

Влияние терапии аторвастатином и симвастатином на когнитивные функции у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением

И.Б. Зуева, К.И. Ванаева, Е.Л. Санец

ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург, Россия,

Зуева И.Б. — кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением № 1 для больных инфарктом миокарда ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России; Ванаева К.И. — врач кардиологического отделения № 1 для больных инфарктом миокарда ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России; Санец Е.Л. — научный сотрудник лаборатории «Метаболический синдром» ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: 8 (812) 496-86-00. E-mail: iravit@yandex.ru (Зуева Ирина Борисовна).

Резюме

Цель исследования — оценить влияние терапии симвастатином и аторвастатином на когнитивные функции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением. **Материалы и методы.** В рандомизированное контролируемое открытое клиническое исследование были включены 40 больных, средний возраст составил $47,7 \pm 5,6$ года. Пациентам на фоне антигипертензивной терапии и с целевыми уровнями артериального давления (АД) назначали симвастатин ($n = 20$) или аторвастатин ($n = 20$). Длительность терапии — 12 месяцев. Всем пациентам исходно и после курсовой терапии выполняли нейропсихологическое тестирование, когнитивный вызванный потенциал (КВП) для оценки когнитивных функций. **Результаты.** На фоне терапии симвастатином и аторвастатином отмечается улучшение когнитивных функций по результатам нейропсихологического тестирования и КВП у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, когнитивные нарушения, симвастатин, аторвастатин.

The impact of simvastatin vs. atorvastatin on cognitive function in obese hypertensives

I.B. Zueva, K.I. Vanaeva, E.L. Sanecz

Almazov Federal Heart, Blood, and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratov st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: 8 (812) 496-86-00. E-mail: iravit@yandex.ru (Irina Zueva, MD, PhD, the Head of the Cardiology Department of Myocardial Infarction at Almazov Federal, Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

Objective. To assess the influence of simvastatin vs. atorvastatin therapy on cognitive function in obese hypertensive patients. **Design and methods.** This open clinical trial included 40 patients (mean age $47,7 \pm 5,6$ years). 20 patients received simvastatin and 20 — atorvastatin. Monotherapy lasted 12 months. At baseline and 12 months later, all participants underwent neuropsychological testing and cognitive evoked potential (P300) to assess cognitive function. **Results.** 12-month therapy with simvastatin and atorvastatin significantly improved cognitive function (neuropsychological testing and P300) in obese hypertensives.

Key words: arterial hypertension, obesity, cognitive dysfunction, simvastatin, atorvastatin.

Статья поступила в редакцию: 10.05.12. и принята к печати: 28.05.12.

Введение

Влияние статинов на нервную ткань остается наименее изученным по сравнению с воздействием на другие органы и системы. Существуют отдельные сообщения, свидетельствующие о том, что назначение статинов может приводить к некоторому снижению когнитивной функции, особенно у пожилых пациентов [1, 2]. В двух больших проспективных исследованиях (PROSPER, MRC/BHF Heart Protection Study), опубликованных в 2002 году, терапия статинами не оказала положительного эффекта на когнитивную функцию у молодых пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска [3, 4]. В ряде рандомизированных, клинических исследований подтверждено отсутствие связи между приемом статинов и развитием деменции, в том числе болезни Альцгеймера [5–7]. Ряд исследователей считает, что длительная терапия статинами не ухудшает память и когнитивную функцию у пожилых пациентов [8, 9]. С другой стороны, по результатам метаанализов статины снижают частоту развития негеморрагического инсульта на 17–21 %, несмотря на отсутствие прямой взаимосвязи между этим показателем и повышенным уровнем холестерина, что потенциально способствует сохранению ментальной функции [9, 10]. Использование статинов у больных с диагностированной деменцией, а также с болезнью Альцгеймера, может уменьшать скорость прогрессирования когнитивной дисфункции [11–14].

