Клініко-імунологічні взаємозв'язки та можливість корекції порушень цитокінової регуляції й когнітивної дисфункції в пацієнтів із фібриляцією передсердь

С.Н. Стаднік
Військово-медичний клінічний центр Західного регіону

Резюме. Метою дослідження була оцінка впливу ранньої терапії статинами на активність медіаторів запалення, ліпіди крові та когнітивну функцію у пацієнтів із персистуючою та пароксизмальною формами фібриляції передсердь (ФП). У клінічне дослідження включено 188 пацієнтів, середній вік 56,8±6,2 року. Усім пацієнтам на початку терапії виконували нейропсихологічне тестування для оцінки стану когнітивних функцій. У подальшому пацієнтам поряд із стандартною терапією призначали розувастатин (n=60) або аторвастатин (n=56), при цьому визначали ліпідний спектр крові і рівень медіаторів запалення (С-реактивний білок, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин-альфа). На 14-у добу перебування в стаціонарі та через 6 місяців усім хворим проводили повторне дослідження перерахованих вище показників та оцінку когнітивної функції. У клінічній картині встановлені легкі та помірні когнітивні розлади. У хворих основної групи на тлі лікування статинами збільшилася розумова працездатність і увага, що проявлялося в зменшенні середнього часу пошуку чисел при виконанні проби Шульте. При вивченні функції пам'яті виявлено, що тривала терапія статинами сприяла поліпшенню короткочасної і довготривалої пам'яті. Терапія статинами приводила до вірогідного зниження вмісту медіаторів запалення та ліпідів крові до 14-ї доби лікування та через 6 місяців. Отримані дані дозволяють рекомендувати терапію статинами з перших діб госпітального етапу лікування всім хворим із когнітивною дисфункцією на тлі персистуючої і пароксизмальної форм ФП, що знижує кількість ускладнень та покращує прогноз захворювання.

Ключові слова: фібриляція передсердь, когнітивні розлади, розувастатин, аторвастатин, ліпідний спектр, запалення.

Фібриляція передсердь (ФП) — найбільш часта надшлуночкова тахіаритмія, що складає близько 30% серед усіх порушень ритму [7]. ФП спостерігається у 0,2-0,6% населення, причому з віком частота її зростає [1]. ФП досі залишається серйозною та невирішеною проблемою для практичних лікарів і дослідників. Виникнення ФП у більшості випадків супроводжується зниженням якості життя пацієнтів. При постійній її формі переважно це обумовлено зменшенням толерантності до фізичного навантаження внаслідок наростання явищ серцевої недостатності або зниження ефективності коронарного кровотоку. Особливе значення має чинник підвищеної тривожності у хворих із персистуючою або пароксизмальною формою ФП внаслідок усвідомленого або підсвідомого очікування розвитку чергового пароксизму [12, 31].

Нині як у вітчизняній, так і в закордонній літературі особлива увага приділяється ролі прозапальних цитокінів у патогенезі та становленні ФП. Відомо, що запальний процес супроводжує зміни у багатьох органах та системах, розташованих далеко від вогнища запалення. Ці системні прояви є гострофазовою відповіддю як на негайні, так і на хронічні розлади. Під гострофазовою відповіддю розуміють неспецифічний фізіологічний і біохімічний дисбаланс, який призводить до ушкодження тканин і запальної інфільтрації. Зокрема, має

© С.Н. Стаднік

БЕЗКОШТОВНА on-line передплата с. 88

місце вироблення великої кількості білків гострої фази і цитокінів. Гострофазові білки, такі як С-реактивний білок (СРБ), визначаються як речовини, концентрація яких у плазмі крові збільшується під дією запальної агресії. Цитокіни — це продуковані активованими клітинами білково-пептидні чинники. Більшість цитокінів мають безліч джерел і точок прикладання, а також чималу кількість функцій. Цитокіни, які виділяються у відповідь на запальний процес, стимулюють секрецію білків гострої фази [21, 34].

У численних наукових працях підкреслюється, що ФП є основним корегованим чинником ризику розвитку судинних когнітивних розладів (КР). Зростання поширеності розладів когнітивних функцій у міру збільшення частки літніх осіб у популяції істотно впливає на стан суспільства в цілому і являє собою одну з найбільш актуальних медико-соціальних проблем [3-6]. Судинні КР розглядаються як предементна форма при хронічній цереброваскулярній недостатності [2-4]. У науковій літературі недостатньо висвітлені особливості ранніх КР при ФП, що вимагає пошуку специфічних неврологічних, нейропсихологічних та імуно-біохімічних маркерів [14, 37]. Можливості лабораторної діагностики КР привертають увагу дослідників.

Хронічна ішемізація головного мозку, викликана ФП, активує мікрогліальні клітини, призводячи до індукції місцевої запальної відповіді за участю цитокінів. Важливими клітинами-мішенями для цитокінів є астроцити, які, зокрема, беруть участь у зниженні імунологічної толерантності організму до тканин головного мозку, що призводить до ушкодження нейрональної тканини [2, 34].

