

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-95-106

СТАТИНЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

МАЛЕВА О.В.¹, ТРУБНИКОВА О.А.¹, БАРБАРАШ О.Л.^{1,2}¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

REVIEW ARTICLE

STATINS IN PREVENTION OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS AFTER CARDIAC SURGERY

OLGA V. MALEVA, OLGA A. TRUBNIKOVA, OLGA L. BARBARASH

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian
Federation²Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

Резюме

В обзоре приведены современные данные о частоте развития, механизмах и исходах послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) при выполнении коронарного шунтирования (КШ), а также обсуждены возможности использования статинов для ее профилактики. Коронарное шунтирование (КШ), выполненное в условиях искусственного кровообращения (ИК), неизбежно сопровождается развитием послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД), сте-

пень проявлений которой определяет прогноз у данной категории пациентов. Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют рекомендации, определяющие наиболее информативные подходы к ее оценке, а также способы ее профилактики. Представлены результаты отечественных и международных исследований о профилактических свойствах статинов в развитии ПОКД.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, коронарное шунтирование, статины.

Abstract

On-pump CABG is commonly accompanied by the development of postoperative cognitive dysfunction considerably affecting the prognosis in this group of patients. However, there are no accepted guidelines on diagnostics and prevention of postoperative cognitive dysfunction. Here we review the incidence, mechanisms, and outcomes of

postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery and highlight the benefits of statins for its prevention. We further provide evidence from national and international studies assessing the role of statins in the prevention of postoperative cognitive dysfunction.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction, coronary artery bypass grafting, statins.

[◀ English](#)

Послеоперационные неврологические исходы

Неоспоримым является тот факт, что потребность в коронарном шунтировании (КШ) паци-

ентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в нашей стране увеличивается из года в год. Доказано, что КШ способствует вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий, улучшению качества и увеличению продолжительности жизни пациента с ИБС. До сих пор КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) имеет преимущества по сравнению с консервативной терапией и коронарной ангиопластикой у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и поражением ствола ЛКА, при необходимости коррекции клапанов сердца, наличия СД. Однако проведенное КШ не исключает риска формирования нежелательных неврологических событий. На сегодняшний день при выполнении КШ различают два типа послеоперационных церебральных событий: I тип – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) и II тип – послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД). Существует мнение, что большая часть пациентов, перенесших любое кардиохирургическое вмешательство, имеют клинические признаки повреждения головного мозга в виде ПОКД. По данным различных авторов, ПОКД встречается до 80% случаев у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК [1-7]. Кроме частоты варьируются и сроки выявления ПОКД, так у 50-80% пациентов ПОКД диагностируется на момент выписки из стационара, у 20-50% – через 6 недель и у 10-30% – через 6 месяцев после операции. Исследования, проводимые в нашем учреждении, свидетельствуют о том, что частота выявления ПОКД у пациентов, перенесших КШ в условиях ИК, в раннем послеоперационном периоде составляет 62%, а через год после вмешательства – 56% [1, 3, 8-12]. Таким образом, ПОКД – феномен, формирующийся в раннем послеоперационном периоде КШ и сохраняющийся в отдаленном периоде.

Несмотря на то, что ПОКД является ведущим послеоперационным неврологическим осложнением, на сегодняшний день в российских кардиохирургических клиниках оценка когнитивных функций пациента в течение периоперационного периода КШ не входит в имеющиеся стандарты. Так же нет таких позиций и в современных международных клинических рекомендациях. Актуальным же остается сохранение исходного когнитивного статуса пациента после КШ в условиях ИК. Среди причин развития ПОКД называют микроэмболии, гипоперфузию головного мозга, системную вос-

палительную реакцию (СВР). При выполнении КШ в условиях ИК главным пусковым фактором является контакт с аппаратом ИК, результатом чего является активация гуморального компонента СВР. Существует мнение, что цитокины (интерлейкины), образующиеся в рамках СВР при ИК, можно рассматривать как непосредственный фактор агрессии по отношению к гематоэнцефалическому барьеру (ГЭБ) и клеточным структурам головного мозга. Однако до сих пор нет эффективных способов предупреждения и уменьшения выраженности СВР при КШ в условиях ИК. Можно предположить, что статины, обладая плеiotропными эффектами, могут уменьшать выраженность СВР, тем самым способствуя профилактике послеоперационных когнитивных нарушений.

Послеоперационные нарушения в когнитивной сфере являются серьезной и дорогостоящей проблемой в современной кардиохирургии. Доказано, что ранняя ПОКД ассоциирована с другими соматическими и неврологическими осложнениями, что ведет к увеличению времени пребывания пациента в клинике. В постгоспитальном периоде наличие ПОКД ассоциировано с развитием у пациентов повышенной усталости, снижением жизненной энергии, что в итоге снижает качество жизни пациента, ухудшает социальную и профессиональную деятельность [2, 3, 13].

До сих пор существуют сложности с диагностикой ПОКД, что связано с отсутствием четких ее критериев. В начальной стадии ПОКД не всегда имеет явные клинические симптомы, которые проявляются в виде нарушения памяти, снижения концентрации внимания, мышления, моторных функций. У ряда пациентов ПОКД могут проявляться под «маской» апатии, хронической усталости, депрессии, что трактуется врачами и самим пациентом как естественное течение послеоперационного периода. Известно, что у 40% пациентов после КШ развиваются депрессивные расстройства, тревожность [9, 14]. В настоящее время известно, что ПОКД должны быть диагностированы только с использованием специфичных и чувствительных методов обследования (нейропсихологического тестирования). Нет единства в отношении количественных критериев ПОКД. Некоторые авторы утверждают, что признаком ПОКД является ухудшение послеоперационных когнитивных показателей на 10% в сравнении с дооперационными [4]. Другие исследова-

тели считают критерием ПОКД ухудшение не менее чем 20% нейрофизиологических показателей из всей тестовой батареи [5].

Ранняя ПОКД ассоциирована с неблагоприятным долгосрочным прогнозом. Известно, что ее наличие может сопровождаться в отдаленном периоде после хирургического вмешательства развитием значительного снижения интеллектуальных функций вплоть до развития деменции, а также повышать риск смертельного исхода [1, 11, 15, 16]. Одна из причин данной закономерности – более низкая приверженность пациентов с ПОКД к выполнению рекомендаций врача [2, 3]. Приведенные факты определяют несомненную актуальность этой междисциплинарной проблемы.

