса и т.п. Шкала содержит 17 пунктов, каждый пункт оценивается от 0 до 2 или от 0 до 4. Сумма всех набранных баллов составляет общий балл, по которому и производится количественная оценка степени тяжести депрессии. Диапазон от 0 до 7 соответствует нормальному состоянию.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программ Microsoft Excel 2010. Для установления значимости различий в группах обследованных использовался критерий Стьюдента при известном числе наблюдений (t). Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Жалоб пациентов на побочные эффекты гиполипидемического средства в амбулаторных картах пациентов лечащими врачами зафиксировано не было.

Диспепсические расстройства в виде тошноты, рвоты, нарушений стула в ходе исследования не зафиксированы.

Уровень гликемии пациентов ни до включения в исследование, ни по его окончании не выходил за пределы референтных значений. Значимого повышения уровня печеночных трансаминаз и креатинфосфокиназы не отмечено.

Уровень общего холестерина наблюдаемых до включения в исследование достигал $6,72 \pm 0,69$ ммоль/л. Значение общего холестерина обследованных с ишемической болезнью после курсового применения аторвастатина – $5,17 \pm 0,28$ ммоль/л ($p < 0,05$).

При оценке когнитивных функций общее количество баллов МоСА-теста, полученных пациентами до начала гиполипидемической терапии, составило $27,86 \pm 0,23$ баллов. По истечении 6 месяцев терапии аторвастатином данный показатель снижался до $25,84 \pm 0,31$ баллов ($p > 0,05$). Не смотря на статистически незначимые различия между показателями, при оценке результатов нужно учесть, что в русскоязычной версии существует только один вариант МоСА-теста, то есть обследованные по окончании терапии выполняли тест, с которым уже были знакомы. При этом ухудшение когнитивных функций было зафиксировано у 87,5% наблюдаемых. Наиболее уязвимыми оказывались пространственный и временной гнозис, а также отсроченное воспроизведение (кратковременная память).

Один из разделов МоСА-теста – беглость речи у всех обследованных был оценен в один балл (испытуемый называл более 11 слов или более за 60 секунд) как до назначения гиполипидемической терапии, так и после 6 месяцев приема аторвастатина. Но если до начала терапии пациенты демонстрировали результат, равный $21,36 \pm 1,08$ слов, то по окончании исследования – $16,84 \pm 0,71$ слов ($p < 0,001$).

До включения в исследование у больных ИБС не были выявлены эмоциональные нарушения – их суммарный балл при оценке с помощью шкалы Гамильтона составлял $4,91 \pm 0,27$. У части больных (31,81%) изменения эмоциональной компоненты в ходе наблюдения выявлено не было. У остальных отмечалось значимое возрастание показателя до $9,41 \pm 0,32$ баллов ($p < 0,001$), что соответствовало легкому депрессивному расстройству. Подобная модификация эмоциональной сферы обследованных могла развиваться и вследствие непосредственного влияния препарата, и из-за формирующихся когнитивных нарушений, приводящих к дезадаптации в повседневной жизнедеятельности, снижению качества жизни.

Выводы:

1. Ухудшение когнитивных функций на фоне терапии аторвастатином было зафиксировано у 87,5% наблюдаемых.

2. Гиполипидемическая терапия в течение 6 месяцев приводила к достоверному снижению беглости речи с $21,36 \pm 1,08$ до $16,84 \pm 0,71$ слов ($p < 0,001$), сочетающееся с ухудшением показателей кратковременной памяти и пространственного и временного гнозиса.

3. У 68,19% обследованных отмечено возрастание суммарного балла при оценке с помощью шкалы Гамильтона до $9,41 \pm 0,32$ баллов, что соответствовало легкому депрессивному расстройству.

Таким образом медикаментозная коррекция гиперхолестеринемии аторвастатином у пожилых больных ИБС приводила к ухудшению состояния когнитивных функций, формированию депрессивных эмоциональных нарушений. Соответствующие изменения могут приводить к развитию нежелательных побочных реакций, ускорению выраженности инволютивных изменений, появлению маркеров синдрома хрупкости, снижению качества жизни пациентов старшего возраста, что обуславливает необходимость постоянного эффективного мониторинга за состоянием пациентов при терапии статинами, а также патогенетически обоснованного подхода к назначению препаратов этого класса.

Список литературы

1. Catapano A. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // *European Heart Journal*. – 2016. – Vol. 37(39). – P. 2999-3058.
2. Odden M.C., Pletcher M.J., Coxson P.G. et al. Cost-effectiveness and population impact of statins for primary prevention in adults aged 75 years or older in the United States // *Ann Intern Med*. – 2015. – Vol. 162. – P. 533-541.
3. Etminan M., Gill S., Samii A. The role of lipid-lowering drugs in cognitive function: a meta-analysis of observational studies // *Pharmacotherapy*. – 2003. – Vol. 23. – P. 726-730.
4. Rojas-Fernandez C.H., Goldstein L.B., Levey A.I., et al. An Assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 Update // *J. Clin. Lipidology*. – 2014. Vol. 8. – P. S5-S16.
5. Stroes E.S. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management/ E.S. Stroes, P.D. Thompson, A. Corsini et al. // *Eur. Heart J*. – 2015. – Vol. 36. – P. 1012-1022.
6. Tapia-Perez J.H., Sanchez-Aguilar M., Torres-Corzo J.G et al. Effect of rosuvastatin on amnesia and disorientation after traumatic brain injury (NCT003229758) // *J Neurotrauma*. – 2008. – Vol. 25 (8). – P. 1011-1107.