Также спорным является вопрос о влиянии типа статинов (липофильного или гидрофильного) на когнитивные функции. Ряд исследователей высказали гипотезу о том, что липофильные статины лучше проникают через гематоэнцефалический барьер и оказывают большее влияние на центральную нервную систему [15, 16].

Все вышеперечисленное и послужило поводом для проведения данного исследования.

Цель исследования — оценка влияния терапии симвастатином и аторвастатином на когнитивные функции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением.

Материалы и методы

В рандомизированное контролируемое открытое исследование включались мужчины и женщины от 35 до 55 лет с установленным диагнозом АГ не менее чем за один год до включения в исследование и впервые выявленным когнитивным дефицитом, у которых на фоне гипотензивной терапии отмечались целевые уровни артериального давления (АД). В исследование не включались пациенты с

тяжелой АГ, вторичной АГ, с указанием в анамнезе на острое нарушение мозгового кровообращения; ишемическую болезнь сердца; нарушения ритма, требующие приема антиаритмических препаратов; с хронической сердечной недостаточностью (III–IV функционального класса); наличием серьезных сопутствующих заболеваний; значимой тревогой и депрессией; алкоголизмом, лица, принимающие антидепрессанты; с менопаузой; беременностью или кормлением грудью; вероятностью несоблюдения расписания визитов по любой причине; сахарным диабетом (СД); повышенной чувствительностью к статинам; заболеваниями печени; стойким повышением трансаминаз; заболеваниями скелетной мускулатуры.

Длительность лечения составила 12 недель. Всего предусматривалось 4 визита: на визите В-1 после ознакомления больного с целями и задачами исследования проводилась оценка соответствия критериям включения/исключения и подписание информированного согласия. На визите В0 проводилась рандомизация методом конвертов в одну из групп терапии: пациентам I группы назначался аторвастатин в дозе 40 мг в сутки, больные II группы получали симвастатин в дозе 20 мг в сутки. На следующем визите В1 (28 ± 5 дней) исследователь оценивал общую переносимость препарата, фиксировал возможные побочные явления, проверял соблюдение пациентом режима приема препарата, проводил измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), проводился забор крови на биохимический анализ и липидный спектр. При необходимости доза аторвастатина увеличивалась до 80 мг и симвастатина — до 40 мг. Критериями повышения дозы являлось отсутствие целевого снижения общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП).

На визите В2 (12 недель) оценивалась общая переносимость препарата, возможные побочные явления, соблюдение пациентом режима приема препарата, АД и ЧСС. Измерение АД производилось с точностью до 2 мм рт. ст. в положении сидя, после 5 минут отдыха, трехкратно с интервалом в 2–3 минуты.

Всем больным проводилось клиническое обследование с определением антропометрических показателей — окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), индекса массы тела (ИМТ). Осуществлялся забор крови для определения уровня глюкозы плазмы и показателей липидного спектра с помощью реактивов фирмы «Abbott» (Германия) на биохимическом анализаторе (производство AR-SHITECT C8000, Германия).

Для исключения значимой тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Когнитивные функции оценивались с помощью применения нейропсихологических шкал: краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), батарея тестов на лобную дисфункцию, тест «рисования часов», тест «10 слов по Лурии». Субъективные жалобы на нарушение памяти и внимания оценивались с помощью опросника CFQ (Cognitive Failures Questionnaire). Результат теста CFQ < 1 оценивался нами как показатель незначительного числа жалоб, результат CFQ > 1 — негативной оценки собственных когнитивных функций.

Для оценки быстроты реакции и способности концентрировать внимание была использована проба Шульте. Для оценки памяти применялась шкала памяти Векслера (Wechsler Memory Scale, WMS). Тест вербальных ассоциаций использовался для оценки семантической памяти.

Количественная оценка когнитивных функций определялась методом КВП с помощью ЭМГ/ВП Nicolet Viking Select.

