

Гиполипидемическая терапия статинами и когнитивные нарушения: польза или вред?

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Евгения Валерьевна Ших¹,
Екатерина Владиславовна Реброва¹, Анастасия Юрьевна Рязанова³

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Россия, 127423, Москва, ул. Делегатская, 20/1

³ Волгоградский государственный медицинский университет Россия, 400008, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Статины в настоящее время являются наиболее широко применяемыми препаратами для лечения дислипидемии и наиболее эффективными лекарствами для снижения уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и снижения риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий. Считается, как правило, что статины хорошо переносятся, но предполагают потенциальную связь между статинами и когнитивными нарушениями у некоторых людей. Эта обзорная работа была проведена с учетом поиска информации о конкретной проблеме потенциального неблагоприятного влияния статинов на когнитивную сферу, целью которой было выявить рекомендации для медицинских работников по мониторингу и снижению риска потенциальных когнитивных нарушений при терапии статинами. Розувастатин, по-видимому, является более безопасным среди статинов с точки зрения влияния на когнитивную функцию. Перед началом терапии статинами нет необходимости в выявлении когнитивной дисфункции у пациентов, терапия статинами не сопровождается риском развития когнитивной дисфункции по данным когортных и рандомизированных исследований. При развитии когнитивной дисфункции на фоне терапии статинами необходимо доказать ее наличие и исключить другие возможные факторы ее возникновения, и оценить соотношение пользы/риска отмены терапии статинами. На основании индивидуальных особенностей пациента возможно уменьшить дозу принимаемого статина или прекратить прием препарата для оценки обратимости симптомов. В случае прекращения приема статина следует подумать об альтернативной замене на другой ингибитор ГМК-КоАредуктазы, предпочтительнее – препарат, меньше всего проникающий через гематоэнцефалический барьер, такой как розувастатин.

Ключевые слова: статины, когнитивные нарушения, деменция, розувастатин.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. Гиполипидемическая терапия статинами и когнитивные нарушения: польза или вред? *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):529-536. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-529-536

Statin Therapy and Cognitive Impairment: Benefit or Harm?

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Evgenia V. Chikh¹, Ekaterina V. Rebrova¹, Anastasia Yu. Ryazanova³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20-1, Moscow, 127473 Russia

³ Volgograd State Medical University. pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400008 Russia

Statins are now widely used drugs for the treatment of dyslipidemia, effective drugs for lowering the level of low-density lipoprotein cholesterol, and also for reducing the risk of cardiovascular and cerebrovascular events. It is believed that statins are well tolerated. However, the potential relationship between statins and cognitive impairment in some people is assumed. This review paper was written in the light of the search for information on a specific problem of the potential adverse effects of statins on the cognitive function. The purpose of the article is to seek advice for health professionals on monitoring and reducing the risk of potential cognitive impairment during statin therapy. Rosuvastatin may be safer amongst statins in terms of influencing cognitive function. Evaluation of cognitive dysfunction in patients before starting therapy with statins is not necessary. Therapy with statins is not accompanied by a risk of developing cognitive dysfunction according to cohort and randomized studies. The presence of cognitive dysfunction and the exclusion of other possible causes of it, as well as the evaluation of the benefit/risk ratio for the abolition of statin therapy, are necessary in detecting cognitive dysfunction during statin therapy. A decrease in the dose of statin or the cessation of its use to assess the reversibility of symptoms is possible on the basis of the individual characteristics of the patient. Alternative replacement for another inhibitor of HMG-CoA reductase should occur if the statin is discontinued. A drug that less penetrates the blood-brain barrier, for example rosuvastatin, is more preferable.

Keywords: statins, cognitive disorders, dementia, rosuvastatin.

For citation: Ostroumova O.D., Chikh E.V., Rebrova E.V., Ryazanova A.Y. Statin Therapy and Cognitive Impairment: Benefit or Harm? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):529-536. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-529-536

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ostroumova.olga@mail.ru

Received / Поступила: 07.06.2018

Accepted / Принята в печать: 09.06.2018

Введение

Статины являются структурными ингибиторами фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), регулирующего биосинтез холестерина (ХС) в печени. Первые статины, применяемые в клинической практике, имели естественное происхождение (ловастатин, продуцируемый *Aspergillus terreus*), или являлись полусинтетическими производными (правастатин и симвастатин). В последнее время широко используются синтетические препараты – аторвастатин, розувастатин. По времени начала использования в клинической практике выделяли 4 поколения статинов: I поколение – ловастатин, симвастатин, правастатин; II – флувастатин; III – аторвастатин и IV – розувастатин [1].

Снижение образования ХС в клетках печени способствует увеличению синтеза рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), ускоряет удаление ЛПНП из плазмы и уменьшает концентрацию общего ХС и ЛПНП в крови [1]. Наряду с гиполипидемическим эффектом статинов широко известны так называемые плейотропные эффекты: улучшение функции эндотелия, стабилизация атеросклеротической бляшки, противовоспалительный эффект и многие другие [1]. В настоящее время статины являются наиболее эффективными препаратами для лечения дислипидемий и атеросклероза [2]. Безусловно, у этих препаратов, как и у всех лекарственных средств, имеются и побочные эффекты. По этому поводу еще в 1965 г. в книге «Очерки клинической фармакологии» Б.Е. Вотчал писал: «Если препарат лишен побочных эффектов, следует задуматься, есть ли у него какие-либо эффекты вообще» [3].