Этиология послеоперационной когнитивной дисфункции

Выделяют две основные группы факторов риска и механизмов развития ПОКД – корригуемые (хирургическая техника, анестезиологическое пособие, медикаментозная терапия, сопутствующая соматическая патология) и некорригуемые (возраст, пол пациента). Предоперационная оценка риска развития ПОКД является важным условием ее профилактики. Базовый когнитивный статус формируется с учетом генетических, социальных и других факторов внешней среды. Резерв же когнитивного статуса определяется объемом знаний, полученным в течение жизни. Так, у людей с высшим образованием, билингвизмом когнитивный уровень выше по сравнению с людьми без перечисленных факторов [17, 18]. В проводимых нами исследованиях, кроме пожилого возраста, низких показателей систолической функции левого желудочка, оцененных его фракцией выброса, а также низкий уровень образования пациента и наличие исходных умеренных когнитивных расстройств являются прогностически неблагоприятными факторами и повышают вероятность развития ПОКД [2, 8]. Кроме того, в подавляющем большинстве случаев пациенты, страдающие ИБС, имеют артериальную гипертензию (АГ). Учитывая то, что эти два патологических процесса имеют общие патогенетические механизмы развития и прогрессирования, этот факт необходимо учитывать в оценке и профилактике ПОКД. Своевременное достижение целевых цифр АГ не только предупреждает развитие ОНМК, но и не ухудшает исходные когнитивные функции пациента после КШ [2-3]. На снижение когнитивных функ-

ций так-же влияют избыточная масса тела или ожирение пациента. В исследованиях показано, что люди с избыточной массой тела имеют худшие показатели памяти, внимания, обучаемости, и при снижении, нормализации массы тела улучшаются их когнитивные показатели [20, 21]. Соответственно меры, принятые и начатые для снижения веса до КШ, смогли бы уменьшить вероятность развития ПОКД.

Существуют доказательства негативного влияния на когнитивные функции используемых в ходе операции и в раннем послеоперационном периоде анестетиков и анальгетиков. Использование же ИК неизбежно сопровождается гемодилюцией и гипотермией, что способствует изменениям в фармакокинетике и фармакодинамике анестетиков даже при использовании их среднетерапевтических доз. Влияние анестетиков и анальгетиков снижает защитные свойства гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), сосудов головного мозга с развитием его гипоксии, что приводит к отсроченному поражению нейронов [1, 4].

Существенный неблагоприятный вклад в развитие неврологических осложнений, в том числе ПОКД, вносят и микроэмболии, источниками которых являются полости сердца, атероматозные изменения интимы аорты [22]. Эмболическая природа доказана не только для мозговых инсультов, но и для развития ПОКД у пациентов, подвергшихся КШ. Данный факт подтвержден интраоперационным доплерографическим мониторингом кровотока по интракраниальным артериям во время КШ в условиях ИК [23].

Наиболее изучаемым механизмом развития ПОКД в настоящее время является системная воспалительная реакция (СВР), которая проявляется в виде системного и местного воспаления головного мозга [1, 22, 24-26]. СВР возникает у всех пациентов после кардиохирургических операций в условиях ИК как естественный адаптационный механизм, защищающий организм от негативных последствий операционной травмы и ИК. Однако избыточная СВР не только способствует развитию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), но и негативно отражается на деятельности головного мозга, что проявляется развитием ПОКД. Наблюдения, проведенные в нашем учреждении, подтверждают факт негативного влияния СВР на развитие ПОКД при выполнении КШ [1, 8]. Показано, что с развитием ПОКД коррелирует

повышение в госпитальном послеоперационном периоде концентраций биомаркеров СВР [С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов (ИЛ), фактора некроза опухоли α (ФНО α)] [4, 25-27]. Еще один фактор агрессии – реперфузионные нарушения, развивающиеся после окончания ИК и проявляющиеся увеличением количества метаболитов оксида азота – нитратов и нитритов. Существуют данные о том, что эти метаболиты способны потенцировать гибель нейронов головного мозга посредством окисления их структурных белков при ишемии и реперфузии [9, 25].

Во многих исследованиях показана роль гипоперфузии в патогенезе повреждения ткани мозга. Доказано, что гипоперфузия во время ИК в результате гипотонии способствует развитию когнитивных нарушений и сосудистой деменции в послеоперационном периоде [4, 14, 25]. Существуют нейронные участки мозга с повышенной гипоксической чувствительностью, которые играют важную роль в формировании когнитивных функций (нейроны коры головного мозга, таламуса, клетки Пуркинье мозжечка). При КШ в условиях ИК наблюдается эффект ишемии-гипоксии, что приводит к необратимым изменениям нейронов перечисленных зон головного мозга и соответственно их гибели с последующим развитием ПОКД. В связи с этим гипоксия головного мозга, возникающая вследствие интраоперационной гипоперфузии, вносит важный вклад в ухудшение нейропсихологических показателей [4, 25].

Еще одним из важнейших факторов агрессии при выполнении КШ является гипотермия, используемая во время ИК, она способствует изменениям в системе гомеостаза, системной гипотензии и, как следствие, снижению кровотока в головном мозге. Кроме того, гипотермия ассоциирована с некоторыми метаболическими и химическими модификациями, вызывающими анаэробный метаболизм глюкозы и, как следствие, – гипергликемию. Последнее может способствовать гибели нейронов и приводить к развитию ПОКД [9].

Представленные гипотезы и факты противоречивы. Неясно, какие из обсуждаемых механизмов имеют наибольшую значимость для развития ПОКД. Остаются во многом нерешенными и вопросы профилактики нарушений когнитивных функций при коронарном шунтировании. При этом основной задачей профилактики когнитивных дисфункций при выполнении

КШ являются снижение эффектов агрессии хирургического вмешательства и повышение толерантности головного мозга к этим факторам агрессии [3, 8].

Церебропротекция – комплекс мероприятий, направленных на поддержание метаболизма мозговой ткани на уровне, обеспечивающем её жизнеспособность и защиту от структурных повреждений вследствие воздействия повреждающих факторов, конечной целью являются предотвращение неврологического дефицита и сбережение когнитивных функций. Современный уровень развития кардиохирургии и анестезиологии способствует максимальной церебропротекции во время КШ, проводимого в условиях ИК, за счет применения в периоперационном периоде ноотропных препаратов, постоянного усовершенствования анестезиологического пособия – сокращения времени ИК, раннего перевода пациента на собственные кровообращение и дыхание и др. Однако используемые меры профилактики несовершенны, что актуализирует продолжающийся поиск надежных способов защиты головного мозга, профилактики послеоперационного церебрального повреждения, одним из которых может быть активация нейрональной пластичности. Единичные исследования говорят о том, что эффективность нейрональной пластичности зависит от терапевтического окна, то есть, чем ранее начата протекция нейрональной пластичности, тем выше шанс сохранить либо улучшить когнитивный статус пациента, перенесшего КШ. Одним из таких методов воздействия на нейрональную пластичность могут быть статины.

