Остроумова О. Д.^{1,2}, Черняева М. С.³, Головина О. В.⁴

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Москва, Россия

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ДЕМЕНЦИИ. ВОЗМОЖНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ В ИХ ПРОФИЛАКТИКЕ

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, когнитивные функции, когнитивные нарушения, деменция, пожилой и старческий возраст, прямые пероральные антикоагулянты, ривароксабан.

Ссылка для цитирования: Остроумова О. Д., Черняева М. С., Головина О. В.

Фибрилляция предсердий как фактор риска развития когнитивных нарушений и деменции.

Возможности антикоагулянтной терапии в их профилактике. Кардиология. 2018;58(9):76–88.

РЕЗЮМЕ

За последние годы накоплены данные относительно возможных ассоциаций между когнитивными нарушениями (КН) и фибрилляцией предсердий (ФП). Данная статья представляет обзор отечественной и зарубежной литературы, включающий современную классификацию КН, механизмы влияния ФП на снижение когнитивных функций и развитие деменции, рекомендации по профилактике КН у пациентов с ФП. Особое внимание уделено оценке когнитивного статуса и безопасной антикоагулянтной терапии, что является приоритетным в профилактике КН у пациентов с ФП. Анализ литературы показал большую эффективность и безопасность препаратов из группы прямых пероральных антикоагулянтов, в частности, ривароксабана по сравнению с варфарином, который может быть рекомендован пожилым пациентам с ФП для профилактики инсульта, КН и деменции.

Ostroumova O. D.^{1,2}, Cherniaeva M. S.³, Golovina O. V.⁴

¹ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ Central State Medical Academy, President Management Department RF, Moscow, Russia

⁴ Medical Academy of Continuing Education, Moscow, Russia

ATRIAL FIBRILLATION AS RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT OF COGNITIVE FUNCTION IMPAIRMENT AND DEMENTIA. POTENTIAL OF ANTICOAGULANT THERAPY IN THEIR PREVENTION

Keywords: atrial fibrillation; cognitive function; neurocognitive decline; dementia; elderly age; Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOAC); rivaroxaban.

For citation: Ostroumova O. D., Cherniaeva M. S., Golovina O. V. *Atrial fibrillation as Risk Factor for Development of Cognitive Function Impairment and Dementia. Potential of Anticoagulant Therapy in Their Prevention. Kardiologiia. 2018;58(9):76–88.*

SUMMARY

This article presents an overview of data of Russian and foreign literature on possible associations between cognitive impairment and atrial fibrillation (AF). It includes modern classification of cognitive impairment, mechanisms of the effect of AF on cognitive functions and development of dementia, recommendations for the prevention of cognitive impairment in patients with AF. Special attention is paid to the assessment of cognitive status, and safe anticoagulant therapy, which is a priority in the prevention of cognitive impairment in patients with AF. Analysis of literature showed greater efficacy and safety of drugs from the group of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOAC), rivaroxaban in particular, in comparison with warfarin. Drugs from the NOAC group can be recommended for prevention stroke, cognitive impairment and dementia in elderly patients with AF.

Несмотря на значительный прогресс в лечении пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), данная аритмия остается одной из основных причин инсульта, сердечной недостаточности, внезапной смерти и сердечно-сосудистой заболеваемости в мире. По данным за 2010 г., число лиц с ФП в мире составило 20,9 млн среди мужчин и 12,6 млн среди женщин, причем с более высокими показателями заболеваемости в экономически развитых странах [1, 2]. Анализ статистических данных показывает, что распространенность ФП составляет приблизительно 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше [3, 4], в большей степени среди пожилых людей [1, 5, 6]. Так, распространенность ФП у людей в возрасте 60–69 лет достигает 6%, 70–89 лет – 9–14%, в возрасте старше 90 лет ФП – у 22% [1]. Кроме того, в ближайшие годы прогнозируется увеличение числа пациентов с ФП.