Вопросы безопасности применения новых эффективных препаратов для лечения атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний преследовали статины на протяжении всей истории их применения, от возможного канцерогенного эффекта первого ингибитора ГМК-КоА-редуктазы компактина до таких известных побочных эффектов, как действие на скелетные мышцы и печень [4]. Несмотря на доказанную роль гиперлипидемии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, врачи долго опасались возможных неблагоприятных реакций, связанных со снижением синтеза ХС, необходимого компонента для строительства клеточных мембран, синтеза стероидных гормонов и желчных кислот [5-8]. ХС играет немаловажную роль и в центральной нервной системе (ЦНС). В первую очередь, он необходим для формирования и функционирования нервных синапсов и быстрой передачи нервного импульса по аксонам вследствие стабилизации клеточных мембран [5]. Нарушение обмена ХС в ЦНС наблюдается при многих нейродегенеративных заболеваниях [6-8].

Поэтому неудивительно, что ряд сообщений о случаях возможного нарушения когнитивных функций на фоне применения статинов вызвал тревогу в связи с риском возможного развития этой неблагоприятной побочной лекарственной реакции [9-10]. В то же время в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий (2016) [2] в соответствующем разделе о побочных эффектах статинов о таком неблагоприятном явлении, как развитие на фоне терапии статинами когнитивных нарушений, не упоминается.

Целью нашего обзора является изучение вопроса о влиянии статинов на развитие умеренных когнитивных нарушений и деменции, и поиск алгоритмов/рекомендаций для практикующих врачей при развитии когнитивной дисфункции на фоне терапии статинами.

Когнитивные расстройства

В связи с увеличением общей продолжительности жизни во всем мире доля пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и деменцией увеличилась [11-12]. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения в 2015 г. в мире насчитывалось около 47,5 миллионов больных деменцией, а в 2050 г., согласно прогнозам, количество людей с деменцией увеличится втрое [13].

Согласно DSM-V деменция (выраженное нейрокогнитивное расстройство) – это значительное снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких когнитивных функций (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача, нейропсихологическими тестами или независимой клинической оценкой [14]. Когнитивные нарушения лишают пациента независимости в повседневной жизни (как минимум, в сложных ее видах, например, при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств). Также как и в других случаях при деменции когнитивные нарушения присутствуют не только во время делирия, и они не связаны с другими психическими расстройствами (депрессия, шизофрения и т.п.) [14].

Деменция – полиэтиологическое заболевание. Наиболее частыми причинами деменции у пожилых больных являются болезнь Альцгеймера (50-60%), церебрально-сосудистое заболевание (5-10%), либо их сочетание (15-20%) [15].

Частота встречаемости болезни Альцгеймера увеличивается с возрастом, от 1% среди лиц от 60 до 64 лет до 40% у лиц 85 лет и старше [16]. Сходные данные указывают и на увеличение частоты встречаемости «чистой» сосудистой деменции (то есть деменции, вызванной цереброваскулярным заболеванием без дру-

гих патологий) с возрастом, где в целом распространенность данной патологии у лиц старше 60 лет составляет 10,8% [17].

Статины и когнитивные расстройства

Данные литературы о влиянии статинов на когнитивные функции и риск развития деменции противоречивы. С одной стороны, ряд отчетов указывают на возможное развитие когнитивных нарушений на фоне терапии статинами. Так, например, еще в I фазе клинического исследования аторвастатина описывали возможное дозозависимое развитие обратимых когнитивных нарушений, что не было подтверждено во II и III фазах клинических исследований [18]. Однако в двух последующих плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях, Heart Protection Study (HPS) [19] и The PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) [20], не было выявлено статистически значимого влияния статинов на когнитивные функции, как негативного, так и позитивного. Следует отметить, что в этих исследованиях на момент включения многие пациенты уже имели сердечно-сосудистые заболевания или инсульт в анамнезе (HPS: 33% перенесли инсульт, 50% – сердечно-сосудистые заболевания; PROSPER – 11% и 51%, соответственно). При этом в обоих исследованиях детального нейропсихологического тестирования не проводилось, в том числе, и на визите включения. В исследовании HPS [19], например, для оценки когнитивных нарушений в конце наблюдения проводился только опрос участников по телефону. Следовательно, полученные результаты данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований не могут говорить ни в пользу, ни против безопасности применения статинов в отношении ЦНС.

В 2003 г. постмаркетинговые исследования безопасности статинов выявили 60 случаев возникновения обратимых когнитивных нарушений в виде кратковременной потери памяти, которая произошла через несколько месяцев после начала терапии или после увеличения дозировки [10]. В нескольких случаях наблюдалось уменьшение когнитивных нарушений при прекращении статинов, и их рецидив при повторном возобновлении приема.