Тестирование, регистрация КВП, забор крови проводились исходно и по окончании лечения. Назначался аторвастатин (Липримар, Пфайзер, Германия) и симвастатин (Зокор, Мерк Шарп энд Доум, США).

Результаты исследования обрабатывали с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. При систематизации и статистической обработке данных различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

В исследование было включено 40 больных, средний возраст составил $47,7 \pm 5,6$ года, длительность АГ — $5,8 \pm 1,6$ года. Завершили исследование в соответствии с протоколом 19 человек в группе лечения аторвастатином и 19 в группе лечения симвастатином. В этих группах причиной исключения пациентов из дальнейшего исследования

Таблица 1

ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП БОЛЬНЫХ

Показатель	Лечение симвастатином (n = 20)	Лечение аторвастатином (n = 20)
Пол (мужчины/женщины), n	11/9	10/10
Возраст, лет	$47,8 \pm 5,2$	$47,5 \pm 5,7$
Длительность АГ, лет	$5,9 \pm 1,8$	$5,8 \pm 1,7$
Офисное САД, мм рт. ст.	$138,7 \pm 8,9$	$137,2 \pm 8,7$
Офисное ДАД, мм рт. ст.	$86,1 \pm 6,2$	$86,2 \pm 6,3$
ИМТ, кг/м ²	$31,3 \pm 4,5$	$31,5 \pm 4,5$
Окружность талии, см	$101,4 \pm 8,7$	$101,8 \pm 8,6$
Глюкоза, ммоль/л	$5,5 \pm 0,6$	$5,6 \pm 0,6$

Примечание: * — $p < 0,05$; АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА В ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

Показатель	Симвастатин (n = 19)		Аторвастатин (n = 19)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХС, ммоль/л	$6,45 \pm 1,14$	$5,89 \pm 0,97^*$	$6,54 \pm 1,16$	$5,83 \pm 1,17^*$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,95 \pm 1,04$	$3,46 \pm 0,88^*$	$3,98 \pm 1,08$	$3,39 \pm 0,91^*$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,98 \pm 0,31$	$0,92 \pm 0,41$	$0,97 \pm 0,31$	$0,9 \pm 0,33$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,28 \pm 0,29$	$1,42 \pm 0,3^*$	$1,25 \pm 0,28$	$1,44 \pm 0,3^*$
ТГ, ммоль/л	$2,20 \pm 0,8$	$2,03 \pm 0,79$	$2,4 \pm 0,9$	$2,01 \pm 0,81^*$
Коэффициент атерогенности, усл. ед.	$4,18 \pm 1,27$	$3,61 \pm 0,9^*$	$4,08 \pm 1,25$	$3,53 \pm 0,94$
СРБ, г/л	$3,58 \pm 1,3$	$3,02 \pm 1,01^*$	$3,61 \pm 1,4$	$3,14 \pm 1,03^*$

Примечание: * — $p < 0,05$; ОХС — общий холестерин; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ — триглицериды; СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 3

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ НА ФОНЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Показатель	Симвастатин (n = 19)		Аторвастатин (n = 19)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
MMSE, баллы	26,8 ± 2,4	27,2 ± 2,2	26,8 ± 2,1	27,2 ± 2,2
CFQ, баллы	1,4 ± 0,3	1,2 ± 0,3*	1,34 ± 0,3	1,21 ± 0,3*
FAB, баллы	16,3 ± 1,3	16,6 ± 1,2	16,5 ± 1,3	16,6 ± 1,3
Тест «часы», баллы	8,9 ± 0,9	9,1 ± 1,0	8,8 ± 0,9	9,0 ± 0,9
Тест «10 слов по Лурии», баллы	5,4 ± 1,4	6,8 ± 1,1 *	5,5 ± 1,4	6,9 ± 1,1*
Шифровка, сек	45,1 ± 10,0	47,9 ± 9,3 *	45,3 ± 9,8	47,8 ± 9,4*
Семантическая беглость				
Животные, число слов	14,1 ± 2,6	15,1 ± 2,6 *	14,0 ± 2,5	15,5 ± 2,5*
Слова на Б., число слов	10,8 ± 2,3	11,6 ± 2,2*	10,9 ± 2,3	11,7 ± 2,4*
Слова на С., число слов	11,0 ± 2,0	11,5 ± 2,1	11,1 ± 2,0	11,6 ± 2,1
Тест Шульте, сек	222,8 ± 28,8	216,5 ± 28,0*	224,8 ± 27,4	217,9 ± 28,1*
Проба Векслера, ЭПП, баллы	118,1 ± 17,9	126,7 ± 17,2*	119,0 ± 17,5	128,4 ± 17,4*