При оценке риска развития инсульта у пожилых людей с ФП, согласно шкале CHA₂DS₂-VASc, возраст старше 65 лет дает 1 балл, а возраст старше 75 лет – 2 балла; кроме того, с возрастом увеличивается количество заболеваний, которые учитываются в шкалах CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc, что объясняет более высокие оценки по шкалам и, следовательно, высокий риск развития инсульта у пожилых пациентов с ФП в клинической практике [6]. В то же время у данной категории пациентов по шкале оценки риска кровотечения также с возрастом будет возрастать риск увеличения частоты кровотечений, что требует осторожности при назначении антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта у пожилых пациентов с ФП. Данные Росстата свидетельствуют об устойчивом росте численности пожилого населения в Российской Федерации в 2006–2015 гг., опережающем рост всего населения страны: если общая численность жителей России за этот период увеличилась на 2%, то пожилого населения – на 20%. Согласно прогнозу Росстата в перспективе до 2031 г., в России продолжится рост числа лиц пожилого возраста с повышением их удельного веса в структуре населения страны [7].

Одним из частых неврологических симптомов у пожилых людей является нарушение когнитивных функций, которое крайне негативно влияет на качество жизни пациента и его ближайших родственников, затрудняет лечение сопутствующих заболеваний и проведение реабилитационных мероприятий, поэтому изучение данной проблемы имеет большое значение для врачей разных специальностей. Ввиду мировой тенденции к увеличению продолжительности жизни и, соответственно, к увеличению числа пожилых лиц в популяции, проблема когнитивных нарушений (КН) у пациентов с ФП стала весьма актуальной. В связи с этим в 2018 г. были приняты два документа. Первый документ – «Практическое руководство Европейской ассоциации ритма сердца

по использованию прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) у пациентов с ФП», в которое впервые вошел раздел по КН [8]. Вторым документом, более детально рассматривающим проблему КН у пациентов с ФП, явился специальный согласительный документ по КН при ФП, в котором экспертной группой Европейской ассоциации ритма сердца, Общества ритма сердца, Азиатско-Тихоокеанского общества ритма сердца и Латиноамериканского общества ритма сердца был достигнут консенсус, результаты которого опубликованы в марте 2018 г. [9]. Данный Консенсус основан на анализе медицинской литературы, касающейся нарушения когнитивных функций при аритмиях. Целью его публикации стало повышение осведомленности лечащих врачей о КН у пациентов с аритмиями и предоставление им практических рекомендаций, которые могут привести к снижению риска развития КН и деменции у пациентов с различными нарушениями ритма сердца, прежде всего с ФП [9]. Мы решили написать данный обзор для популяризации современных данных о проблеме нарушения когнитивных функций у пожилых пациентов с ФП среди врачей РФ. Обзор включает определение КН, их классификацию, последние тенденции в диагностике и ведении пожилых пациентов с ФП.

Согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств, к когнитивным расстройствам относится снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации [10]. К этим высшим мозговым функциям относятся:

- восприятие (гнозис) – способность воспринимать и распознавать информацию, поступающую от органов чувств;
- память – способность запечатлевать, сохранять и многократно воспроизводить полученную информацию;
- психомоторная функция (праксис) – способность составлять, сохранять и выполнять двигательные программы;
- речь – способность к вербальной коммуникации, включая понимание обращенной речи, построение собственного речевого высказывания, чтение и письмо;
- внимание – способность своевременно реагировать на поступающие от органов чувств сигналы, концентрироваться и сохранять в течение необходимого времени умственную работоспособность, разделять информационные потоки;
- управляющие функции – способность к планированию и контролю познавательной деятельности и поведения, включая выбор цели (целеполагание), построение программы (программирование), пере-

ход с одного этапа программы на другой (переключаемость, интеллектуальная гибкость) и сопоставление полученного результата с целью (контроль);

- социальный интеллект – способность к пониманию эмоций и логики других людей.

Важно не только установить снижение когнитивной функции и провести его качественный анализ, но и количественно оценить выраженность имеющихся расстройств [11]. Выделяют раннюю стадию когнитивной недостаточности, так называемые субъективные КН; КН, не достигающие степени деменции (недементные КН); выраженные когнитивные расстройства (деменция) [12].

Диагноз «субъективные КН» устанавливается в случае, если имеются жалобы когнитивного характера, в то время как результаты объективных когнитивных тестов остаются в пределах возрастной нормы [13]. Такой диагноз часто ставят пациентам с высоким преморбидным интеллектуальным уровнем. У таких пациентов сниженные в результате церебрального заболевания когнитивные функции по сравнению с индивидуальной нормой длительное время формально будут находиться в пределах среднестатистического норматива. Следовательно, когнитивное снижение может длительное время оставаться формально неподтвержденным, т. е. «субъективным». В настоящее время известны следующие международные диагностические критерии (2014) синдрома субъективных КН [13]:

- жалобы пациента на стойкое ухудшение по сравнению с прошлым умственной работоспособности, возникшее без видимой причины;
- отсутствие отклонений от возрастной нормы по данным когнитивных тестов, используемых для диагностики болезни Альцгеймера и других деменций;
- когнитивные жалобы не связаны с установленным диагнозом неврологического, психического заболевания или интоксикацией.