Статины в профилактике послеоперационной когнитивной дисфункции

Идея предоперационной профилактики ПОКД с использованием статинов привлекает все большее внимание. Безусловно, влияние статинов на функции головного мозга у пациентов, подвергающихся хирургической агрессии, вряд ли можно объяснить только их гиполипидемическим эффектом. В настоящее время активно выявляются и изучаются более двух десятков плейотропных свойств статинов [12, 28-32]. Доказано, что, блокируя макрофаги, статины уменьшают продукцию в них провоспалительных интерлейкинов, подавление пролиферации гладкомышечных клеток, способствуют уменьшению объема атеромы, снижают уровень фибриногена плазмы, нормализуют липидный состав мембран клеток крови, инги-

бируют избыточную агрегацию тромбоцитов, угнетая продукцию тромбоксана, уменьшая концентрацию тканевого активатора плазминогена [28-31]. Предполагают, что противовоспалительное действие данных препаратов предшествует по времени их гиполипидемическому эффекту [33, 34]. Кроме снижения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (одного из основных субстратов окисления), статины модулируют активность многих ферментных систем, участвующих в формировании оксидативного стресса, существенно снижая его выраженность. Более того, сама молекула статинов может непосредственно взаимодействовать со свободными радикалами, инактивируя их. Приведенные выше основные плеiotропные эффекты статинов потенциально могут быть основой корректирующих эффектов основных факторов хирургической и анестезиологической агрессии при выполнении КШ.

В настоящее время существует ряд исследований, отражающих влияние статинов на функции нейронов в ходе эксперимента. Доказан нейропротективный эффект симвастатина и правастатина. Так, в эксперименте на мышцах в модели ишемии головного мозга симвастатин и правастатин в дозах от 10 до 40 мг показали дозозависимые эффекты снижения разобщения нейронально-глиальных связей за счет увеличения активности ГАМК-рецепторов и снижения выработки глутамата. В исследовании на мышцах при формировании модели болезни Альцгеймера под влиянием аторвастатина и питовастатина одинаково в обеих группах увеличивалось количество синаптических связей мозжечка [35, 37, 38]. В настоящее время активно проводятся генетические исследования, в которых показано действие статинов на блокировку экспрессии генов – участников нейродегенерации. В другом эксперименте доказано, что симвастатин и аторвастатин значительно улучшают координацию, память у крыс, подверженных введению мевалоной кислоты в стриатум головного мозга, кроме того при биохимическом и морфологическом исследовании выявлено меньше ИЛ-6 и ФНО α в полосатом теле по сравнению с контрольными группами [39-41].

Большое количество исследований посвящено оценке нейропротективных эффектов гидрофильного препарата – розувастатина. Целью исследования Savoia C. с соавторами было изучение молекулярных механизмов действия

розувастатина, лежащих в основе влияния препарата на корковые нейроны, подверженные в ходе эксперимента гипоксии и гипогликемии с последующей реоксигенацией. Обработка розувастатином зон гипоксии и гипогликемии головного мозга смогла улучшить выживание нейронов коры, подвергшихся воздействию, за счет улучшения окислительной способности митохондрий, снижения образования оксида азота, причем эти эффекты наблюдались без ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы [42].

Авторы другого исследования доказали, что предварительное трехсуточное, но не однодневное культивирование клеток коры головного мозга крыс с розувастатином защищает нейрональные культуры от ишемии и гипогликемии. В одном из экспериментов, где оценивалось сразу несколько плеiotропных свойств розувастатина, в том числе и нейропротекторное, крысам после провокации у них СД ежедневно вводили розувастатин в дозе 10 мг на кг массы тела, что способствовало повышению уровня глутатиона в нейронах головного мозга, повышалась синаптическая передача. Авторы предположили, что описанные эффекты являются проявлением нейропротекции. В другом исследовании розувастатин снижал глиоз астроцитов у мышечей вне зависимости от его гиполипидемического действия [43].

Интересные данные были получены в ходе наблюдения за пациентами, которые принимали розувастатин в дозе 20 мг в течение 10 дней после черепно-мозговой травмы (ЧМТ); проводилась оценка влияния розувастатина на воспалительные факторы (ФНО α , ИЛ-1 β , -6, и -10) через 72 часа после ЧМТ. Через 3 и 6 месяцев оценивались такие показатели, как память, внимание и развившаяся нетрудоспособность (инвалидность) после ЧМТ. В группе пациентов, принимавших розувастатин, регистрировались больший уровень восстановления/улучшения когнитивных функций и меньшее количество случаев присвоения инвалидности. При этом доказано, что лечение розувастатином способствовало снижению ФНО α [44].

Однако не все экспериментальные исследования подтверждают благоприятное влияние статинов на деятельность нейронов головного мозга. После длительного (7 месяцев) «кормления» мышечей через зонд аторвастатином в дозе 5 мг/кг/сут оценивали их поведение, обучаемость и биохимию головного мозга. В конце испытываемого срока в динамике у животных

развивался поведенческий дефицит, ухудшались когнитивные функции по сравнению с их исходным уровнем [45]. В другом эксперименте выделение олигодендроцитов из мозга взрослых свиней с последующей их культивацией, демиелинизацией и обработкой симвастатином показало, что статин препятствует ремиелинизации нервных клеток – это расценено как негативный эффект препарата. Прекращение контакта со статином восстанавливало нормальный рост нейронов [46]. В другом исследовании культуры эмбриональных клеток головного мозга человека обрабатывали ловастатином. Показано, что терапевтические дозы ловастатина существенно тормозят пролиферацию, рост и развитие нервных и астроглиальных клеток. Длительное же воздействие ловастатина на клетки головного мозга приводило к необратимым ультраструктурным изменениям нервных и глиальных клеток. Эти данные позволили авторам прийти к заключению о том, что ловастатин нейротоксичен для клеток головного мозга [47]. В недавно проведенном исследовании при приеме мышами аторвастатина и симвастатина в дозах, эквивалентных используемым в клинической практике, показано, что у животных, получавших данные статины, одинаково часто ухудшались поведенческие реакции и память [48].