Примечание: * — $p < 0,05$; MMSE (Mini-Mental State Examination) — шкала оценки когнитивной функции; Часы — тест «рисования часов»; CFQ (Cognitive Failures Questionnaire) — самооценка когнитивных ошибок; 10 слов — тест «10 слов по Лурии»; Тест Шульте — тест на внимание Шульте; Проба Векслера — тест памяти Векслера; ЭПП — эквивалентный показатель памяти.

послужило увеличение трансаминаз более чем в 3 раза. Пациенты обеих групп получали постоянную антигипертензивную терапию.

Сравнительный анализ групп после рандомизации не выявил различий по полу, возрасту, показателям липидного обмена, ИМТ, ОТ (табл. 1).

В группе пациентов, получавших симвастатин и аторвастатин, уровень систолического АД (САД) был $138,7 \pm 8,9$ и $137,2 \pm 8,7$ мм рт. ст. соответственно ($p > 0,05$), диастолического АД (ДАД) $86,1 \pm 6,2$ и $86,2 \pm 6,3$ мм рт. ст. соответственно ($p > 0,05$), уровень глюкозы — $5,5 \pm 0,6$ и $5,6 \pm 0,6$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$).

Результаты

На фоне лечения симвастатином и аторвастатином отмечалось улучшение липидного профиля в обеих группах (табл. 2).

На фоне терапии симвастатином и аторвастатином снизился уровень ОХС ($6,45 \pm 1,14$ и $5,89 \pm 0,97$ ммоль/л; $6,54 \pm 1,16$ и $5,83 \pm 1,17$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$), ХС ЛПНП ($3,95 \pm 1,04$ и $3,46 \pm 0,88$ ммоль/л; $3,98 \pm 1,08$ и $3,39 \pm 0,91$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$), ТГ ($2,20 \pm 0,8$ и $2,03 \pm 0,79$ ммоль/л; $2,4 \pm 0,9$ и $2,01 \pm 0,81$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$) и увеличился уровень ХС ЛПВП ($1,28 \pm 0,29$ и $1,42 \pm 0,3$ ммоль/л; $1,25 \pm 0,28$ и $1,44 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно, $p < 0,05$).

Отмечалось снижение С-реактивного белка (СРБ) в группе пациентов, принимавших симвастатин ($3,58 \pm 1,3$ и $3,02 \pm 1,01$ г/л соответственно, $p < 0,05$) и аторвастатин ($3,61 \pm 1,4$ и $3,14 \pm 1,03$ г/л соответственно, $p < 0,05$).