В 2009 г. М.А. Evans и соавт. [9] суммирует данные 171 извещения о нарушении когнитивных функций, возникающих на фоне приема статинов. В 75% случаев (128 извещений) связь развития когнитивных нарушений с приемом статинов по шкале Naranjo оценивалась как возможная или вероятная. 143 пациент (84%) прекратил принимать статины, что в последующем в 128 случаях (90%) приводило к улучшению когнитивной функции. У 19 пациентов, по их мнению, после отмены статинов и полном восстановлении ког-

нитивных функций наблюдался рецидив данных нарушений после повторного назначения тех же препаратов. Однако суждение о легких нарушениях когнитивной функции у пациентов носит субъективный характер, они не были подтверждены результатами специальных нейропсихологических тестов, и, главное, ни в одном из случаев не было выявлено достоверной связи развития указанной нежелательной лекарственной реакции с приемом статинов.

В 2017 г. R.Satyajeet и соавт. [21] изучали проблему возможных нарушений со стороны ЦНС при приеме статинов. Они выявили статистически значимо более высокий процент пациентов с когнитивными нарушениями или деменцией в группе, принимающей статины (7,9%), по сравнению с группой лиц, не получающих данные препараты (3,1%; $p < 0,001$). Несмотря на наличие статистически значимой разницы процентного соотношения пациентов с когнитивными нарушениями в группах, принимающих и не принимающих статины, к полученным авторами результатам следует относиться скептически. Так, исследование R. Satyajeet и соавт. [21] носило ретроспективный характер (анализ базы данных пациентов старше 18 лет госпиталя в Нью Джерси, США), не подразумевало рандомизацию пациентов, при сравнении среднего возраста пациентов двух групп также были получены статистически значимые различия. Средний возраст пациентов в группе, получающей статины, составил $65,8 \pm 14,3$ лет, а средний возраст контрольной группы, не получающей статины, был значительно ниже ($46,9 \pm 16,5$; $p < 0,001$), поэтому не удивительно, что в более старшей возрастной группе наблюдался больший процент пациентов с умеренными когнитивными нарушениями/деменцией. Кроме того, в группе пациентов, которые принимали статины, статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) встречались такие факторы риска развития деменции, как гиперлипидемия (86,3%), артериальная гипертензия (69,6%), сахарный диабет (36,0%), ишемическая болезнь сердца (26,1%), гипотиреоз (21,5%) и депрессия (19,3%).

С другой стороны, существует ряд работ, которые доказывают положительное влияние статинов на когнитивные функции и риск развития деменции [22-24]. Так, В. Wolozin и соавт., [22], анализируя базу данных трех госпиталей ($n = 57104$), пришли к выводу, что среди пациентов, получающих статины, болезнь Альцгеймера встречается на 60-73% ($p < 0,001$) реже по сравнению с общей популяцией. Sparks D. L. и соавт. [23] в плацебо-контролируемом исследовании аторвастатина (40 и 80 мг/сут) у пациентов с болезнью Альцгеймера легкой и средней степени тяжести продемонстрировали статистически значимое улучшение памяти через 6 мес приема статина, кото-

рое сохранялось в течение года на протяжении исследования. Bettermann K. и соавт. [24] в когортном исследовании изучали влияние статинов на риск развития деменции у 3069 пациентов в возрасте 75 лет и старше (Ginkgo Evaluation of Memory Study), среди которых около 16% пациентов исходно имели умеренные когнитивные нарушения. Исходно 25,3% пациентов получали статины, 2,4% – другие гиполипидемические препараты, к концу исследования процент пациентов, получающих статины, превысил 40%. За 6 лет наблюдений у 523 участников исследования развилась деменция, при этом в 353 случаях был подтвержден диагноз болезни Альцгеймера, и в 24 – сочетание болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Наилучшие результаты по уменьшению риска развития болезни Альцгеймера и деменции в целом наблюдали в когорте пациентов, начавших принимать статины во время исследования. В этой подгруппе больных риск развития болезни Альцгеймера оказался на 54% ниже [отношение шансов (ОШ) 0,46, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,29-0,74; $p < 0,001$], риск развития деменции в целом – на 47% (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,37-0,75; $p < 0,001$). Bettermann K. и соавт. также предположили возможное влияние физико-химических статинов на риск развития деменции [24].

В настоящее время известно, что метаболизм ХС ЦНС протекает независимо от общего ХС плазмы крови. Синтез ХС ЦНС в постнатальном периоде происходит преимущественно в астроцитах, в меньшей степени – в нейронах, и он надежно отграничен от ХС/липопротеидов плазмы крови гематоэнцефалическим барьером [5, 13, 25].

Проникновение стеролов в ЦНС наблюдается при повреждении гемато-энцефалического барьера, которое, в свою очередь, является важным фактором развития и прогрессирования нарушений когнитивных функций [26]. Исследования на животных показали развитие нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, сопровождающееся когнитивной дисфункцией, на фоне высококалорийной диеты, содержащей полиненасыщенные жирные кислоты и ХС [27,28]. Также введение большого количества ХС в рацион питания приводит к нарушению памяти, увеличению оксидантного стресса и повышению концентрации амилоида, тесно вовлеченного в развитие болезни Альцгеймера, в гиппокампе экспериментальных животных [8].

Результаты эпидемиологических исследований позволяют предположить, что риск развития умеренных когнитивных нарушений и деменции повышается у пациентов с высоким уровнем ХС ЛПНП, гипертриглицеридемией и сниженным ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [29,30].