Вместе с тем в сравнительных экспериментах у животных на фоне приема аторвастатина в дозе 20 мг/кг, флувастатина 10 мг/кг и симвастатина 30 мг/сут, наоборот, улучшались поведенческие показатели, уменьшалась тревога. [49]. При схожем эксперименте, в течение которого на первом этапе животных кормили жирной пищей, а через 4 недели после начала эксперимента начали пероральное введение симвастатина в дозе 5 мг/кг, также было подтверждено положительное действие последнего на аффективные и когнитивные характеристики крыс [50]. Приведенные результаты исследований подчеркивают противоречивость экспериментальных данных.

Известные влияния длительного применения статинов на деятельность ЦНС могут быть рассмотрены как основа профилактики и лечения ПОКД. Одно из первых исследований по сравнению симвастатина и правастатина в дозах по 40 мг в сутки на здоровых добровольцах показало, что данные препараты не оказывают отрицательного влияния на деятельность головного мозга в целом, что подтверждалось

ЭЭГ-исследованием, оценкой психического состояния и когнитивных функций [51].

В обзорной работе Swiger K.J. описывает доказанную эффективность статинов в первичной и во вторичной профилактике ишемического инсульта в отношении не только уровня холестерина плазмы крови, но и модификации системного воспалительного процесса. Авторы приводят данные о том, что в трех исследованиях не обнаружено связи между приемом статинов и развитием деменции, а в пяти других прием статинов оказал благоприятное воздействие на когнитивные функции пациентов. При этом у пациентов с исходным когнитивным дефицитом улучшались когнитивные функции на фоне приема статинов, а прием пациентами статинов без исходного когнитивного дефицита способствовал его снижению [34].

Показано, что прием статинов снижает риск развития депрессии, улучшает психическое состояние пациентов и показатели качества жизни, приверженности к лечению [52]. Обсуждаются нейропротекторные эффекты статинов, не связанные со снижением уровня холестерина крови, и при лечении хронических нейродегенеративных заболеваний головного мозга (расеянного склероза, болезни Альцгеймера) [23, 38, 48, 53]. В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Cholesterol Lowering) после курсового приема аторвастатина в течение нескольких месяцев около 85% больных отметили улучшение общего самочувствия, кроме этого, около 50% субъективно отметили улучшение когнитивных функций – памяти и внимания. Оценка когнитивных функций через 6 месяцев после начала терапии показала достоверное улучшение показателей зрительной памяти и внимания у пациентов, принимавших аторвастатин, такой эффект отсутствовал у пациентов контрольной группы [54]. В одном из исследований проанализировано влияние двух наиболее распространенных статинов – симвастатина и правастатина – на прогениторные клетки глиии, которые являются источником астроцитов и олигодендроцитов. Были исследованы прогениторные клетки, выделенные из головного мозга пациентов, перенесших хирургические операции по поводу эпилепсии, онкологических заболеваний, других патологий сосудов головного мозга. В результате было обнаружено, что оба препарата при использовании их в обычных терапевтических дозах стимули-

ровали прогениторные клетки к дифференцировке в олигодендроциты. Так, в культуре клеток, обработанных статинами, было обнаружено в пять раз больше олигодендроцитов по сравнению с контролем, т.е. без обработки статином [48].

О благоприятном действии приема статинов на когнитивные функции свидетельствуют и другие исследования [31, 55-57]. Интерес представляет одна из последних работ, где проведен комплексный обзор по оценке когнитивной безопасности имеющихся на рынке статинов с учетом таких параметров, как класс доказательности, степень безопасности статина. Сравнительный анализ результатов плацебо-контролируемых исследований показал, что статины только в единичных исследованиях проявили себя негативно по отношению к когнитивным показателям пациентов. На основании этого авторы делают вывод, что статины благотворно влияют на когнитивные функции, по крайней мере, не ухудшают их, рекомендуя при этом индивидуальный подход к каждому пациенту с контролем исходной когнитивной функции еще до назначения статина [58]. Помимо этого, существуют данные о том, что краткосрочный прием статинов негативно влияет на когнитивную функцию, долгосрочный же прием статинов, наоборот, предотвращает развитие деменции. В то же время существуют данные и о негативных эффектах статинов в отношении когнитивных функций человека [59]. А в некоторых исследованиях утверждается о нейтральном действии статинов на когнитивные функции, т.е. отсутствии каких-либо влияний на них [23]. Данные последних мета-анализов свидетельствуют о том, что статины нейтральны по влиянию на когнитивные функции как при краткосрочном, так и долгосрочном их приеме.

Известно, что люди, имеющие в течение жизни «хроническую» дислипидемию, преимущественно за счет повышенного уровня триглицеридов и ЛПНП выше их возрастной нормы, имеют больший риск ухудшения когнитивных функций и развития деменции в пожилом возрасте, что, вероятнее всего, обусловлено длительными процессами окисления ЛПНП и проникновения их через ГЭБ [60]. Назначение статинов вне зависимости от показателей липидного профиля позволяет уменьшить риск церебральных осложнений у пациентов, которым предстоит любая кардиоваскулярная опе-

рация. Эффективность статинов как нейропротекторов для профилактики ПОКД при выполнении КШ оценивали лишь в ходе нескольких рандомизированных испытаний, где доказано, что назначение в предоперационном периоде статинов снижает частоту развития инсультов и когнитивных расстройств после КШ [36]. В недавно проведенном параллельном двойном слепом, плацебоконтролируемом исследовании оценивалась возможная динамика показателей депрессии у пациентов, перенесших КШ и принимавших в послеоперационном периоде симвастатин и аторвастатин по 20 мг в сутки в течение 6 недель. Симптомы депрессии оценивали исходно, а также через 3 и 6 месяцев после КШ. Оба препарата оказали положительное влияние на регресс симптомов депрессии, но симвастатин в большей степени уменьшал проявления депрессии по сравнению с аторвастатином и плацебо [58].

Параллельное двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование по сравнению действия симвастатина и аторвастатина в дозах по 20 мг в сутки у пациентов с ИБС, перенесших КШ, на развитие послеоперационной депрессии как одного из проявлений ранней ПОКД показало большее снижение развития в течение года послеоперационной депрессии у пациентов, которые в периоперационном периоде принимали симвастатин. [12]. При обширном анализе пациентов, принимавших любые статины и по любым показаниям, установлено, что эти пациенты имеют меньший риск развития деменции [62].