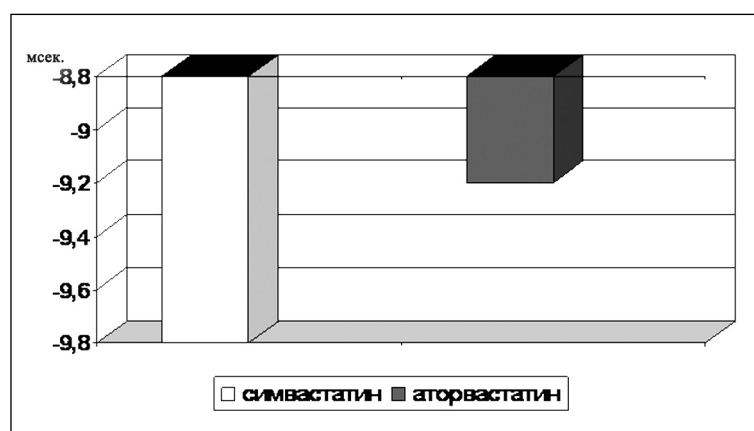
В обеих группах отмечалось улучшение когнитивных функций (табл. 3), в частности улучшение результатов теста MMSE, FAB-теста, теста «рисования часов», однако эти различия не достигали статистической значимости.

На фоне терапии симвастатином и аторвастатином отмечалось улучшение краткосрочной ($5,4 \pm 1,4$ и $6,8 \pm 1,1$ балла; $5,5 \pm 1,4$ и $6,9 \pm 1,1$ балла соответственно, $p < 0,05$) и долгосрочной ($118,1 \pm 17,9$ и $126,7 \pm 17,2$ балла; $119,0 \pm 17,5$ и $128,4 \pm 17,4$ балла соответственно, $p < 0,05$) памяти, показателей внимания ($45,1 \pm 10,0$ и $47,9 \pm 9,3$ секунды; $45,3 \pm 9,8$ и $47,8 \pm 9,4$ секунды соответственно, $p < 0,05$), семантической беглости ($14,1 \pm 2,6$ и $15,1 \pm 2,6$ секунды; $14,0 \pm 2,5$ и $15,5 \pm 2,5$ секунды соответственно, $p < 0,05$).

На фоне гиполипидемической терапии симвастатином и аторвастатином отмечалось количественное улучшение когнитивных функций (рис. 1).

На фоне гиполипидемической терапии отмечалось снижение КВП (в группе, принимающей симвастатин, $-9,8 \pm 3,41$ мсек, $p > 0,05$; у больных, получающих аторвастатин, $-9,2 \pm 3,39$ мсек, $p >$

Рисунок 1. Динамика продолжительности латентного периода когнитивного вызванного потенциала на фоне терапии статинами



0,05), однако различия не достигали статистической значимости. Как видно из приведенных данных, динамика продолжительности латентного периода КВП была сопоставима в обеих группах.

При проведении корреляционного анализа было показано, что изменение латентного периода КВП на фоне проводимой терапии симвастатином было связано с исходным ИМТ ($r = 0,385$; $p = 0,012$), ОБ ($r = 0,528$; $p = 0,013$) и уровнем ОХС ($r = 0,365$; $p = 0,013$), а при лечении аторвастатином — с исходным ИМТ ($r = 0,421$; $p = 0,012$) и уровнем ОХС ($r = 0,394$; $p = 0,013$).

Обсуждение

Когнитивный дефицит и снижение когнитивных функций с течением времени ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как АГ, СД и с развитием цереброваскулярных изменений.

В ряде исследований было высказано предположение, что распространенность когнитивных нарушений связана с количеством и выраженностью сосудистых факторов риска, одним из которых является гиперхолестеринемия [17–21].

В последние годы появились данные о благоприятном влиянии комбинации аторвастатина и антигипертензивных препаратов на снижение риска развития инсульта (результаты исследований ASCOT и CARDS) [22, 23]. Более того, оказалось, что аторвастатин способен не только улучшать эластичность сосудов, но и оказывать нейропротективное действие. В связи с этим его комбинация с антигипертензивными препаратами для целенаправленной профилактики инсульта и когнитивных нарушений при АГ представляется вполне обоснованной. Так, в исследовании Н. Jick и соавторов, в котором участвовали 1364 пациента из 386 центров в возрасте 50–89 лет, от-

носительный риск развития деменции в отсутствие гиполипидемической терапии был 0,72 (0,45–1,14), при гиполипидемической терапии без статинов — 0,96 (0,47–1,97) и при лечении статинами — 0,29 (0,13–0,63) [24].