Также известно, что статины не только снижают уровень ХС в плазме, но и ингибируют ряд других ферментативных реакций, таких как изопренилование G-протеинов, приводящих к депонированию амилоида и формированию атеросклеротической бляшки, являющихся основой развития болезни Альцгеймера. Это объясняет результаты исследований, говорящих в пользу нейропротекторного действия статинов [31].

Влияние статинов на риск развития деменции и умеренных когнитивных нарушений рассматривался в ряде обзоров и мета-анализов [32-34]. В 2018 г. был опубликован мета-анализ 25 когортных исследований [32], посвященный влиянию статинов на развитие деменции в целом, сосудистой деменции, болезни Альцгеймера и умеренных когнитивных нарушений. Согласно данным 16 исследований ($n=2745149$; средний возраст 59,3 года; 67,3% мужчин; 35688 случаев развития события) статины снижают риск развития деменции в целом на 15,1% [относительный риск (ОР) 0,849; 95% ДИ 0,787-0,916; $p < 0,001$]. Риск болезни Альцгеймера (14 исследований; $n=52218$; средний возраст 71,3 года; 45,3% мужчин; 3120 случаев развития события) снижается на фоне применения статинов на 28,1% (ОР 0,719; 95% ДИ 0,576-0,899; $p=0,004$). Риск развития умеренных когнитивных нарушений (6 исследований; $n=6808$; средний возраст 68,4 года; 42,5% мужчин; 359 случаев развития события) на 26,3% ниже в группе принимающих статины (ОР 0,737; 95% ДИ 0,556-0,976; $p=0,033$). Три исследования, включенных в мета-анализ, посвящены риску развития сосудистой деменции ($n=5987$; средний возраст 77,2 года; 42,5% мужчин; 422 случая развития события) не выявили значимого влияния приема статинов (ОР 1,012; 95% ДИ 0,620-1,652; $p=0,961$).

В мета-анализе 2016 г., организованном Кохрэнским сообществом, не выявлено статистически значимого влияния статинов на риск развития деменции или снижения когнитивных функций (2 исследования; 26340 участников от 40 до 82 лет; ОР=1,00; 98% ДИ 0,61-1,65; $p > 0,05$) [33].

В 2016 г. были опубликованы результаты важного кросс-секционного исследования [34] по влиянию фармакотерапии различных лекарственных средств на когнитивные функции. В исследование были включены данные тестов оценки когнитивных функций (словесно-числовые рассуждения, память и время реакции) участников биобанка Великобритании в возрасте 37-73 лет В общей сложности в исследовании приняли участие 502647 больных из 21 центра, проходивших тестирование когнитивных функций при плановом посещении медицинских учреждений в течение 2006-2010 гг.. Согласно данным этого исследования [34], в которое были включены результаты

применения аторвастатина, флувастатина, правастатина, розувастатина и симвастатина, вся группа статинов в целом и перечисленные препараты, в частности, статистически значимого влияния на когнитивные функции не оказывали.

Результаты исследований показывают зависимость положительного влияния статинов на когнитивные функции от возраста. У лиц старше 80 лет значительно снижается нейропротективный эффект данной группы препаратов [35,36]. Li G. и соавт. [34] в течение 6,1 года наблюдали 3099 пациентов. За это время у 263 была диагностирована болезнь Альцгеймера. В целом статины снижали риск развития данного заболевания на 38% (ОШ 0,62; 95% ДИ 0,40-0,97), при этом была выявлена статистически значимая разница между двумя возрастными подгруппами пациентов ($p=0,04$). Так, у больных в возрасте до 80 лет статины снижали риск развития болезни Альцгеймера на 56% (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,25-0,78), в то время как у пациентов 80 лет и старше наблюдалось увеличение риска развития данного вида деменции на фоне приема статинов на 22% (ОШ 1,22; 95% ДИ 0,61-2,42).

Таким образом, в целом терапия статинами не оказывает негативного влияния на когнитивную функцию, более того, обладает потенциальным положительным эффектом, уменьшая риск развития болезни Альцгеймера и умеренных когнитивных нарушений, по крайней мере, у лиц до 80 лет. Отдельные случаи развития обратимых нарушений когнитивных функций могут быть связаны с возможным влиянием более липофильных статинов, проникающих через гематоэнцефалический барьер, на метаболизм холестерина в ЦНС [37].

Предполагают, что развитие указанной неблагоприятной побочной реакции связано в первую очередь с нарушением обмена ХС в ЦНС, а не снижением ХС в плазме крови [38].

Наоборот, снижение плазменного ХС может снизить риск развития атеросклеротического поражения сосудов головного мозга и, как следствие, уменьшить развитие и прогрессирование сосудистой деменции [10, 18]. Также развитие обратимых нарушений когнитивных функций, в частности, для аторвастатина, носит дозозависимый характер, как показали еще первые исследования по безопасности статинов.

В связи с этим можно предположить, что розувастатин, как наименее липофильный среди всех статинов и наиболее эффективный по снижению ХС ЛПНП [39], а, следовательно, применяемый в меньших дозах по сравнению с аторвастатином и другими препаратами данной группы, будет более безопасен с позиции развития побочных эффектов со стороны ЦНС.