У деяких дослідженнях було висловлено припущення, що поширеність КР пов'язана з кількістю і вираженістю судинних чинників ризику, одним з яких є дисліпідемія. Великий інтерес викликає перспектива використання статинів для профілактики КР. Вплив статинів на нервову систему залишається найменш вивченим порівняно з їх впливом на інші органи і системи. Існують окремі повідомлення, які свідчать про те, що призначення статинів може призводити до деякого зниження когнітивної функції, особливо у пацієнтів похилого віку [27]. У двох великих проспективних дослідженнях (PROSPER, MRC/BHF Heart Protection Study), опублікованих ще 2002 року, терапія статинами не мала позитивного ефекту на когнітивні функції у молодих пацієнтів із серцево-судинними чинниками ризику [11, 17, 35]. У деяких рандомізованих клінічних дослідженнях підтверджено відсутність зв'язку між застосуванням статинів та розвитком деменції, у тому числі хвороби Альцгеймера [16, 28, 39]. У наведеному метааналізі семи обсерваційних досліджень показано, що поліпшення порушень когнітивного функціонування значуще тільки при тривалому застосуванні статинів [9, 20, 23]. З іншого боку, за результатами метааналізів, статини знижують частоту розвитку ішемічного інсульту на 17-21%, незважаючи на відсутність прямого взаємозв'язку між цим показником і підвищеним рівнем холестерину, що потенційно сприяє збереженню ментальної функції [9, 15].

Механізм позитивного впливу терапії статинами на ризик розвитку деменції не зовсім зрозумілий. Як імовірні пояснення розглядаються зниження на тлі застосування інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) серцево-судинних ускладнень, уповільнення прогресування атеросклерозу, протизапальний ефект статинів [19, 33]. У дослідженнях 4S (1994), WOSCOPS (1995), LIPID (1995), REVERSAL (2004) було показано, що застосування статинів (симвастатину, аторвастатину) приводить до збільшення рівнів ХС ЛПВЩ на 5-7% [10, 22, 25, 32].

Як інші можливі механізми дії статинів обговорюються антиоксидантний ефект і протективний вплив на ендотеліальну дисфункцію [8, 38]. Передбачається, що важливу роль відіграє пригнічення опосередкованого загального холестерину (ЗХС), відкладення апопротеїну E_4 і β-амілоїду, які розглядаються як можливі чинники ризику хвороби Альцгеймера і судинної деменції [18, 29].

В останні роки з'явилися дані про сприятливий вплив комбінації аторвастатину й антигіпертензивних препаратів на зниження ризику розвитку інсульту (результати досліджень ASCOT і CARDS) [30, 36]. Більше того, з'ясувалось, що аторвастатин здатний не тільки покращувати еластичність судин, але й чинити нейропротективну дію. У зв'язку з цим його комбінація з антиаритмічними й антигіпертензивними препаратами для цілеспрямованої профілактики інсульту та КР при ФП видається цілком обґрунтованою. Так, у дослідженні H. Jick і співавт., у якому брали участь

1364 пацієнти із 386 центрів у віці 50-89 років, відносний ризик розвитку деменції у відсутності гіполіпідемічної терапії складав 0,72 (0,45-1,14), при гіполіпідемічній терапії без статинів — 0,96 (0,47-1,97) і при лікуванні статинами — 0,29 (0,13-0,63) [26].

Таким чином, наразі недостатньо вивчені можливі механізми регулюючого впливу на запальні чинники, які лежать в основі розвитку ФП та пов'язаної з нею когнітивної дисфункції. В останні роки продовжується активний пошук засобів, здатних впливати на різні запальні чинники при ФП. Все вищеперелічене і стало приводом для проведення даного дослідження.

Мета дослідження — вивчити вплив ранньої (з першої доби захворювання) терапії статинами на активність і динамічні зміни медіаторів запалення, ліпіди крові та когнітивну функцію у пацієнтів із персистуючою та пароксизмальною формами фібриляції передсердь.

Матеріали та методи

За період з 2013 по 2015 рік у дослідження включено 188 пацієнтів із персистуючою або пароксизмальною формами ФП неклапанної етіології, що розвинулася на тлі ішемічної хвороби серця у пацієнтів віком від 30 до 70 років (середній вік 56,8±6,2 року), які пройшли стаціонарне лікування в кардіологічній клініці Військово-медичного клінічного центру Західного регіону м. Львова. Критеріями включення у дослідження були клінічні та електрокардіографічні ознаки ФП на час надходження до стаціонару. Критерії виключення: вік старше 70 років; застосування статинів протягом місяця перед госпіталізацією; будь-які запальні захворювання протягом останнього місяця або на момент госпіталізації; хронічні паренхіматозні захворювання печінки.

Дослідження проводили у два етапи. На першому етапі провели оцінку когнітивних функцій усім пацієнтам із персистуючою та пароксизмальною формами ФП за допомогою основних скринінгових тестів — короткої шкали оцінки психічного статусу (MMSE) та батареї тестів для оцінки лобної дисфункції (FAB). Пацієнти, в яких виявлені когнітивні розлади, увійшли у другий етап дослідження.

На другому етапі пацієнти були розподілені на дві групи: основну (116 пацієнтів) — отримували з першої доби захворювання додатково до стандартної терапії статини (розувастатин у дозі 20 мг на добу (I підгрупа, n=60) та аторвастатин у дозі 40 мг на добу (II підгрупа, n=56)) та контрольну (30 пацієнтів) — отримували лише стандартну терапію (аміодарон або β-блокатор, нефракціонований або низькомолекулярний гепарин, аспірин, інгібітор АПФ). Основна і контрольна групи були співставні за віком, статтю, наявністю супутніх захворювань, тяжкістю клінічного стану, терапією на момент госпіталізації.