Остается дискуссионным вопрос о влиянии статинов на когнитивные функции у пациентов с ИБС в сочетании с сахарным диабетом (СД). Считается, что у статинов имеется нежелательный класс-эффект в отношении углеводного обмена, а именно: снижение секреции инсулина, гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, высокий уровень лептина, дефицит грелина и манифестация на этом фоне СД 2-го типа [63-65]. Как следствие, перечисленное опосредованно негативно отражается на когнитивном статусе пациента. Однако не вызывает сомнения тот факт, что пациентам с ИБС при отсутствии абсолютных противопоказаний показан прием статинов. В единичных исследованиях подтверждается ассоциация между нормализацией показателей липидограммы и улучшением когнитивных функций пациентов с СД [19, 66]. Совершенно мало исследований,

посвященных влиянию приема статинов на когнитивные функции у пациентов с СД 2-го типа, перенесших реваскуляризацию миокарда. В частности, в нашем центре проводилось исследование на группе пациентов с ИБС и СД 2-го типа, перенесших КШ. В сравнении с группой пациентов без СД такие пациенты имели худшие показатели когнитивного статуса как до, так и после КШ [12, 67-70]. Изолированно такая группа пациентов не изучалась, как правило, результаты коронарного шунтирования описываются в общей выборке пациентов. И, кроме того, операция КШ является предпочтительнее чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с СД [1, 2].

Исследования, проведенные в нашем центре, продемонстрировали положительное влияние периоперационного приема розувастатина на когнитивные показатели у пациентов, подвергшихся КШ. Показано, что у пациентов, принимавших розувастатин в дозе 20 мг за 10-14 дней до операции и в послеоперационном периоде, снижалась выраженность СВР, что сопровождалось уменьшением частоты развития ПОКД. Использование в периоперационном периоде розувастатина позволило снизить развитие ПОКД в 2 раза. Кроме того, среди пациентов, принимавших розувастатин в госпитальном периоде, развивался меньший процент других послеоперационных осложнений (пароксизмальных нарушений ритма, инфекций, кровотечений и др.), что тоже потенциально обладало нейропротективным эффектом [1, 70].

Вряд ли можно утверждать о наличии класс-эффекта статинов по влиянию на функцию ЦНС. Статины имеют замкнутую или открытую структуру кольца, чем могут оказывать нейропротекторное или нейротоксическое действие [36, 52, 71-72]. В сравнительном анализе эффектов (ловастатина, мевастатина, правастатина, симвастатина, церивастатина, аторвастатина, флувастатина, питавастатина и розувастатина) по таким параметрам, как химическая структура статина, липофильность, способность проникать через ГЭБ, их непосредственный липидемический эффект, холестеринмодулирующая функция в нейронах, глиальных клетках, влияние на гепатоциты, определено, что полусинтетические статины (симвастатин, аторвастатин, правастатин) являются лучшими кандидатами для профилактики нейродегенеративных состояний в связи с их высокой

способностью проникать через ГЭБ [52]. Однако воздействие любых препаратов на головной мозг определяется не только липофильностью, то есть скоростью проникновения, но и скоростью их выведения из центральной нервной системы транспортерами. С практической же точки зрения остается доказанным только то, что липофильность и гидрофильность статинов оказывают влияние на их эффективность и безопасность. Липофильные статины (симвастатин, аторвастатин, ловастатин) способны проникать в любые клетки, ткани и оказывать как терапевтическое, так и негативное воздействие (с чем связано большинство побочных эффектов статинов) по сравнению с гидрофильными – правастатином и розувастатином. К тому же молекула розувастатина обладает высокой гепатоселективностью, что исключает вероятность негативного влияния на другие органы и ткани [44, 66].

В настоящее время в показаниях к статинам отсутствует назначение – для профилактики и/или для снижения риска развития ПОКД. Серьезными ограничениями клинических исследований, проводимых с целью оценки церебропротекторных эффектов статинов, являются малое количество наблюдений, отсутствие убедительных данных о сравнительной эффективности различных статинов. Приведенные факты являются основанием к дальнейшим исследованиям, оценивающим возможные церебропротективные эффекты статинов, в том числе у пациентов, подвергающихся операциям на сердце. Обоснование целесообразности такой терапии, определение наиболее эффективной дозы, продолжительности и выбора препарата позволят оптимизировать течение послеоперационного периода коронарного шунтирования с позиции профилактики ПОКД.

Заключение

Таким образом, несмотря на противоречивые мнения о влиянии статинов на высшие мозговые функции, современные тенденции и рекомендации подтверждают преимущественную пользу приема данной группы препаратов пациентами с ИБС, перенесших КШ, не только для профилактики вторичных сердечно-сосудистых событий, но также с целью периоперационной нейропротекции. Перспективным направлением является продолжение изучения профилактических свойств статинов в разви-

тие ПОКД, внедрения в современные рекомендации обоснование диагностики когнитивных функций в периоперационном периоде КШ, оценка безопасности терапии статинами на когнитивные функции.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

Funding

The study was performed within the Complex Program of Basic Research of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases # 0546-2015-0012 «Atherosclerosis and its comorbidities. Features of diagnostics and risk management in large industrial region of Siberia».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

Литература / References:

1. Trubnikova OA, Maleva OV, Gruzdeva OV, Golovkin AS, Barbarash OL. The effect of statins on the severity of systemic inflammatory response syndrome in patients undergoing direct myocardial revascularization under extracorporeal circulation. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2013; 5: 32-37. Russian (Трубникова О.А., Малева О.В., Груздева О.В., Головкин А.С., Барбараш О.Л. Влияние статинов на выраженность системного воспалительного ответа у пациентов, подвергшихся прямой реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013. № 5. С. 32-37).
2. Pomeshkina SA, Barbarash OL. Compliance with drug therapy in patients with coronary artery disease undergoing coronary artery bypass grafting. *Siberian Medical Review*. 2015; 85: 75-78. Russian (Помешкина, С. А., Барбараш О. Л. Приверженность к терапии больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 85. С. 75-78).
3. Trubnikova OA, Tarasova IV, Artamonova AI, Syrova ID, Barbarash OL. Age as a risk factor for cognitive impairment after coronary artery bypass surgery. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011; 111 (8): 46-49. Russian (Трубникова О.А., Тарасова И.В., Артамонова А.И., Сырова И.Д., Барбараш О.Л. Возраст как фактор риска когнитивных нарушений у пациентов, перенесших коронарное шунтирование // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011. № 8. С. 46-49).
4. Bokeriia L.A., Kamchatnov P.R., Kluchnikov I.V., Alaverdyan A.G., Gusev E.I. Cerebrovascular disorders in patients with coronary bypass surgery. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008; 3: 90-94. Russian (Бокерия Л.А., Камчатнов П.Р., Ключников И.В., Алавердян А.Г., Гусев Е.И. Цереброваскулярные расстройства у больных с коронарным шунтированием // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008. № 3. С. 90-94).
5. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2012; 366 (3): 250-257. doi: 10.1056/NEJMra1100109.
6. Tindle H, Belnap BH, Houck PR, Mazumdar S, Scheier MF, Matthews KA, et al. Optimism, response to treatment of depression, and rehospitalization after coronary artery bypass graft surgery. *Psychosom Med*. 2012; 74 (2): 200-207. doi: 10.1097/PSY.0b013e318244903f.
7. Doering LV, Cross R, Vredevoe D, Martinez-Maza O, Cowan MJ. Infection, depression, and immunity in women after coronary artery bypass: a pilot study of cognitive behavioral therapy. *Altern Ther Health Med*. 2007; 13 (3): 18-21.
8. Trubnikova OA, Tarasova IV, Mamontova AS, Syrova ID, Maleva OV, Barbarash OL. Structure of cognitive disorders and dynamics of bioelectric activity of the brain in patients after direct myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 112 (8): 57-62. Russian (Трубникова О.А., Тарасова И.В., Мамонтова А.С., Сырова И.Д., Малева О.В., Барбараш О.Л. Структура когнитивных нарушений и динамика биоэлектрической активности мозга у пациентов после прямой реваскуляризации миокарда. Российский кардиологический журнал. 2014. Т. 112, № 8. С. 57-62). doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-57-62.
9. Ebert AD, Walzer TA, Huth C, Herrmann M. Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: a comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001; 15 (1): 15-19.
10. Bruce KM, Yelland GW, Smith JA, Robinson SR. Recovery of cognitive function after coronary artery bypass graft operations. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95 (4): 1306-1313. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.021.
11. Doering LV, Cross R, Vredevoe D, Martinez-Maza O, Cowan MJ. Infection, depression, and immunity in women after coronary artery bypass: a pilot study of cognitive behavioral therapy. *Altern Ther Health Med*. 2007; 13 (3): 18-21.
12. Abbasi SH, Mohammadinejad P, Shahmansouri N, Salehiomran A, Beglar AA, Zeinoddini A, et al. Simvastatin versus atorvastatin for improving mild to moderate depression in post-coronary artery bypass graft patients: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Affect Disord*. 2015; 183: 149-155. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.049.
13. Krukow P. Neuropsychological dysfunctions in patients with cardiovascular system disorders and their possible implications in problem of medical non-adherence // *Bulletin of Moscow*

- State University. Psychology. 2012; 14 (3): 108-120. Russian (Круков П. Нейропсихологические нарушения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их потенциальное влияние на проблему несоблюдения рекомендаций врача // Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. 2012. №3. С. 108-120).
14. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2008; 108 (1): 18-30.
 15. Tindle H, Belnap BH, Houck PR, Mazumdar S, et al. Optimism, response to treatment of depression, and rehospitalization after coronary artery bypass graft surgery. *Psychosom Med*. 2012. 74 (2): 200-207.
 16. Szwed K, Bieliński M, Drozd W, Pawliszak W, Hoffmann A, Anisimowicz L, et al. Cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Psychiatr Pol*. 2012; 46 (3): 473-482.
 17. Perani D., Abutaleb J. Bilingualism, dementia, cognitive and neural reserve. *Curr Opin Neurol*. 2015; 28 (6): 618-625. doi: 10.1097/WCO.0000000000000267.
 18. Martins Da Silva A, Cavaco S, Moreira I, Bettencourt A, Santos E, Pinto C, et al. Cognitive reserve in multiple sclerosis: Protective effects of education. *Mult Scler*. 2015; 21 (10): 1312-1321. doi: 10.1177/1352458515581874.
 19. Williamson JD, Launer LJ, Bryan RN, Coker LH, Lazar RM, Gerstein HC, et al. Cognitive function and brain structure in persons with type 2 diabetes mellitus after intensive lowering of blood pressure and lipid levels: a randomized clinical trial. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes Investigators. *JAMA Intern Med*. 2014; 174 (3): 324-333. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.13656.
 20. Wang C, Chan JS, Ren L, Yan JH. Obesity Reduces Cognitive and Motor Functions across the Lifespan. *Neural Plast*. 2016; 2016: 2473081. doi: 10.1155/2016/2473081.
 21. Horie NC, Serrao VT, Simon SS, Gascon MR, Dos Santos AX, Zambone MA, et al. Cognitive effects of intentional weight loss in elderly obese individuals with mild cognitive impairment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101 (3): 1104-1112. doi: 10.1210/jc.2015-2315.
 22. Lund C, Hol PK, Lundblad R, Fosse E, Sundet K, Tennøe B, et al. Comparison of cerebral embolization during off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76 (3): 765-770.
 23. Benito-León J, Louis ED, Vega S, Bermejo-Pareja F. Statins and cognitive functioning in the elderly: a population-based study. *J Alzheimers Dis*. 2010; 21 (1): 95-102. doi: 10.3233/JAD-2010-100180.
 24. Barbarash OL, Kurguzova EM, Ivanov SV, Kazachek YaV, Bayrakova YuV, Avramenko OE, et al. Efficiency and safety of preoperative statin management in patients with CAD. *Heart*. 2011; 6: 315-320. Russian (Барбараш О.Л., Кургузова Е.М., Иванов С.В., Казачек Я.В., Байракова Ю.В., Авраменко О.Е. и др. Эффективность и безопасность предоперационной терапии статинами у пациентов с ИБС // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2011. № 6. С. 315-320).
 25. Lomivorotov VV, Shmyrev VA, Ponomarev DN, Efremov SM, Shilova AN, Postnov VG. Influence of remote ischemic preconditioning on brain injury markers dynamics during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology and Reanimatology*. 2015; 60(1): 33-8. Russian (Ломиворотов В.В., Шмырев В.А., Пономарев Д.Н., Ефремов С.М., Шилова А.Н., Постнов В.Г. Влияние дистантного ишемического preconditioning на динамику маркеров повреждения головного мозга при операциях с искусственным кровообращением. Анестезиология и реаниматология. 2015. Т. 60. № 1. С. 33-38).
 26. Hudetz JA, Gandhi SD, Iqbal Z, Patterson KM, Pagel PS. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery. *J Anesth*. 2011; 25 (1): 1-9. doi: 10.1007/s00540-010-1042-y.
 27. Kazmierski J., Banys A., Latek J., Bourke J., Jaszewski R. Raised IL-2 and TNF- α concentrations are associated with postoperative delirium in patients undergoing coronary-artery bypass graft surgery. *Int Psychogeriatr*. 2014; 26 (5): 845-855. doi: 10.1017/S1041610213002378.
 28. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, Byrne JG, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124: 652-735.
 29. Parent MA, Hottman DA, Cheng S, Zhang W, McMahon LL, Yuan LL, et al. Simvastatin Treatment Enhances NMDAR-Mediated Synaptic Transmission by Upregulating the Surface Distribution of the GluN2B Subunit. *Cell Mol Neurobiol*. 2014; 34 (5): 693-705. doi: 10.1007/s10571-014-0051-z.
 30. Giannopoulos S, Katsanos AH, Tsvigoulis G, Marshall RS. Statins and cerebral hemodynamics. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012; 32 (11): 1973-1976. doi: 10.1038/jcbfm.2012.122.
 31. Sierra S, Ramos MC, Molina P, Esteo C, Vázquez JA, Burgos JS. Statins as neuroprotectants: a comparative in vitro study of lipophilicity, blood-brain-barrier penetration, lowering of brain cholesterol, and decrease of neuron cell death. *J Alzheimers Dis*. 2011; 23 (2): 307-318. doi: 10.3233/JAD-2010-101179.
 32. Domoki F, Kis B, Gáspár T, Snipes JA, Parks JS, Bari F, et al. Rosuvastatin induces delayed preconditioning against oxygen-glucose deprivation in cultured cortical neurons. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009; 296 (1): C97-105. doi: 10.1152/ajpcell.00366.2008.
 33. Dereli Y, Ege E, Kurban S, Narin C, Sarigül A, Yeniterzi M. Pre-operative atorvastatin therapy to decrease the systemic inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *J Int Med Res*. 2008; 36 (6): 1248-1254.
 34. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Martin SS. 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.
 35. Nezić L, Skrbic R, Dobric S, Stojiljkovic MP, Satara SS, Milovanovic ZA, et al. Effect of simvastatin on proinflammatory cytokines production during lipopolysaccharide-induced inflammation in rats. *Gen Physiol Biophys*. 2009; 28 Spec No: 119-126.
 36. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 7: CD007514. doi: 10.1002/14651858.CD007514.pub3.
 37. Pedroni SM, Gonzalez JM, Wade J, Jansen MA, Serio A, Marshall I, et al. Complement inhibition and statins prevent fetal brain cortical abnormalities in a mouse model of preterm birth. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842 (1): 107-115. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.10.011.
 38. Tramontina AC, Wartchow KM, Rodrigues L, Biasibetti R, Quincozes-Santos A, Bobermin L, et al. The neuroprotective effect of two statins: simvastatin and pravastatin on a streptozotocin-induced model of Alzheimer's disease in rats. *J Neural Transm*. 2011; 118 (11): 1641-1649. doi: 10.1007/s00702-011-0680-z.
 39. Kozuki M, Kurata T, Miyazaki K, Morimoto N, Ohta Y, Ikeda Y, et al. Atorvastatin and pitavastatin protect cerebellar Purkinje