Husain I. и соавт. [40] изучали влияние розувастатина на развитие процессов воспаления в ЦНС и ког-

нитивных нарушений у экспериментальных животных, получающих диету с высоким содержанием соли и ХС – доказанных факторов риска нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера. Результаты исследования продемонстрировали значительное нарушение когнитивных функций у экспериментальных животных на фоне указанной диеты, связанной с активацией сигнального пути ядерного фактора NF- κ B. Терапия розувастатином приводила к значительному снижению продукции воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа), оксида азота, повышению противовоспалительного цитокина интерлейкина-10, а также ингибированию повышенной экспрессии NF- κ B и уменьшению гибели нейронов в гиппокампе. Это позволило авторам предположить связь между NF- κ B сигнальным путем и воспалительным ответом с нарушением когнитивных функций, вызванных диетой с повышенным содержанием соли и ХС, и рекомендовать розувастатин в качестве новой возможной линии терапевтической стратегии при нейродегенеративных заболеваниях.

Нейропротективное действие статинов изучали и на модели нейродегенеративного повреждения, вызванного пренатальным применением железа, которое ведет к когнитивному нарушению у взрослых крыс. Трехнедельное применение розувастатина в исследовании R.L. Rech и соавт. [41] улучшало краткосрочную память у животных с когнитивными нарушениями, принимавших пренатально железо, и долгосрочную память у крыс с когнитивным дефицитом, обусловленным старением.

В России также проведено исследование влияния статинов на когнитивные функции на моделях экспериментальных животных, однако, в нем не выявлено статистически значимого влияния ни розувастатина, ни аторвастатина на когнитивную дисфункцию у животных с химической гипоксией, индуцированной нитритом азота [42].

Anandkumar S. и соавт. [43] в 2016 г. в сравнительном обсервационном исследовании аторвастатина и розувастатина изучали влияние данных препаратов на липидный профиль и когнитивные функции у пациентов с сахарным диабетом и дислипидемией в возрасте не старше 70 лет без деменции или умеренных когнитивных нарушений. Всего в исследовании было включено 86 человек. Наилучшая динамика со стороны липидного профиля наблюдалась в группе пациентов, принимающих розувастатин в течение трех лет (снижение ХС ЛПНП на 38,5% от исходного). При оценке когнитивных функций по шкале AMTS (Abbreviated mental test score) терапия розувастатином продемонстрировала лучший профиль безопасности по сравнению с аторвастатином.

Так, через 3 года терапии розувастатином по шкале AMTS ни у одного пациента не отмечалось тяжелых нарушений когнитивных функций, в то время как в группе аторвастатина данные нарушения были выявлены у 6,9% пациентов.

Трубникова О.А. и соавт. [44] изучали влияние розувастатина на развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов в возрасте до 70 лет после аорто-коронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения. Среди них 69 пациентов принимали розувастатин в дозе 20 мг в течение 10-14 дней до операции и в послеоперационном периоде, 40 пациентов статины не принимали. У пациентов, принимавших розувастатин после АКШ, нейропсихологические показатели были лучше, чем у пациентов, которые его не принимали. В группе принимавших розувастатин наблюдались более низкие концентрации провоспалительных цитокинов и более высокие концентрации интерлейкина-10. В группе не принимавших розувастатин худшие нейропсихологические показатели были ассоциированы с более высокой концентрацией провоспалительных цитокинов.

Следовательно, несмотря на задокументированные отдельные очень редкие случаи развития когнитивных нарушений, возможно, связанные с приемом статинов, данные когортных, рандомизированных клинических исследований и мета-анализов говорят в пользу если не положительного, то хотя бы отсутствия негативного влияния данной группы препаратов на ЦНС.

В 2014 г. целевая группа по безопасности терапии гиполипидемическими препаратами Национальной Ассоциации Липидов США (National Lipid Association) в 2006 г. издала пересмотр рекомендаций «Оценка безопасности статинов гепатологами». Текущей группе экспертов было поручено рассмотреть конкретный вопрос о потенциальном неблагоприятном воздействии статинов на когнитивные функции. Для формулирования ответов на ряд вопросов, имеющих отношение к изучаемой проблеме, была использована база данных библиотеки национального конгресса США Medline. Проводился поиск интересующих статей и систематических обзоров, опубликованных с 1966 по 2013 г. На основании проделанной работы созданы рекомендации пациентам и специалистам здравоохранения [45]. Уровень доказанности рекомендаций оценивалась по адаптированной шкале Национальных институтов США (National Heart, Lung and Blood Institutes), используемой в клинических рекомендациях Американской коллегии кардиологов и Ассоциации сердца по лечению пациентов с дислипидемиями (American Heart Association/American College of Cardiology cholesterol guidelines) [46].

Ключевые положения этого согласительного документа сформулированы ниже.

Перед началом терапии статинами нет необходимости проводить оценку на предмет выявления когнитивной дисфункции у пациентов (уровень рекомендаций E, мнение экспертов). Мнение экспертов основано на том факте, что существующие стандартизированные тесты, рекомендованные для базового скрининга, не всегда способны отразить начальные когнитивные нарушения, требуют затрат времени и ресурсов и не оправданы с учетом широкого распространения использования этих лекарств на практике.

Терапия статинами не сопровождается риском развития когнитивной дисфункции по данным когортных и рандомизированных исследований (уровень рекомендаций A, сильная степень доказанности пользы вмешательства).