Международные исследования свидетельствуют, что риск развития деменции среди пациентов с субъективными КН статистически значимо выше, чем в среднем в популяции [13]. Поэтому даже изолированные жалобы, не подтвержденные когнитивными тестами, не должны оставаться без внимания лечащих врачей.

Диагноз умеренных КН устанавливается в тех случаях, когда, несмотря на имеющийся интеллектуальный дефект, пациент сохраняет самостоятельность в повседневной жизни [10]. При этом пациент может ощущать некоторые трудности при умственной работе, что отражается в жалобах. Однако пациент преодолевает эти трудности, не прибегая к помощи со стороны [10]. Синдром умеренных КН (умеренное нейрокогнитивное расстройство) – это небольшое снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких когнитивных

функций (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача; нейропсихологическими тестами или независимой клинической оценкой. В этом случае КН не лишают пациента независимости в повседневной деятельности (в том числе в сложных ее видах, например, при осуществлении финансовых операций или приеме лекарств). Пациент остается независимым, однако повседневная деятельность может требовать от него более значительных усилий, чем раньше, или применения специальных стратегий преодоления возникающих трудностей. При этом КН имеются у пациента не только во время делирия, и они не связаны с другими психическими расстройствами, например депрессией или шизофренией.

Деменция (или, согласно DSM-V, выраженное нейрокогнитивное расстройство) характеризуется значительной выраженностью нарушений высших мозговых функций, которые препятствуют нормальному функционированию пациента. При деменциях из-за выраженных когнитивных расстройств пациент хотя бы частично лишен независимости и нуждается в посторонней помощи в самых обычных жизненных ситуациях (например, при ориентировании на местности, совершении покупок в магазине) [10, 12]. Выраженное нейрокогнитивное расстройство – это значительное снижение по сравнению с прежним уровнем одной или нескольких когнитивных функций (внимание, управляющие функции, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое подтверждается жалобами пациента, информацией от третьих лиц, включая лечащего врача; нейропсихологическими тестами или независимой клинической оценкой. КН лишают пациента независимости в повседневной жизни (как минимум в сложных ее видах). Как и в других случаях, КН имеются не только во время делирия, и они не связаны с другими психическими расстройствами (депрессия, шизофрения и т. п.).

Деменция представляет собой полиэтиологический синдром, который развивается при различных заболеваниях головного мозга. Существует около 100 различных заболеваний, которые могут сопровождаться деменцией, однако безусловными лидерами в списке причин деменции в пожилом возрасте являются болезнь Альцгеймера, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), смешанная деменция (болезнь Альцгеймера в сочетании с цереброваскулярными расстройствами) и деменция с тельцами Леви. Указанные заболевания лежат в основе 75–80% деменций у пожилых [14].

Частота развития деменции возрастает с увеличением количества прожитых лет: от 2–3% в популяции моложе 65 лет и до 20–30% в возрасте 85 лет и старше [15]. Среди

лиц в возрасте 65 лет и старше умеренная или тяжелая деменция встречается в 3–7,7% случаев, у лиц старше 95 лет – около 45% [14, 15]. Деменция по распространенности является ведущим среди заболеваний головного мозга, одна лишь болезнь Альцгеймера занимает 2–3-е место по величине расходов на медицинскую и социальную помощь среди неврологических и психических расстройств [14]. Исходя из этого очевидна медицинская и социальная значимость проблемы распространенности деменции. Приблизительно 35,6 млн человек проживали с деменцией во всем мире в 2010 г., с ожидаемым увеличением почти в 2 раза каждые 20 лет, до 65,7 млн и в 2030 г., до 115,4 млн человек в 2050 г. [16].