Пацієнтам обох груп провели комплексне обстеження, яке включало розширене нейропсихологічне тестування, визначення загального холестерину (ЗХС) та ліпідного спектра крові (холестерин ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ), дуже низької (ЛПДНЩ) і високої щільності (ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ)), СРБ високоточним кількісним методом, визначення вмісту цитокінів у плазмі крові (інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП-альфа)).

На цьому етапі когнітивні функції оцінювали за допомогою нейропсихологічних шкал: MMSE, FAB, тест «Малювання годинника», тест «10 слів» (О.Р. Лурія). Суб'єктивні скарги на порушення пам'яті та уваги оцінювали за допомогою опитувальника CFQ (Cognitive Failures Questionnaire). Результат тесту CFQ <1 оцінювався як показник незначного числа скарг, результат CFQ >1 — негативної оцінки власних когнітивних функцій. Для оцінки швидкості реакції та здатності концентрувати увагу була використана проба Шульте. Для оцінки пам'яті застосовували шкалу пам'яті Векслера (Wechsler Memory Scale). Тест вербальних асоціацій використовували для оцінки семантичної пам'яті.

СРБ (нижній поріг детекції 0,1 мг/л) визначався імунотурбідиметричним методом. ЗХС, холестерин ЛПВЩ, ТГ визначалися прямим ензиматичним методом на біохімічному аналізаторі HUMASTAR 300 (Німеччина) з подальшим обчисленням ХС ЛПНЩ за формулою Фридвальда. Концентрація в плазмі крові ІЛ-6, ФНП-альфа визначалася мультиплексним методом. Пацієнти, в яких у процесі госпітального лікування виникли будь-які запальні захворювання (флебіти, абсцеси, тромбендокардит, запалення легень, пієлонефрит тощо), були виключені з подальшого аналізу.

На 14-у добу перебування в стаціонарі всім хворим проводили повторне дослідження перерахованих вище показників. Усім хворим, які

БЕЗКОШТОВНА on-line передплата с. 88

отримували статини, трансамінази визначалися повторно перед випискою зі стаціонару.

Після виписки зі стаціонару хворі перебували під спостереженням протягом 6 місяців. Через 6 місяців хворі підлягали повторному обстеженню. Обстеження включало аналіз клінічного перебігу за минулий з моменту виписки період, повторне визначення медіаторів запалення, ліпідного спектра, оцінку когнітивної функції.

Результати дослідження обробляли за допомогою комп'ютерної програми Statistica 8.0. При систематизації та статистичній обробці даних відмінності вважалися вірогідними за рівня значущості p<0,05.

Результати та їх обговорення

У пацієнтів із персистуючою та пароксизмальною формами ФП відзначали декілька варіантів КР, що не досягали ступеня деменції. Клінічна симптоматика у 47 (25,0%) пацієнтів відповідала діагностичним критеріям синдрому помірних когнітивних розладів (ПКР). У 99 (52,7%) пацієнтів також були скарги на зниження пам'яті, уваги і розумової працездатності, а при нейропсихологічному обстеженні виявлялися легкі когнітивні розлади (ЛКР), що мали насамперед нейродинамічний характер і не позначалися на професійній та соціально-побутовій активності. В інших 42 (22,3%) пацієнтів були відсутні скарги на зниження пам'яті, уваги та розумової працездатності, а при нейропсихологічному дослідженні КР не виявлені. У клінічній картині пацієнтів встановлено зниження короткострокової і довгострокової пам'яті, показників уваги, семантичної швидкості (табл. 1).

Якісний аналіз нейропсихологічної симптоматики показав, що в основі КР при ФП лежать дизрегуляторні механізми і недостатність нейродинамічної складової когнітивної діяльності.

Таблиця 1 Кількісна оцінка когнітивних функцій за показниками основних скринінгових тестів

Тести	Форми ФП	
	Персистуюча (n=76)	Пароксизмальна (n=40)
MMSE — загальний бал	26,8±1,2	27,0±1,1
Субтест «Орієнтування»	9,6±0,2	9,7±0,2
Субтест «Пам'ять»	1,8±1,0	1,7±1,1
FAB — загальний бал	16,4±1,4	16,5±1,5
Концептуалізація	2,5±0,6	2,6±0,8
Побіжність мови	2,9±0,2	2,8±0,2
Динамічний праксис	2,4±0,7	2,6±0,7
Контроль гальмування	2,8±0,4	2,8±0,5

У процесі лікування в основній групі відзначали поліпшення когнітивних функцій (табл. 2). На тлі терапії розувастатином та аторвастатином відзначали поліпшення короткострокової (6,6±1,2 і 7,2±1,0 бала; 6,8±1,2 і 7,4±0,8 бала відповідно, p<0,05) і довгострокової (127,9±17,1 і 134,2±15,8 бала; 128,9±17,0 і 137,4±15,6 бала відповідно, p<0,05) пам'яті, показників уваги (47,1±9,5 і 48,8±8,2 секунди; 47,0±9,8 і 49,2±8,8 секунди відповідно, p<0,05), семантичної швидкості (15,2±2,5 і 16,0±2,3 секунди; 15,4±2,2 і 16,4±2,0 секунди відповідно, p<0,05). У контрольній групі показники когнітивної функції в процесі лікування змінювалися незначно.