Вопрос о том, могут ли статины отрицательно влиять на когнитивные функции, был задан с самого начала применения этих препаратов, и до сих пор появляются сообщения о данной возможной нежелательной лекарственной реакции, однако в отчетах о подобных случаях, как правило, отсутствуют объективные данные. Полученные в настоящее время данные когортных рандомизированных исследований и их мета-анализов доказывают отсутствие связи приема статинов и риска развития когнитивных нарушений. Более того, существуют исследования, посвященные нейропротективному влиянию статинов, однако эти данные пока противоречивы и не позволяют в настоящий момент сделать достоверное заключение [45].

При развитии когнитивной дисфункции на фоне терапии статинами необходимо доказать ее наличие и исключить возможные факторы ее возникновения: другие лекарственные препараты, алкоголь, наличие депрессии, В12-дефицитной анемии, патологии щитовидной железы, ВИЧ-инфекции, опухоли ЦНС, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и др. В том случае, если возникновение когнитивной дисфункции происходит на фоне более липофильных препаратов (симвастатин и аторвастатин), это может быть поводом для замены их на более гидрофильные статины – розувастатин, правастатин (уровень рекомендаций E, мнение экспертов) [45].

Субъективные жалобы пациентов на когнитивные симптомы не следует отбрасывать и сводить к минимуму. Действительно, если пациент, принимающий статины, начинает жаловаться на проблемы со стороны когнитивной сферы, следует оценить эти жалобы и провести поиск потенциальных причин или факторов, влияющих на когнитивные функции. Если не было выявлено других причин, и статин все-таки подозревается как фактор, приводящий к нарушению, разумно,

по мнению американских экспертов, прекратить прием препарата на 1–2 мес с последующей оценкой динамики когнитивных нарушений. Исключение составляют пациенты с недавно перенесенным инсультом, так как отмена статинов в этом случае повышает риск развития повторного острого нарушения мозгового кровообращения и ухудшает прогноз [47–49].

После перерыва в применении статина следует обсудить с пациентом пользу возобновления терапии и предпочтения пациента. Вопрос о том, какой статин использовать, является открытым. Некоторые липофильные статины, такие как ловастатин, симвастатин, аторвастатин проникают через гематоэнцефалический барьер [50–52]. Исследования на животных показали зависимость проникновения в ЦНС от степени липофильности препаратов. Из всех статинов правастатин и розувастатин показали наименьшую способность к прохождению через гематоэнцефалический барьер [45,53], однако, согласно мнению экспертов, для окончательной рекомендации замены гидрофильных статинов на липофильные нужны дополнительные доказательства. Стойкие когнитивные симптомы, сохраняющиеся после отмены статинов, должны быть поводом для поиска других причин когнитивных нарушений и направления пациента к соответствующему специалисту – неврологу или психиатру.

Заключение

Таким образом, розувастатин среди всех статинов является не только самым эффективным препаратом по влиянию на липидный обмен, но и, по-видимому, из-за своей низкой липофильности, самым безопасным, в частности, в отношении когнитивных функций. В последние годы наблюдается увеличение частоты назначения розувастатина в реальной клинической практике, что отчасти связано и с появлением на на-

циональном рынке качественных дженериков этого препарата, например, таких как Розарт (розувастатин, компания Тева, Израиль), являющихся более доступными по стоимости для широкого круга пациентов.

Итак, статины доказали свою пользу по уменьшению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, степень доказанности которой намного превышает возможный риск развития когнитивной дисфункции как побочного эффекта. Хотя когнитивные побочные эффекты статинов могут возникать в крайне редких случаях, медицинские доказательства, подтверждающие связь приемов статинов и данной нежелательной лекарственной реакции, являются слабыми или несуществующими. Истинная частота этих побочных эффектов не может быть определена по имеющимся в настоящее время данным.

Тем не менее, из-за важности проблемы когнитивных нарушений, широкого распространения назначений статинов, особенно у пациентов старших возрастных групп, имеющих, в том числе, повышенный риск когнитивной дисфункции из-за множества других причин, симптомы когнитивных нарушений следует воспринимать всерьез и оценивать надлежащим образом (нейропсихологическое тестирование) у пациентов с сохраняющимися когнитивными нарушениями, несмотря на прекращение приема статинов. Если не выявлены другие причины когнитивной дисфункции, следует заменить статин на менее липофильный (розувастатин), или после тщательного анализа соотношения польза/риск уменьшить дозу препарата.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Тева, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. The publication of the article was supported by Teva, but it did not affect authors' own opinion.