- cells in AD model mice and preserve the cytokines MCP-1 and TNF- α . *Brain Res.* 2011; 1388: 32-38. doi: 10.1016/j.brainres.2011.03.024.
40. Dong W, Vuletic S, Albers JJ. Differential effects of simvastatin and pravastatin on expression of Alzheimer's disease-related genes in human astrocytes and neuronal cells. *J Lipid Res.* 2009; 50 (10): 2095-2102. doi: 10.1194/jlr.M900236-JLR200.
41. Kumar A, Vashist A, Kumar P, Kalonia H, Mishra J. Protective effect of HMG CoA reductase inhibitors against running wheel activity induced fatigue, anxiety like behavior, oxidative stress and mitochondrial dysfunction in mice. *Pharmacol Rep.* 2012; 64 (6): 1326-1336.
42. Savoia C, Sisalli MJ, Di Renzo G, Annunziato L, Scorziello A. Rosuvastatin-induced neuroprotection in cortical neurons exposed to OGD/reoxygenation is due to nitric oxide inhibition and ERK1/2 pathway activation. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2011; 3 (1): 57-64.
43. Famer D, Crisby M. Rosuvastatin reduces gliosis and the accelerated weight gain observed in WT and ApoE- mice exposed to a high cholesterol diet. *Neurosci Lett.* 2007; 419 (1): 68-73. doi: 10.1016/j.neulet.2007.03.055.
44. Sánchez-Aguilar M, Tapia-Pérez JH, Sánchez-Rodríguez JJ, Viñas-Ríos JM, Martínez-Pérez P, de la Cruz-Mendoza E, et al. Effect of rosuvastatin on cytokines after traumatic head injury. *J Neurosurg.* 2013; 118 (3): 669-675. doi: 10.3171/2012.12.JNS121084.
45. Schilling JM, Cui W, Godoy JC, Risbrough VB, Niesman IR, Roth DM, et al. Long-term atorvastatin treatment leads to alterations in behavior, cognition, and hippocampal biochemistry. *Behav Brain Res.* 2014; 267: 6-11. doi: 10.1016/j.bbr.2014.03.014.
46. Klopffleisch S, Merkler D, Schmitz M, Klöppner S, Schedensack M, Jeserich G, et al. Negative impact of statins on oligodendrocytes and myelin formation in vitro and in vivo. *J Neurosci.* 2008; 10; 28 (50): 13609-13614. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2765-08.2008.
47. Huo XL, Min JJ, Pan CY, Zhao CC, Pan LL, Gui FF, et al. Efficacy of lovastatin on learning and memory deficits caused by chronic intermittent hypoxia-hypercapnia: through regulation of NR2B-containing NMDA receptor-ERK pathway. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e94278. doi: 10.1371/journal.pone.0094278.
48. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology.* 2010; 23; 74 (12): 956-964. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d6476a.
49. Kalonia H, Kumar P, Kumar A. Comparative neuroprotective profile of statins in quinolinic acid induced neurotoxicity in rats. *Behav Brain Res.* 2011; 216 (1): 220-228. doi: 10.1016/j.bbr.2010.07.040.
50. Can ÖD, Ulupınar E, Özkay ÜD, Yegin B, Öztürk Y. The effect of simvastatin treatment on behavioral parameters, cognitive performance, and hippocampal morphology in rats fed a standard or a high-fat diet. *Behav Pharmacol.* 2012; 23 (5-6): 582-592. doi: 10.1097/FBP.0b013e328356c3f2.
51. Harrison RW, Ashton CH. Do cholesterol-lowering agents affect brain activity? A comparison of simvastatin, pravastatin, and placebo in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1994; 37 (3): 231-236. doi: 10.1111/j.1365-2125.1994.tb04268.x.
52. Chuang CS, Lin CL, Lin MC, Sung FC, Kao CH. Decreased prevalence of dementia associated with statins: a national population-based study. *Eur J Neurol.* 2015; 22 (6): 912-918. doi: 10.1111/ene.12402.
53. Vandresen-Filho S, Martins WC, Bertoldo DB, Mancini G, Herculano BA, de Bem AF, et al. Atorvastatin prevents cell damage via modulation of oxidative stress, glutamate uptake and glutamine synthetase activity in hippocampal slices subjected to oxygen/glucose deprivation. *Neurochem Int.* 2013; 62 (7): 948-955. doi: 10.1016/j.neuint.2013.03.002.
54. Fisher M, Moonis M. Neuroprotective effects of statins: evidence from preclinical and clinical studies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2012; 14 (3): 252-259. doi: 10.1007/s11936-012-0174-9.
55. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, Hunter K, et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2014; 28; 383 (9936): 2213-2221. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62242-4.
56. Rondi S, Peddolla R, Venisetty RK. Neuro, cardio, and reno protective activities of rosuvastatin in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats undergoing treatment with metformin and glimepiride. *J Adv Pharm Technol Res.* 2014; 5 (2): 78-83. doi: 10.4103/2231-4040.133429.
57. van Vliet P. Cholesterol and late-life cognitive decline. *J Alzheimers Dis.* 2012;30 Suppl 2:S147-62. doi: 10.3233/JAD-2011-111028.
58. Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, Taylor BA, Bittner V, The National Lipid Association's Safety Task Force. 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.
59. Brass LM, Alberts MJ, Sparks L; National Lipid Association Statin Safety Task Force Neurology Expert Panel. An assessment of statin safety by neurologists. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (8A): 86C-88C.
60. Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL, Strauch J, Wittwer T, Dörge H, et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30,000 patients. *Eur Heart J.* 2008; 29 (12): 1548-1559. doi: 10.1093/eurheartj/ehn198.
61. Griffiths H, Irundika D, Lip G, Spickett C, Polidori C. Oxidised LDL lipids, statins and a blood-brain barrier. *Free Radic Biol Med.* 2014; 75 Suppl 1: S15-6. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.591.
62. Kulik A, Brookhart MA, Levin R, Ruel M, Solomon DH, Choudhry NK. Impact of statin use on outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* 2008; 28; 118 (18): 1785-1792. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.799445.
63. Kumar A, Sharma N, Mishra J, Kalonia H. Synergistical neuroprotection of rofecoxib and statins against malonic acid induced Huntington's disease like symptoms and related cognitive dysfunction in rats. *Eur J Pharmacol.* 2013; 709 (1-3): 1-12. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.03.042.
64. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins - mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12 (2): 99-110. doi: 10.1038/nrendo.2015.194.
65. Lorza-Gil E, Salerno AG, Wanschel AC, Vettorazzi JF, Ferreira MS, Rentz T, et al. Chronic use of pravastatin reduces insulin exocytosis and increases β -cell death in hypercholesterolemic mice. *Toxicology.* 2016; 344-346: 42-52. doi: 10.1016/j.tox.2015.12.007.
66. Cho Y, Choe E, Lee YH, Seo JW, Choi Y, Yun Y, et al. Risk of diabetes in patients treated with HMG-CoA reductase inhibitors. *Metabolism.* 2015; 64 (4): 482-488. doi: 10.1016/j.metabol.2014.09.008.
67. Ghodke RM, Tour N, Devi K. Effects of statins and cholesterol on memory functions in mice. *Metab Brain Dis.* 2012; 27 (4): 443-451. doi: 10.1007/s11011-012-9343-5.