Деменция при ЦВЗ (сосудистая деменция) является второй по распространенности причиной развития деменции, после болезни Альцгеймера. Она представляет собой комплексное нарушение когнитивных функций, которое развивается в результате острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга. В этиологии развития острых и хронических нарушений мозгового кровообращения лежат артериальная гипертензия, атеросклероз магистральных артерий головы, заболевания сердечно-сосудистой системы с высоким риском эмболии в сосуды головного мозга, такие как ФП, патология клапанов сердца, ишемическая болезнь сердца [12]. Уже в первые месяцы после инсульта у большинства пациентов диагностируются КН. При этом распространенность недементных КН варьирует от 30 до 68%, а распространенность самого тяжелого вида КН – постинсультной деменции – составляет 7–40% в зависимости от возраста пациента и тяжести перенесенного инсульта [9, 17–25]. Наличие КН у пациента, перенесшего инсульт, негативно влияет на продолжительность жизни. Показано, что смертность в течение первого года после инсульта у пациентов с постинсультной деменцией достоверно выше, чем у пациентов без деменции. При этом негативное влияние постинсультной деменции является самостоятельным и не зависит от таких факторов, как возраст

или сопутствующая соматическая патология. У пациентов с постинсультной деменцией также выше риск развития повторного инсульта, что, вероятно, связано с трудностями проведения вторичной профилактики у этой категории больных. По некоторым данным, восстановление двигательных функций у пациентов с более выраженными КН протекает медленнее и обычно бывает менее значительным [18, 23, 24]. Важным предиктором постинсультной деменции являются КН, развивающиеся до инсульта, что нередко выявляется ретроспективно при целенаправленном расспросе родственников. Данный факт свидетельствует, что инсульт – не единственная причина КН [25]. Таким образом, нарушение когнитивных функций и деменция – это глобальная и растущая общественная проблема здоровья населения, которая требует всеобъемлющего понимания ее факторов риска (ФР) с целью определения новой стратегии профилактики.

За последние годы накоплено много данных о влиянии ФП, как независимого ФР развития КН и деменции. Ряд исследований подтвердили данные о том, что ФП ассоциируется с более высоким риском развития КН и деменции, в том числе у больных без инсульта в анамнезе [26–28]. Мета-анализы, которые включали перекрестные проспективные исследования риска развития деменции у пациентов с ФП (с наличием и без инсульта в анамнезе) [26, 27], показали практически одинаковые результаты – относительный риск (ОР) возникновения КН и/или деменции составлял 2,43 [26] и 2,70 [27] у пациентов с ФП и инсультом в анамнезе и 1,34 [27] и 1,42 [28] у пациентов с ФП без инсульта в анамнезе (табл. 1).

Мета-анализ 8 проспективных исследований, оценивающих взаимосвязь между ФП и возникновением деменции у пациентов без инсульта в анамнезе и с нормальными когнитивными функциями, включал 77 668 пациентов, из которых 15% имели ФП [28]. В конце периода наблюдения (около 8 лет) у 6,5% пациентов развилась деменция. ФП была независимо связана с повышенным риском возникновения деменции (ОР 1,42 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,17 до 1,72; $p < 0,001$) [28].

Таблица 1. Мета-анализы по развитию деменции и КН у пациентов с ФП с инсультом и без него

Автор	Конечная точка	Пациенты	Относительный риск	95% доверительный интервал	p
С. S. Kwok и соавт. [26]	Деменция	Пациенты с инсультом (n=52 425); 7 исследований	2,43	От 1,70 до 3,46	0,001
S. Kalantarian и соавт. [27]	Когнитивные нарушения и деменция	Пациенты с инсультом (n=52 409); 7 исследований	2,70	От 1,82 до 4,00	0,18
S. Kalantarian и соавт. [27]	Когнитивные нарушения и деменция	Пациенты без инсульта (n=11 724); 10 исследований	1,34	От 1,13 до 1,5	0,000
P. Santangeli и соавт. [28]	Деменция	Пациенты без инсульта (n=77 668); 8 исследований	1,42	От 1,17 до 1,72	<0,001

КН – когнитивные нарушения; ФП – фибрилляция предсердий.

Выявление связи между риском возникновения КН и деменции в зависимости от типа ФП (персистирующая или пароксизмальная) осложняется такими факторами, как произвольное определение типа ФП у отдельного пациента, разные подходы к лечению нарушения ритма и сопутствующих заболеваний, что приводит к искажениям в исследованиях и получению противоречивых результатов [29, 30].