Початково середні значення ЗХС, холестерину ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ і ТГ не розрізнялися в основній та контрольній групах. Через 14 діб відмічено значне і високо вірогідне (p<0,001) зниження вмісту ЗХС в основній групі — у відсотковому відношенні зниження склало 11,6% від початкового рівня. У контрольній групі відмічено невелике зниження середніх значень ЗХС при повторному дослідженні на 14-у добу. Різниця між основною і контрольною групою на 14-у добу була високо вірогідною (p<0,001). Через 6 місяців відмічено помірне, але статистично вірогідне зниження середніх значень ЗХС по відношенню до результатів досліження на 14-у добу захворювання в основній і контрольній групах; різниця між групами на цьому етапі дослідження також була високо вірогідною (p<0,001).

При зіставленні динаміки середніх значень ЗХС у підгрупах хворих, які отримували різні режими терапії статинами, виявлені суттєві відмінності. Через 14 діб середні значення ЗХС знизилися в обох підгрупах, більш виразно в підгрупі аторвастатину, склавши 6,34±0,63 ммоль/л у підгрупі розувастатину і 5,96±0,53 ммоль/л у підгрупі аторвастатину; відмінність між підгрупами на цьому етапі дослідження була високо вірогідною (p<0,001). Відносно вихідного рівня зниження ЗХС до 14 діб склало 6,5% у групі розувастатину та 11,6% у групі аторвастатину. Через 6 місяців відмічено помірне зниження середніх значень ЗХС по відношенню до результатів досліження на 14-у добу захворювання в обох підгрупах; відмінність між підгрупами залишалася вірогідною (p<0,001) (табл. 3).

Таблиця 2 Динаміка параметрів когнітивних функцій на тлі гіполіпідемічної терапії

Показник	Групи		Початково	14-а доба	Через 6 міс.	Вірогідність різниць
MMSE, бали	основна	Розувастатин	27,0±1,8	27,6±1,8	28,2±1,6	p_{1-4}>0,05 p_{2-5}<0,001 p_{3-6}<0,001
		Аторвастатин	26,8±1,7	27,8±1,6	28,5±1,5	
	контрольна		27,0±1,6	27,2±1,6	27,4±1,4	
CFQ, бали	основна	Розувастатин	1,52±0,8	1,38±0,8	1,20±0,4	p_{1-4}>0,05 p_{2-5}<0,001 p_{3-6}<0,001
		Аторвастатин	1,48±0,9	1,36±0,8	1,17±0,5	
	контрольна		1,50±0,9	1,44±0,9	1,40±0,5	
FAB, бали	основна	Розувастатин	16,5±1,3	16,8±0,8	17,2±0,6	p_{1-4}>0,05 p_{2-5}>0,05 p_{3-6}<0,01
		Аторвастатин	16,4±1,2	16,9±0,8	17,4±0,6	
	контрольна		16,4±1,3	16,5±0,9	16,7±0,5	
Тест «Малювання годинника», бали	основна	Розувастатин	8,8±0,9	9,1±0,8	9,4±0,6	p_{1-4}>0,05 p_{2-5}<0,001 p_{3-6}<0,001
		Аторвастатин	8,9±0,9	9,2±0,7	9,6±0,4	
	контрольна		8,7±1,1	8,8±0,9	8,9±0,6	
Тест «10 слів» (О.Р. Лурія), бали	основна	Розувастатин	5,6±1,4	6,6±1,2	7,2±1,0	p_{1-4}>0,05 p_{2-5}>0,05 p_{3-6}<0,01
		Аторвастатин	5,5±1,5	6,8±1,2	7,4±0,8	
	контрольна		5,5±1,4	5,8±1,4	6,4±0,9	
Шифровка, с	основна	Розувастатин	45,6±10,2	47,1±9,5	48,8±8,2	p_{1-4}>0,05 p_{2-5}<0,001 p_{3-6}<0,001
		Аторвастатин	45,4±10,0	47,0±9,8	49,2±8,8	
	контрольна		45,4±9,2	46,2±10,4	47,1±9,6	
Семантична швидкість						
Тварини, число слів	основна	Розувастатин	14,4±2,8	15,2±2,5	16,0±2,3	p_{1-4}>0,05 p_{2-5}>0,05 p_{3-6}<0,01
		Аторвастатин	14,2±2,6	15,4±2,2	16,4±2,0	
	контрольна		14,4 ± 2,6	14,7±2,3	15,0±2,1	
Тест Шульте, с	основна	Розувастатин	232,2±29,4	218,4±27,6	207,8±24,2	p_{1-4}>0,05 p_{2-5}<0,001 p_{3-6}<0,001
		Аторвастатин	231,8±28,6	217,9±28,1	203,4±23,6	
	контрольна		230,8±27,2	226,4±26,6	220,5±25,5	
Проба Векслера, бали	основна	Розувастатин	120,4±17,6	127,9±17,1	134,2±15,8	p_{1-4}>0,05 p_{2-5}<0,001 p_{3-6}<0,001
		Аторвастатин	118,3±16,7	128,9±17,0	137,4±15,6	
	контрольна		119,8±17,2	121,3±16,7	124,4±15,9	