Проведенное нами исследование показало, что аторвастатин и симвастатин обладают значимой гипохолестеринемической и гипотриглицеридемической активностью. Уровень ХС ЛПВП повысился в обеих группах. В исследованиях 4S (1994), WOSCOPS (1995), LIPID (1995), REVERSAL (2004) было показано, что применение статинов (симвастатина, аторвастатина) приводит к увеличению уровня ХС ЛПВП на 5–7 % [25–28], что соответствует полученным нами результатам.

В отличие от ряда исследователей, не выявивших изменения когнитивных функций на фоне терапии статинами, в нашем исследовании отмечалось улучшение когнитивных функций [29, 30]. У больных обеих групп на фоне лечения статинами через 1 год от начала терапии увеличилась умственная работоспособность и внимание, что проявлялось в уменьшении среднего времени поиска чисел при выполнении пробы Шульте. Как известно, нарушение памяти часто бывает наиболее ранним признаком деменции и с трудом поддается терапевтическому воздействию [31]. При изучении функции памяти выявлено, что длительная терапия статинами приводила в нашем исследовании к улучшению кратковременной и долговременной памяти, что сопровождалось тенденцией в обеих группах к снижению латентного периода КВП. Полученные нами данные сходны с результатами ряда авторов [32]. В проведенном исследователями метаанализе семи обсервационных исследований показано, что улучшение нарушений когнитивного функционирования значимо только при длительном приеме статинов [32].

Вместе с тем механизм положительного влияния терапии статинами на риск развития деменции далеко не ясен. В качестве вероятных объяснений рассматриваются снижение на фоне приема ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза) сердечно-сосудистых осложнений, замедление прогрессирования атеросклероза, противовоспалительный эффект статинов [33, 34]. В ряде других исследований ни снижение ОХС, ни противовоспалительный эффект статинов не оказали влияния на улучшение когнитивных функций [35, 36]. В проведенном нами исследовании улучшение когнитивных функций может быть обусловлено не только снижением ОХС, но и противовоспалительным эффектом. На фоне длительного приема статинов в обеих группах отмечалось достоверное снижение СРБ.

В качестве других возможных механизмов действия статинов обсуждается антиоксидантный эффект и протективное воздействие на эндотелиальную дисфункцию [37, 38]. Предполагается, что важную роль играет подавление опосредованного ОХС отложения апопротеина Е4 и б-амилоида, которые рассматриваются в качестве возможных факторов риска болезни Альцгеймера и сосудистой деменции [39, 40].

В ряде исследований были получены результаты, свидетельствующие о том, что только липофильные статины, более легко проникающие через гематоэнцефалический барьер, влияют на метаболизм ОХС в головном мозге и оказывают большее влияние на когнитивные функции [41].

В другом проспективном исследовании было установлено, что лечение статинами уменьшает количество случаев болезни Альцгеймера независимо от липофильных свойств препаратов [12]. В проведенном нами исследовании получены результаты, также свидетельствующие об отсутствии значимых различий влияния на когнитивные функции между двумя группами статинов.

Выводы

1. Терапия симвастатином и аторвастатином улучшает липидный профиль у пациентов с АГ и ожирением.

2. На фоне терапии симвастатином и аторвастатином отмечается улучшение когнитивных функций по результатам нейропсихологического тестирования и КВП.

3. Улучшение когнитивных функций на фоне гиполипидемической терапии статинами (как липофильными, так и гидрофильными) делает их применение оправданным у пациентов с АГ и ожирением с развитием когнитивного дефицита.