В исследовании Framingham Heart [31] рассматривались временные тенденции в заболеваемости деменцией и выявлено, что риск развития деменции, связанной с ФП, снизился почти за 4 десятилетия (с 70-х годов XX века до начала 2010 г.) [31]. Одним из объяснений данного феномена является более широкое использование рациональной антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП. Системная антикоагулянтная терапия остается краеугольным камнем профилактики инсульта и, следовательно, постинсультной деменции. Известно, что ФП в 4–5 раз повышает риск развития инсульта, а у пациентов, перенесших инсульт, повышен риск развития деменции [32–35]. Поскольку предшествующий инсульт представляет собой самый сильный предиктор возникновения повторного инсульта, а повторный инсульт, в свою очередь, многократно увеличивает риск развития деменции, все пациенты, у которых есть ФП и ишемический инсульт в анамнезе, должны принимать антикоагулянтную терапию, в отсутствие абсолютных противопоказаний [36].

ФП ассоциируется с нарушением когнитивных функций и деменцией, независимо от наличия инсульта в анамнезе и других ФР [32, 35]. Частично это связано с тем, что ФП и КН имеют общие ФР, такие как пожилой возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, апноэ во сне и хроническая сердечная недостаточность. Однако значительное (34%) увеличение риска КН у пациентов с ФП без инсульта в анамнезе выявлено и после коррекции на наличие общих ФР [27, 32]. Некоторые другие проспективные исследования также показали, что деменция чаще встречается у пациентов с ФП [37–39] даже в отсутствие инсульта. В проспективном исследовании E. L. Thacker и соавт. [39] приняли участие 5 150 больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы без инсульта и без ФП в анамнезе. За 7 лет наблюдения у 552 (10,7%) человек развилась ФП с более быстрым снижением у показателей когнитивных функций, измеренных по краткой шкале оценки психического статуса (Modified Mini Mental State Examination – MMSE), по сравнению с пациентами с сохраненным синусовым ритмом. Несмотря на то что оба заболевания (ФП и деменция) являются болезнями старения, в двух крупных наблюдательных исследованиях наиболее высокая частота деменции наблюдалась у пациентов с ФП в более молодом возрасте – моложе 70 лет [40, 41]. Недавнее

перекрестное исследование показало, что у лиц с хронической сердечной недостаточностью со сниженной и сохраненной фракцией выброса ФП ассоциировалась с более высокой частотой и большей степенью тяжести КН [42]. Взаимосвязь между ФП и деменцией в возрасте ≥ 80 лет, по-видимому, в основном обусловлена сопутствующими факторами [43].

Существует ряд механизмов, которые независимо от перенесенного инсульта и общих ФР влияют на развитие КН и деменции при ФП. Один из ведущих механизмов – появление бессимптомных инфарктов мозга (ИМ), так называемых немых инфарктов, которые происходят значительно чаще, чем инсульт, имеющий хорошо известные клинические проявления, и которые особенно распространены у пациентов с ФП [44, 45]. ФП связана с более чем двукратным увеличением риска развития «немых» ИМ [45]. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявляют признаки бессимптомных ИМ у значительного процента пациентов с ФП [45]. В свою очередь, наличие «немых» ИМ взаимосвязано с более высоким риском развития КН и деменции [30, 46, 47]. Бессимптомные ИМ у пациентов с ФП считаются микроэмболическими по происхождению, наиболее частая их локализация – лобные доли, базальные ганглии и таламус (управляющие функции) [30, 48]. По данным исследования ARIC [49], у больных, которым приблизительно через 12 лет была проведена повторная МРТ головного мозга, ФП была ассоциирована со снижением когнитивных функций только у пациентов, перенесших бессимптомные ИМ.

Кроме того, во время ФП повышается количество циркулирующих биомаркеров окислительного стресса, воспаления и дисфункции эндотелия [9, 50]. Эти факторы связаны с поражением мелких сосудов головного мозга, именно через такой патофизиологический механизм ФП может приводить к снижению когнитивных функций и развитию сосудистой деменции, не связанным с инсультом. Например, атрофия гиппокампа у пациентов с ФП может быть опосредована измененной перфузией головного мозга из-за нерегулярных интервалов R–R, аномального или быстрого ритма сердца и снижения артериального давления, вызванного ФП, поскольку гиппокамп является одной из наиболее чувствительных к перфузии структур мозга [9, 51]. В крупном перекрестном исследовании [52] обнаружено, что пациенты с ФП имели меньший объем головного мозга по сравнению с пациентами без ФП, независимо от наличия эмболий в сосуды головного мозга. Кроме того, в последние годы установлено, что у пожилых больных наличие ФП ассоциируется с уменьшением мозгового кровотока и перфузии головного мозга [53]. Эти результаты могут, по крайней мере частично, объяснить взаимосвязь ФП

с уменьшением объема головного мозга и снижением когнитивных функций.