Таблиця 3 Динаміка показників ліпідного спектра в основній і контрольній групах

Показник	Групи		Початково	14-а доба	Через 6 міс.	Вірогідність різниць
ЗХС, ммоль/л	основна	Розувастатин	6,78±1,22	6,34±0,63	5,76±0,44	p_{1-4}>0,05 p_{2-5}<0,001 p_{3-6}<0,001
		Аторвастатин	6,74±1,26	5,96±0,53	5,42±0,38	
	контрольна		6,82±1,18	6,74±1,12	6,11±0,58	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	основна	Розувастатин	4,10±0,76	3,54±0,49	2,82±1,89	p_{1-4}>0,05 p_{2-5}<0,01 p_{3-6}<0,001
		Аторвастатин	4,08±0,72	3,42±0,46	3,47±0,83	
	контрольна		4,10±0,66	4,05±1,05	4,31±2,48	
ТГ, ммоль/л	основна	Розувастатин	2,24±0,88	2,15±0,31	2,05±0,80	p_{1-4}>0,05 p_{2-5}>0,05 p_{3-6}<0,01
		Аторвастатин	2,30±0,96	2,12±0,86	2,03±0,78	
	контрольна		2,32±0,92	2,30±0,88	2,28±0,32	

Вміст ХС ЛПНЩ при вихідному визначенні склав 4,08±0,72 ммоль/л в основній і 4,10±0,66 ммоль/л у контрольній групі (p>0,05). Рівень ХС ЛПНЩ значно знизився в основній групі до 14 діб на 14,3% від вихідного значення (p<0,001). У контрольній групі до 14-ї доби сталося помірне (на 1,3%) зниження середнього значення ХС ЛПНЩ у цей період. Різниця між основною і контрольною групою за рівнем ХС ЛПНЩ на 14-у добу була високо вірогідною (p<0,001). Через 6 місяців відмічено помірне зниження середніх значень ХС ЛПНЩ по відношенню до рівня на 14-у добу захворювання в основній і контрольній групах. Різниця між групами на цьому етапі дослідження також була високо вірогідною (p<0,001). Вихідні значення ХС ЛПНЩ у підгрупах хворих, які отримували розувастатин і аторвастатин, вірогідно не відрізнялися, склавши відповідно 4,10±0,76 і 4,08±0,72 ммоль/л. Через 14 днів середні значення ХС ЛПНЩ значно знизилися в обох підгрупах, склавши 3,54±0,49 ммоль/л у підгрупі розувастатину та 3,42±0,46 ммоль/л у підгрупі аторвастатину; відмінність між підгрупами на цьому етапі дослідження була високо вірогідною (p<0,001). Зниження рівня ХС ЛПНЩ склало 13,7% відносно вихідного рівня в підгрупі розувастатину і 16,2% у підгрупі аторвастатину. Через 6 місяців відмічено подальше зниження середніх значень ХС ЛПНЩ по відношенню до рівня на 14-у добу захворювання в обох підгрупах. Відмінність між підгрупами зберігала високий ступінь статистичної вірогідності.

Початково рівень ТГ крові вірогідно не відрізнявся в основній та контрольній групах. Через 14 днів рівень ТГ суттєво (на 10,9% відносно вихідних даних) знизився в основній групі, в контрольній групі до 14-ї доби середній рівень ТГ вірогідно не змінився. Різниця між основною і контрольною групою до 14 діб була вірогідною (p<0,01). Через 6 місяців відмічено подальше зниження вмісту ТГ в основній групі, в контрольній групі рівень ТГ практично не змінився; різниця між групами

БЕЗКОШТОВНА on-line передплата с. 88

була високо вірогідною (p<0,001). При зіставленні вмісту ТГ у підгрупах хворих, які отримували різні режими терапії статинами, відзначено зниження рівня ТГ на тлі терапії в обох підгрупах, при цьому не виявлено статистично вірогідних відмінностей у вмісті ТГ у підгрупах розувастатину та аторвастатину через 2 тижні і 6 місяців від початку терапії.

Важливим аспектом дослідження було вивчення безпеки ранньої терапії статинами. Терапія розувастатином та аторвастатином добре переносилася пацієнтами з різними формами клінічного перебігу захворювання. Нами не відмічено випадків міопатії, рабдоміолізу і значного підвищення рівня КФК на тлі терапії статинами. Побічні ефекти, що вимагали відміни терапії статинами, виникли у 5 із 116 хворих. У 2 пацієнтів у групі розувастатину й одного пацієнта в групі аторвастатину виникли диспепсичні розлади. Вони поєднувалися з болями в правому підребер'ї і не зникли повністю після зменшення дози препарату вдвічі, у зв'язку з чим статини були відмінені. У 2 пацієнтів, що отримували аторвастатин, відзначено значне підвищення рівня трансаміназ через 4 тижні після початку терапії, що також вимагало відміни препарату. Динаміка вмісту СРБ, ІЛ-6, ФНП-альфа в плазмі крові хворих із ФП мала подібний характер (табл. 3).