Литература

1. King D.S., Wilburn A.J., Wofford M.R., Harrell T.K., Lindley B.J., Jones D.W. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin // *Pharmacotherapy*. — 2003. — Vol. 23, № 12. — P. 1663–1667.
2. Muldoon M.F., Ryan C.M., Sereika S.M., Flory J.D., Manuck S.B. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults // *Am. J. Med.* — 2004. — Vol. 117, № 11. — P. 823–829.
3. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360, № 9346. — P. 1623–1630.
4. Heart Protection Study Group MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. — 2002. — Vol. 360, № 9326. — P. 7–22.
5. Yaffe K., Connor E., Lin F., Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function, in older women // *Arch. Neurol.* — 2002. — Vol. 59, № 3. — P. 378–384.
6. Li G., Higdon R., Kukull W.A. et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community based prospective cohort study // *Neurology*. — 2004. — Vol. 63, № 9. — P. 1624–1628.
7. Cramer C., Haan M.N., Galea S., Langa K.M., Kalbfleisch J.D. Use of statin and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study // *Neurology*. — 2008. — Vol. 71, № 5. — P. 344–350.
8. Golomb B.A. Implications of statin adverse effects in the elderly // *Expert Opin. Drug Saf.* — 2005. — Vol. 4, № 3. — P. 389–397.
9. Amarenco P., Tonkin A.M. Statins for stroke prevention; disappointment and hope // *Circulation*. — 2004. — Vol. 109, № 23, Suppl. L. — P. III44–III49.
10. Collins R., Armitage J., Parish S. et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high risk conditions // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363, № 9411. — P. 757–767.
11. Sparks D.L., Sabbagh M.N., Connor D.J. et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results // *Arch. Neurol.* — 2005. — Vol. 62, № 5. — P. 753–757.
12. Sparks D.L., Kryscio R.J., Sabbagh M.N., Connor D.J., Sparks L.M., Liebsack C. Reduced risk of incident AD with elective statin use in a clinical trial cohort // *Curr. Alzheimer Res.* — 2008. — Vol. 5, № 4. — P. 416–421.
13. Brass L.M., Alberts M.J., Sparks L.; National Lipid Association Statin Safety Task Force Neurology Expert Panel. An assessment of statin safety by neurologists // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 97, № 8A. — P. 86C–88C.
14. Haag M., Hofman A., Koudstaal P.J., Stricker C., Breteler B. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. — 2009. — Vol. 80, № 1. — P. 13–17.
15. King D.S., Wilburn A.J., Wofford M.R. et al. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin // *Pharmacotherapy*. — 2003. — Vol. 23, № 12. — P. 1663–1667.
16. Orsi A., Sherman O., Woldeselassie Z. Simvastatin-associated memory loss // *Pharmacotherapy*. — 2001. — Vol. 21, № 6. — P. 767–769.
17. Elias M.F., Sullivan L.M., D'Agostino R.B. et al. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35, № 2. — P. 404–409.
18. Pavlik V.N., Hyman D.J., Doody R. Cardiovascular risk factors and cognitive function in adults 30–59 years of age (NHANES III) // *Neuroepidemiology*. — 2005. — Vol. 24, № 1–2. — P. 2–50.