68. Kesim M, Yulug E, Kadioglu M, Erkoseoglu I, Aykan DA, Kalyoncu NI, et al. The effect of simvastatin on picrotoxin-induced seizure in mice. *J Pak Med Assoc.* 2012; 62 (11): 1187-1191.
69. Dalla Y, Singh N, Jaggi AS, Singh D. Memory restorative role of statins in experimental dementia: an evidence of their cholesterol dependent and independent actions. *Pharmacol Rep.* 2010; 62 (5): 784-796.
70. Trubnikova OA, Mamontova AA, Tarasova IV, Maleva OV, Kuzmina AA, Barbarash OL. Association of cognitive impairments with carbohydrate and lipid metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus to undergo coronary bypass surgery. *Therapeutic Archive.* 2015; 87 (1): 69-75. Russian (Трубникова О.А., Мамонтова А.А., Тарасова И.В., Малева О.В., Кузьмина А.А., Барбараш О.Л. Связь когнитивных нарушений с показателями углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом 2-го типа, у которых планируется коронарное шунтирование // Терапевтический архив. 2015; 87 (1): С.69-75).
71. Lorza-Gil E, Salerno AG, Wanschel AC, Vettorazzi JF, Ferreira MS, Rentz T, et al. Chronic use of pravastatin reduces insulin exocytosis and increases β -cell death in hypercholesterolemic mice. *Toxicology.* 2016; 344-346: 42-52. doi: 10.1016/j.tox.2015.12.007.
72. Avadhani R, Fowler K, Barbato C, Thomas S, Wong W, Paul C, et al. Glycemia and cognitive function in metabolic syndrome and coronary heart disease. *Am J Med.* 2015; 128 (1): 46-55. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.08.025.

Сведения об авторах

Малева Ольга Валерьевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: концепция, дизайн исследования, анализ литературы, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-7980-7488

Трубникова Ольга Александровна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией нейрососудистой патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-8260-8033

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Корреспонденцию адресовать:

Малева Ольга Валерьевна,
6500002, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6
E-mail: maleva.o@mail.ru

Для цитирования:

Малева О.В., Трубникова О.А., Барбараш О.Л. Статины в профилактике послеоперационных когнитивных нарушений у пациентов после кардиохирургических вмешательств // *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2019. Т. 4, № 2. С. 95-106. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-95-106>.

Статья поступила: 14.05.2019

Принята в печать: 31.05.2019

Authors

Dr. Olga V. Maleva, MD, PhD, Researcher, Laboratory for Neurovascular Pathology, Division of Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; performed the literature analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-7980-7488

Dr. Olga A. Trubnikova, MD, DSc, Head of the Laboratory for Neurovascular Pathology, Division of Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the literature analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8260-8033

Prof. Olga L. Barbarash, MD, DSc, Professor, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the literature analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Corresponding author:

Dr. Olga V. Maleva,
6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation
E-mail: maleva.o@mail.ru

For citation:

Olga V. Maleva, Olga A. Trubnikova, Olga L. Barbarash. Statins in prevention of postoperative cognitive dysfunction in patients after cardiac surgery. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019; 4 (2): 95-106. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-95-106>.

Received: 14.05.2019

Accepted: 31.05.2019