Найбільш високі середні значення даних показників відзначені у перші 24-48 годин із подальшим зниженням середніх значень до 14-ї доби і 6-го місяця захворювання. У більшості включених у дослідження хворих початково відмічено підвищення вмісту СРБ у крові. Через 14 діб відмічено зниження середнього значення СРБ в обстежуваній популяції, при цьому відзначена різноспрямована динаміка СРБ як у бік підвищення, так і зниження в окремих пацієнтів із подальшим значним зниженням через 6 місяців. Вихідний рівень СРБ не відрізнявся вірогідно в основній і контрольній групах. Через 14 діб відмічено зниження СРБ в обох групах, більш значно виражене в основній групі, тобто у хворих, які отримували попередню терапію статинами; відмінність до 14 діб була статистично вірогідною. Через 6 місяців відмічено подальше зниження вмісту СРБ в обох групах; різниця між групами на цьому етапі дослідження була також високо вірогідною (p<0,001).

Вихідні значення СРБ у підгрупах хворих, які отримували різні режими терапії статинами, суттєво не відрізнялися (p<0,05). Через 2 тижні відмічено зниження рівня СРБ в обох підгрупах. Більш значно СРБ знизився у підгрупі хворих, що отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу. Через 6 місяців відбулося подальше зниження рівня СРБ в обох підгрупах; зберігалася статистично вірогідна різниця між даними підгрупами (p<0,01).

У більшості включених у дослідження хворих початково відмічено значне підвищення вмісту ІЛ-6 у крові; середнє значення по всіх обстежених хворих склало 12,46±9,84 пкг/мл. Через 14 діб відмічено вірогідне зниження середнього значення ІЛ-6 по всій популяції до 9,25±7,35 пкг/мл (p<0,01), при цьому відзначена різноспрямована динаміка ІЛ-6 як у бік підвищення, так і зниження в окремих хворих. Через 6 місяців відмічено значне зниження рівня ІЛ-6 до 3,66±2,34 пкг/мл, також статистично вірогідне відносно вихідних даних і результатів визначення на 14-у добу.

Вихідний рівень ІЛ-6 не відрізнявся вірогідно в основній і контрольній групах хворих (табл. 3). Через 14 діб відмічено зниження ІЛ-6 в обох групах, більш значно виражене в основній групі; різниця між групами до 14 діб досягала статистичної вірогідності.

Через 6 місяців відмічено подальше зниження вмісту ІЛ-6 в обох групах; відмінність на цьому етапі дослідження також була вірогідною. Між підгрупами хворих, які отримували різні режими ранньої терапії статинами, не відмічено вірогідних відмінностей у рівні ІЛ-6 на зазначених вище етапах обстеження.

Таблиця 3 Динаміка вмісту медіаторів запалення в основній і контрольній групах

Показник	Групи		Початково	14-а доба	Через 6 міс.	Вірогідність різниць
СРБ, мг/л	основна	Розувастатин	10,82±6,78	6,72±3,18	2,82±2,38	p_{1-4}>0,05
		Аторвастатин	10,79±6,79	5,36±3,66	1,83±2,23	p_{2-5}<0,001
	контрольна		10,0±5,70	8,52±4,14	6,11±4,58	p_{3-6}<0,001
ІЛ-6, пкг/мл	основна	Розувастатин	12,66±9,34	9,45±7,25	3,71±2,39	p_{1-4}>0,05
		Аторвастатин	12,37±9,97	9,02±7,37	3,57±2,32	p_{2-5}<0,01
	контрольна		12,88±9,29	11,61±8,87	4,31±2,48	p_{3-6}<0,001
ФНП-альфа, пкг/мл	основна	Розувастатин	1,30±1,29	0,64±0,76	0,17±0,31	p_{1-4}>0,05
		Аторвастатин	1,26±1,27	0,57±0,71	0,15±0,31	p_{2-5}>0,05
	контрольна		1,33±1,32	0,84±0,99	0,28±0,32	p_{3-6}<0,01

Близька за характером динаміка відмічена при аналізі вмісту іншого прозапального цитокіну — ФНП-альфа. Максимальні вихідні значення ФНП-альфа в плазмі крові відзначено в групі хворих із пароксизмом ФП із подальшим зниженням рівня даного цитокіну до 14 діб захворювання і значним зниженням до 6-го місяця від розвитку ФП у всіх досліджуваних групах. Вплив терапії статинами на рівень ФНП-альфа при пароксизмі ФП не виявлений, але через 6 місяців середні значення даного цитокіну були вірогідно нижчі в групі пацієнтів, які отримували статини, без вірогідної відмінності між підгрупами розувастатину та аторвастатину.