References / Литература

1. Kukes V.G., Sychev D.A., eds. Clinical Pharmacology: A Textbook for High Schools. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.) [Кукес В.Г., Сычев Д.А., ред. Клиническая фармакология: учебник для ВУЗов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015].
2. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37(39):2999–3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
3. Votchal B.Ye. Essays on Clinical Pharmacology. Moscow: Gosudarstvennoye izdatel'stvo meditsinskoy literatury; 1963. (In Russ.) [Вотчал Б. Е. Очерки клинической фармакологии. М.: Государственное издательство медицинской литературы; 1963].
4. Steinberg D. Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: The discovery of the statins and the end of the controversy. J Lipid Res. 2006;47(7):1339–51. doi:10.1194/jlr.R600009-JLR200.
5. Iuliano L., Crick P.J., Zerbinati C., et al. Cholesterol metabolites exported from human brain. Steroids. 2015;99:189–93. doi:10.1016/j.steroids.2015.01.026.
6. He Q., Li Q., Zhao J., et al. Relationship between plasma lipids and mild cognitive impairment in the elderly Chinese: A case-control study. Lipids Health Dis. 2016;15:146. doi:10.1186/s12944-016-0320-6.
7. Lepara O., Valjevac A., Alajbegović A., Začiragić A., Nakas-Ičindić E. Decreased serum lipids in patients with probable Alzheimer's disease. Bosn J Basic Med Sci. 2009;9:215–20. doi:10.17305/bjbm.2009.2809.
8. Gamba P., Testa G., Gargiulo S., et al. Oxidized cholesterol as the driving force behind the development of Alzheimer's disease. Front Aging Neurosci. 2015;7:119. doi:10.3389/fnagi.2015.00119.
9. Evans M.A., Golomb B.A. Statin-associated adverse cognitive effects: Survey results from 171 patients. Pharmacotherapy. 2009;29:800–11. doi:10.1592/phco.29.7.800.
10. Wagstaff L.R., Mitton M.W., Arvik B.M., Doraiswamy P.M. Statin-Associated Memory Loss: Analysis of 60 Case Reports and Review of the Literature. Pharmacotherapy. 2003;23:871–80.
11. Prince M., Ali G.C., Guerchet M., et al. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. Alzheimers Res Ther. 2016;8(1):23. doi:10.1186/s13195-016-0188-8.
12. Wimo A., Guerchet M., Ali G.C., et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. Alzheimers Dement. 2017;13:1–7. doi:10.1016/j.jalz.2016.07.150.
13. Li R., Wang T.J., Lyu P.Y., et al. Effects of Plasma Lipids and Statins on Cognitive Function. Chin Med J (Engl). 2018;131(4):471–6. doi:10.4103/0366-6999.225062.
14. Diagnostic and statistical manual of mental diseases. V ed. (DSM-V). London: American Psychiatric Association; 2013.
15. Federal clinical guidelines. Diagnosis and treatment of organic mental disorders. Moscow: Russian Society of Psychiatrists; 2013. Cited by 08 Aug, 2018. Available at: <http://mzur.ru/upload/Огранич%20сихич%20рас.pdf> (In Russ.) [Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение органических психических расстройств. Москва: Российское общество психиатров; 2013. Цитировано 08.08.2018. Доступно на: <http://mzur.ru/upload/Огранич%20сихич%20рас.pdf>]
16. Cole S.L., Vassar R. The Alzheimer's disease beta-secretase enzyme, BACE1. Molecular Neurodegeneration. 2007;2:22. doi:10.1186/1750-1326-2-22.