19. Prencipe M., Santini M., Casini A.R. et al. Prevalence of non-dementing cognitive disturbances and their association with vascular risk factors in an elderly population // *J. Neurol.* — 2003. — Vol. 250, № 8. — P. 907–912.
20. Saxby B.K., Harrington F., McKeith I.G. et al. Effects of hypertension on attention, memory, and executive function in older adults // *Health Psychol.* — 2003. — Vol. 22, № 6. — P. 587–591.
21. Зуева И.Б., Ванаева К.И., Санец Е.Л. и др. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска с когнитивными функциями у пациентов среднего возраста // *Артериальная гипертензия.* — 2011. — Т. 17, № 5. — С. 432–440. / Zueva I.B., Vanaeva K.I., Sanecz E.L. et al. Association of cognitive function with cardiovascular risk factors in middle age individuals // *Arterial Hypertension [Arterialnaya Gipertenziya].* — 2011. — Vol. 17, № 5. — P. 432–440 [Russian].
22. Messerli F.H., Sichrovsky T. When premature is not premature — the ASCOT study // *Eur. Heart J.* — 2005. — Vol. 26, № 18. — P. 1822–1823.
23. Sniderman A., Solhpour A. Targeting targets for LDL-lowering therapy: lessons from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) // *Clin. Chem.* — 2009. — Vol. 55, № 3. — P. 391–393.
24. Jick H., Zornberg G.L., Jick S.S., Seshadri S., Drachman D.A. Statins and the risk of dementia // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356, № 9242. — P. 1627–1631.
25. Pedersen T.R., Kjekshus J., Berg K. et al. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994 // *Atheroscler. Suppl.* — 2004. — Vol. 5, № 3. — P. 81–87.
26. Feely J., McGettigan P., Kelly A. Growth in use of statins after trials is not targeted to most appropriate patients // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2000. — Vol. 67, № 4. — P. 438–441.
27. Harder S., Mohr O., Klepzig H. Lipid-lowering treatment in coronary artery disease: a survey in an ambulatory outpatient clinic // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 39, № 12. — P. 534–538.
28. Austin P.C., Mamdani M.M. Impact of the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22/Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering trials on trends in intensive versus moderate statin therapy in Ontario, Canada // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112, № 9. — P. 1296–1300.
29. Howard V.J., Cushman M., Pulley L. et al. The reasons for geographic and racial differences in stroke study: objectives and design // *Neuroepidemiology.* — 2005. — Vol. 25, № 3. — P. 135–143.
30. Peters J.T., Garwood C.L., Lepczyk M. Behavioral changes with paranoia in an elderly woman taking atorvastatin // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* — 2008. — Vol. 6, № 1. — P. 28–32.
31. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция / Под ред. Н.Н. Яхно. — М., 2002. — 85 с. / Damulin I.V. Alzheimer's disease and vascular dementia // Ed. by Yachno N.N. — М., 2002. — 85 p. [Russian].
32. Erkinjuntti T., Roman G., Gauthier S. et al. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35, № 4. — P. 1010–1017.
33. Engelhart M.J., Geerlings M.I., Meijer J. et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study // *Arch. Neurol.* — 2004. — Vol. 61, № 5. — P. 668–672.
34. Schmidt R., Schmidt H., Curb J.D., Masaki K., White L.R., Launer L.J. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study // *Ann. Neurol.* — 2002. — Vol. 52, № 2. — P. 168–174.
35. Bernick C., Katz R., Smith N.L. et al.; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Statins and cognitive function in the elderly. The Cardiovascular Health Study // *Neurology.* — 2005. — Vol. 65, № 9. — P. 1388–1394.
36. Szostak S.J., Hendrie H.C., Lane K.A. et al. Association of statin use with cognitive decline in elderly African Americans // *Neurology.* — 2007. — Vol. 69, № 19. — P. 1873–1880.
37. Sugiyama M., Ohashi M., Takase H., Sato K., Ueda R., Dohi Y. Effects of atorvastatin on inflammation and oxidative stress // *Heart Vessels.* — 2005. — Vol. 20, № 4. — P. 133–136.
38. Albert M.A., Danielson E., Rifai N., Ridker P.M., PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study // *J. Am. Med. Assoc.* — 2001. — Vol. 286, № 1. — P. 64–70.
39. McGuinness B., Craig D., Bullock R., Passmore P. Statins for the prevention of dementia // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — № 2. — CD003160.
40. Eckert G.P., Wood W.G., Müller W.E. Statins: drugs for Alzheimer's disease? // *J. Neural. Transm.* — 2005. — Vol. 112, № 8. — P. 1057–1071.
41. Biondi E. Prescription of lipophilic statins to Alzheimer's disease patients: some controversies to consider // *Neurol. Sci.* — 2011. — Vol. 32, № 2. — P. 195–201.