Висновки

1. На тлі терапії статинами відзначалося поліпшення когнітивних функцій за результатами нейропсихологічного тестування, що виправдовує його застосування у пацієнтів із персистуючою та пароксизмальною формами ФП, які супроводжуються когнітивною дисфункцією. Кращі показники когнітивної функції відзначено в підгрупі пацієнтів, що отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу.
2. Терапія статинами з 1-ї доби призначення при ФП із когнітивною дисфункцією приводить до вірогідно більшого зниження рівня СРБ та ІЛ-6 до 14 діб захворювання порівняно з контрольною групою. Найбільш значне зниження вмісту СРБ відзначено в групі пацієнтів, що отримували аторвастатин у дозі 40 мг на добу. До 6-го місяця спостереження в групі хворих, які отримували статини, відмічені вірогідно нижчі значення СРБ, ІЛ-6, ФНП-альфа.
3. Терапія аторвастатином у дозі 40 мг на добу приводить до вірогідно більшого зниження вмісту ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ до 14 діб при ФП із когнітивною дисфункцією та через 6 місяців лікування порівняно з терапією розувастатином у дозі 20 мг. Рання терапія статинами є безпечною і добре переноситься хворими з когнітивною дисфункцією на тлі персистуючої і пароксизмальної форм ФП.
4. Отримані в дослідженні дані щодо ефективності і безпеки ранньої терапії статинами дозволяють рекомендувати терапію статинами з перших діб госпітального етапу лікування всім хворим із когнітивною дисфункцією на тлі персистуючої і пароксизмальної форм ФП, які не мають протипоказань до даного класу препаратів, що вірогідно знижує кількість ускладнень та покращує прогноз захворювання.

Список використаної літератури

1. Гуревич М.А. Практические аспекты этиологии, систематизации и лечения мерцательной аритмии / М.А. Гуревич // Кардиология. — 2001. — № 7. — С. 14-18.
2. Гусев Е.И. Ишемия головного мезга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 328 с.
3. Дамулин И.В. Легкие когнитивные нарушения / И.В. Дамулин // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6, № 2. — С. 149-153.
4. Захаров В.В. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. — М., 2005. — 71 с.
5. Захаров В.В. Нарушения памяти / В.В. Захаров, Н.Н. Яхно. — М.: ГеотарМед, 2003. — 150 с.
6. Старчина Ю.А. Когнитивные функции и эмоциональное состояние больных, перенесших инсульт, на фоне антигипертензивной терапии / Ю.А. Старчина, В.А. Парфенов, И.Е. Чазова // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. Инсульт. — 2005, вып. 15. — С. 39-44.
7. Alan S. Go. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults / S.G. Alan, M. Hylek Elaine, A. Kathleen // JAMA. — 2001. — Vol. 285, № 7. — P. 2370-2375.
8. Albert M.A. PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin infl ammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study / M.A. Albert, E. Danielson, N. Rifai, P.M. Ridker // J. Am. Med. Assoc. — 2001. — Vol. 286, № 1. — P. 64-70.
9. Amarenco P. Statins for stroke prevention; disappointment and hope / P. Amarenco, A.M. Tonkin // Circulation. — 2004. — Vol. 109, № 23, Suppl. L. — P. 44-49.
10. Austin P.C. 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 / P.C. Austin, M.M. Mamdani // Circulation. — 2005. — Vol. 112, № 9. — P. 1296-1300.
11. Ballantyne C.M. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapY (MERCURY II) / C.M. Ballantyne, M. Bertolami, H.R. Hemandez Carcia // Am. Heart. J. — 2006. — Vol. 151. — P. 1-9.
12. Boss Ch.J. Is atrial fibrillation an inflammatory disorders? / Ch.J. Boss, R.A. Anderson, G.Y.H. Lip // Eur. Heart. J. — 2006. — Vol. 27. — P. 136-149.
13. Brass L.M. National Lipid Association Statin Safety Task Force Neurology Expert Panel. An assessment of statin safety by neurologists / L.M. Brass, M.J. Alberts, L. Sparks // Am. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 97, № 8A. — P. 86-88.
14. Cacciatore F. The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population / F. Cacciatore, P. Abete, N. Ferrara // J. of Hypertension. — 2002. — Vol. 15. — P. 0135-0142.
15. Collins R. Effects of cholesterollowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high risk con-