17. Jellinger K.A., Attems J. Is there pure vascular dementia in old age? *Journal of the Neurological Sciences*. 2010;299:150-4. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.038.
18. Posvar E.L., Radulovic L.L., Cilla D.D., et al. Tolerance and pharmacokinetics of single-dose atorvastatin, a potent inhibitor of HMGCoA reductase, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 1996;36:728-31.
19. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: Early safety and efficacy experience. *1999;20(10):725-41*.
20. Ford I., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. A Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER): Screening Experience and Baseline Characteristics. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2002;3(1):8. doi: 10.1186/1468-6708-3-8.
21. Roya S., Weinstock J.L., Ishinob A.S., et al. Association of Cognitive Impairment in Patients on 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA Reductase Inhibitors. *J Clin Med Res*. 2017;9(7):638-49. doi: 10.14740/jocmr3066w.
22. Wolozin B., Kellman W., Ruosseau P., et al. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol*. 2000;57:1439-43.
23. Sparks D.L., Sabbagh M., Connor D., et al. Statin therapy in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2006;185:78-86. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00689.x.
24. 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*. 2012;21:436-44. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.11.002.
25. Dias H.K., Brown C.L., Polidori M.C., et al. LDL lipids from patients with hypercholesterolaemia and Alzheimer's disease are inflammatory to microvascular endothelial cells: Mitigation by statin intervention. *ClinSci (Lond)*. 2015;129:1195-206. doi: 10.1042/CS20150351.
26. Palhebage-Gamarallage M., Lam V., Takechi R., et al. Restoration of dietary-fat induced blood-brain barrier dysfunction by anti-inflammatory lipid-modulating agents. *Lipids Health Dis*. 2012;11:117. doi: 10.1186/1476-511X-11-117.
27. Freeman L.R., Granholm A.C. Vascular changes in rat hippocampus following a high saturated fat and cholesterol diet. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32:643-53. doi: 10.1038/jcbfm.2011.168.
28. Davidson T.L., Monnot A., Neal A.U., et al. The effects of a high-energy diet on hippocampal-dependent discrimination performance and blood-brain barrier integrity differ for diet-induced obese and diet-resistant rats. *Physiol Behav*. 2012;107:26-33. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.05.015/.
29. Notkola I.L., Sulkava R., Pekkanen J., et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*. 1998;17(1):14-20.
30. Jarvik G.P., Wijsman E.M., Kukull W.A., et al. Interactions of apolipoprotein E genotype, total cholesterol level, age, and sex in prediction of Alzheimer's disease: a case-control study. *Neurology*. 1995;45(6):1092-6.
31. Solomon A., Kareholt I., Ngandu T., et al. Serum total cholesterol, statins and cognition in non-demented elderly. *Neurobiol Aging*. 2009;30:1006-9. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.09.012.
32. Chu C.S., Tseng P.T., Stubbs B., et al. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8:5804. doi: 10.1038/s41598-018-24248-8.
33. McGuinness B., Craig D., Bullock R., Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jan 4;(1):CD003160. doi: 10.1002/14651858.CD003160.pub3.
34. Nevado-Holgado A.J., Kim C.H., Winchester L., et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open*. 2016;6(11):e012177. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012177.
35. Li G., Shofar J.B., Rhew I.C., et al. Agevarying association between statin use and incident Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1311-7. doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02906.x.
36. Rockwood K., Kirkland S., Hogan D.B., et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol*. 2002;59:223-7.
37. Schultz B.G., Patten D.K., Berlau D.J. The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. *Transl Neurodegener*. 2018;7:5. doi: 10.1186/s40035-018-0110-3.
38. Orth M., Bellota S. Cholesterol: Its regulation and role in central nervous system disorders. *Cholesterol*. 2012;2012:292598. doi: 10.1155/2012/292598.
39. Jones P.H., Hunninghake D.B., Ferdinand K.C., et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther*. 2004;26(9):1388-99. doi: 10.1016/j.clinthera.2004.09.006.
40. Husain I., Akhtar M., Vohora D., et al. Rosuvastatin Attenuates High-Salt and Cholesterol Diet Induced Neuroinflammation and Cognitive Impairment via Preventing Nuclear Factor KappaB Pathway. *Neurochem Res*. 2017;42(8):2404-16. doi: 10.1007/s11064-017-2264-2.
41. Rech R.L., de Lima M.N.M., Dornelles A., et al. Reversal of age associated memory impairment by rosuvastatin in rats. *Exp Gerontol*. 2010;45(5):351-6. doi: 10.1016/j.exger.2010.02.001.
42. Georgiyeva-Kotetarova M.T., Kostadinova I.I. Influence of atorvastatin and rosuvastatin on learning processes and memory in rats with induced hypoxia. Collection of articles on the materials of the XXIII international scientific-practical conference "Modern medicine: urgent issues". Novosibirsk: SibAK; 2013: 23. (In Russ.) [Георгиева-Котетарова М.Т., Костадинова И.И. Влияние аторвастатина и розувастатина на процессы обучения и память у крыс с индуцированной гипоксией. Сборник статей по материалам XXIII международной научно-практической конференции "Современная медицина: актуальные вопросы". Новосибирск: СибАК; 2013: 23].
43. Anandkumar S., Tamilselvan T., Varghese A., et al. The effect of lipid lowering with atorvastatin and rosuvastatin in diabetic dyslipidaemic patients and assessment of cognitive impairment using AMTS scale. *International Journal of Medical and Health Research*. 2016; 2(5):18-20.
44. Trubnikova O.A., Maleva O.V., Tarasova I.V., et al. The effect of statins on the development of early postoperative cognitive dysfunction in patients after coronary artery bypass grafting. *Kardiologia*. 2015;4:49-56. (In Russ.) [Трубникова О.А., Малеева О.В., Тарасова И.В., и др. Влияние статинов на развитие ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов после коронарного шунтирования. Кардиология. 2015;4:49-56]. doi: 10.18565/cardio.2015.4.49-56.
45. Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, et al. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S5-16. doi: 10.1016/j.jacl.2014.02.013.
46. 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(25Suppl2):S1-45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
47. Flint A.C., Kamel H., Navi B.B., et al. Inpatient statin use predicts improved ischemic stroke discharge disposition. *Neurology*. 2012;78:1678-83. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182575142.
48. Flint A.C., Kamel H., Navi B.B., et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival. *Stroke*. 2012;43:147-54. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.627729.
49. Blanco M., Nombela F., Castellanos M., et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*. 2007;69:904-10. doi: 10.1212/01.wnl.0000269789.09277.47.
50. Wood W.G., Eckert G.P., Igbavboa U., Muller W.E. Statins and neuroprotection: a prescription to move the field forward. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1199:69-76. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05359.x.
51. Shepardson N.E., Shankar G.M., Selkoe D.J. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: II. Review of human trials and recommendations. *Arch Neurol*. 2011;68:1385-92. doi: 10.1001/archneurol.2011.242.
52. Jacobsen W., Kuhn B., Soldner A., et al. Lactonization is the critical first step in the disposition of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor atorvastatin. *Drug Metab Dispos*. 2000;28:1369-78.
53. Johnson-Anuna L.N., Eckert G.P., Keller J.H., et al. Chronic administration of statins alters multiple gene expression patterns in mouse cerebral cortex. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;312:786-93. doi: 10.1124/jpet.104.075028.

About the Authors:

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University; Professor, Chair of Faculty Therapy and Occupational Diseases, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Evgenia V. Chikh – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Director of the Institute of Professional Education, Sechenov University

Ekaterina V. Rebrova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

Anastasia Yu. Ryazanova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет; профессор, кафедра факультетской терапии и профболезней, МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Ших Евгения Валерьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования, Сеченовский Университет

Реброва Екатерина Владиславовна – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

Рязанова Анастасия Юрьевна – к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, ВолГМУ