БЕЗКОШТОВНА on-line передплата с. 88

ditions / R. Collins, J. Armitage, S. Parish // Lancet. — 2004. — Vol. 363, № 9411. — P. 757-767.
16. Cramer C. Use of statin and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study / C. Cramer, M.N. Haan, S. Galea, K.M. Langa, J.D. Kalbfleisch // Neurology. — 2008. — Vol. 71, № 5. — P. 344-350.
17. Crouse J.R. METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial / J.R. Crouse, J.S. Raichlen, W.A. Riley // JAMA. — 2007. — Vol. 297. — P. 1344-1353.
18. Eckert G.P. Statins: drugs for Alzheimer's disease? / G.P. Eckert, W.G. Wood, W.E. Müller // J. Neural. Transm. — 2005. — Vol. 112, № 8. — P. 1057-1071.
19. Engelhart M.J. Inflamatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study / M.J. Engelhart, M.I. Geerlings, J. Meijer // Arch. Neurol. — 2004. — Vol. 61, № 5. — P. 668-672.
20. Erkinjuntti T. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment / T. Erkinjuntti, G. Roman, S. Gauthier // Stroke. — 2004. — Vol. 35, № 4. — P. 1010-1017.
21. Engelmann M.D.M. Inflammation in the genesis of atrial fibrillation / M.D.M. Engelmann, J.H. Svedsen // Eur. Heart. J. — 2005. — Vol. 20 (26). — P. 2083-92.
22. Feely J. Growth in use of statins after trials is not targeted to most appropriate patients / J. Feely, P. McGettigan, A. Kelly // Clin. Pharmacol. Ther. — 2000. — Vol. 67, № 4. — P. 438-441.
23. Golomb B.A. Implications of statin adverse effects in the elderly / B.A. Golomb // Expert Opin. Drug Saf. — 2005. — Vol. 4, № 3. — P. 389-397.
24. Haag M. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study / M. Haag, A. Hofman, P.J. Koudstaal, C. Stricker, B. Breteler // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2009. — Vol. 80, № 1. — P. 13-17.
25. Harder S. Lipid-lowering treatment in coronary artery disease: a survey in an ambulatory outpatient clinic / S. Harder, O. Mohr, H. Klepzig // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. — 2001. — Vol. 39, № 12. — P. 534-538.
26. Jick H. Statins and the risk of dementia / H. Jick, G.L. Zornberg, S.S. Jick, S. Seshadri, D.A. Drachman // Lancet. — 2000. — Vol. 356, № 9242. — P. 1627-1631.
27. King D.S. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin / D.S. King, A.J. Wilburn, M.R. Wofford // Pharmacotherapy. — 2003. — Vol. 23, № 12. — P. 1663-1667.
28. Li G. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community based prospective cohort study / G. Li, R. Higdon, W.A. Kukull // Neurology. — 2004. — Vol. 63, № 9. — P. 1624-1628.
29. McGuinness B. Statins for the prevention of dementia / B. McGuinness, D. Craig, R. Bullock, P. Passmore // Cochrane Database Syst. Rev. — 2009. — № 2. — P. 31-60.
30. Messerli F.H. When premature is not premature — the ASCOT study / F.H. Messerli, T. Sichrovsky // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26, № 18. — P. 1822-1823.
31. O'Connell J.E. Atrial fibrillation and cognitive function: case-control study / J.E. O'Connell, C.S. Gray, J.M. French, I.H. Robertson // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1998. — Vol. 65. — P. 386-389.
32. Ridker P. For the JUPITER study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein / P. Ridker, E. Danielson, F.A.H. Fonseca // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 359. — P. 2195-2207.
33. Schmidt R. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study / R. Schmidt, H. Schmidt, J.D. Curb, K. Masaki, L.R. White, L.J. Launer // Ann. Neurol. — 2002. — Vol. 52, № 2. — P. 168-174.
34. Schwanzel-Fukuda M. Immunocytochemical demonstration of neural cell adhesion molecule (NCAM) along the migration route of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons in mice / M. Schwanzel-Fukuda, S. Abraham, K.L. Crossin // J. Comp. Neurol. — 1992. — Vol. 1 (321). — P. 1-18.
35. Shepherd J. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial / J. Shepherd, G.J. Blauw, M.B. Murphy // Lancet. — 2002. — Vol. 360, № 9346. — P. 1623-1630.
36. Sniderman A. Targeting targets for LDLlowering therapy: lessons from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) / A. Sniderman, A. Solhpour // Clin. Chem. — 2009. — Vol. 55, № 3. — P. 391-393.
37. Starr J.M. Blood pressure and cognitive functions in healhy old people / J.M. Starr, I.J. Whalley, S. Inch, P.A. Shering // J. Am. Geriatr. Soc. — 1993. — Vol. 41. — P. 153-156.
38. Sugiyama M. Effects of atorvastatin on inflammation and oxidative stress / M. Sugiyama, M. Ohashi, H. Takase, K. Sato, R. Ueda, Y. Dohi // Heart Vessels. — 2005. — Vol. 20, № 4. — P. 133-136.
39. Yaffe K. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function, in older women / K. Yaffe, E. Connor, F. Lin, D. Grady // Arch. Neurol. — 2002. — Vol. 59, № 3. — P. 378-384.

Надійшла до редакції 30.11.2015 р.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL RELATIONSHIP AND THE POSSIBILITY OF CORRECTION OF VIOLATIONS OF CYTOKINE REGULATION AND COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

S.M. Stadnik

Summary

The aim of the study was to evaluate the effects of early statin therapy on the activity of mediators of inflammation, blood lipids and cognitive function in patients with persistent and paroxysmal forms of atrial fibrillation (AF). In the clinical study included 188 patients with a mean age of 56,8±6,2 years. All patients at the beginning of therapy performed neuropsychological testing to assess cognitive functions. Later patients along with standard therapy were prescribed rosuvastatin (n=60) or atorvastatin (n=56), it was determined the blood lipid spectrum and the level of inflammatory mediators (C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha). On the 14-th day of hospitalization and after 6 months all patients were re-investigation of the above parameters and the assessment of cognitive function. The clinical picture is equipped with light and moderate cognitive disorders. Patients of the main group on the background of statin treatment increased mental performance and attention, which manifested itself in reduction of average time of search of numbers when you run the sample Schulte. In the study of memory functions it was shown that prolonged statin therapy resulted in improvement in short-term and long-term memory. Statin therapy resulted in a significant decrease in the content of mediators of inflammation and blood lipids before the 14-th days of treatment and after 6 months. The data obtained allow to recommend therapy with statins from the first day of hospital stage of treatment in all patients with cognitive dysfunction on the background of persistent and paroxysmal forms of AF, which reduces the number of complications and improves the prognosis of the disease.

Keywords: atrial fibrillation, cognitive disorder, rosuvastatin, atorvastatin, lipid spectrum, inflammation.