ФП служит также ФР развития болезни Альцгеймера, и, следовательно, нейродегенеративной деменции [40, 54]. Болезнь Альцгеймера является результатом накопления аномально сложенных бета-амилоидных и тау-белков, образующих церебральные бляшки, которые оказывают цитотоксическое действие, приводящее к атрофии головного мозга. Есть мнение, что ФП и болезнь Альцгеймера имеют общую связь в отношении неправильного образования белка и амилоидогенеза [50, 55]. Другие исследования показывают, что связующими звеньями между ФП и болезнью Альцгеймера являются гипоперфузия, воспаление, окислительный стресс и дисфункция эндотелия [50, 56, 57].

Несмотря на растущую осведомленность о взаимосвязи между ФП и КН [9, 49, 51], клинические рекомендации по ведению пациентов с ФП не включают оценку когнитивных функций. Оценка когнитивных функций должна быть многогранной, в которой психометрическое тестирование – всего лишь один из компонентов. Необходимо изучить историю жизни и болезни пациента, семейный анамнез, оценить внешний вид пациента, изменения в его поведении, провести полный медицинский осмотр, клинический и биохимический анализ крови (уровень глюкозы, креатинина, электролитов, кальция, параметров, характеризующих функцию печени и щитовидной железы, уровень фолиевой кислоты и витамина В₁₂). Необходимо исключить наличие состояний, которые потенциально влияют на когнитивную функцию: депрессия, неврологические или психические заболевания, употребление наркотиков/психотропных лекарственных препаратов, нарушение зрения и слуха, наличие инфекций, сердечной/легочной/почечной/печеночной недостаточности. Необходимы методы нейровизуализации (прежде всего МРТ головного мозга) для оценки сосудистого и дегенеративного поражения головного мозга, исключения опухоли или гидроцефалии. Для изучения когнитивных функций в общеврачебной практике целесообразно проведение коротких скрининговых тестов. Более сложные тесты могут быть применены гериатром или неврологом. С практической точки зрения, любой из коротких тестов может быть использован, хотя наиболее распространенным является GPCOG (оценка когнитивных функций врачом общей практики) [58]. В исследованиях широко использовались краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и Монреальская шкала оценки когнитивных нарушений (MoCA) [59–60]. Специальные анкеты, такие как вторая часть GPCOG или IQCODE (информационная анкета для оценки снижения когнитивных функций у пожилых) [61], предоставляют важную дополнительную информацию, поскольку позволяют получить

оценку изменений, произошедших с пациентом в течение определенного времени, от человека, который хорошо его знает. Однако это может быть не всегда осуществимо врачом общей практики и более подходит для гериатрической или неврологической практики.

Влияние антикоагулянтной терапии на риск возникновения КН, деменции, «немых» ИМ изучалось лишь в единичных исследованиях [62]. В связи с этим особый интерес представляет работа L. Fridberg и M. Rosenqvist [62], которые наблюдали 444 106 пациентов с ФП, находящихся в группе риска возникновения инсульта. Терапию антикоагулянтами получали 202 946 (46%) пациентов, в 94% случаев – варфарин. Среди пациентов с ФП, не получавших антикоагулянтов, 60% принимали ацетилсалициловую кислоту. Согласно результатам многофакторного анализа, наиболее сильными предикторами деменции были возраст (отношение шансов – ОШ – за десятилетие 2,19 при 95% ДИ от 2,16 до 2,22), болезнь Паркинсона (ОШ 2,46 при 95% ДИ от 2,25 до 2,69), отсутствие пероральной антикоагулянтной терапии (ОШ 2,08 при 95% ДИ от 1,73 до 2,53) и злоупотребление алкоголем (ОШ 1,53 при 95% ДИ от 1,41 до 1,66). Влияние антикоагулянтной терапии на риск возникновения «немых» ИМ и возникновения КН изучали S. Woller и соавт. [63] путем оценки времени нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в пределах целевого диапазона (терапевтический диапазон времени) как показателя эффективности антикоагуляционного эффекта варфарина у пациентов с ФП. Результаты данного исследования демонстрируют последовательное увеличение риска развития деменции по мере уменьшения процента терапевтического диапазона времени [63]. Связь между терапией варфарином и деменцией была U-образной, с повышенным риском развития деменции среди пациентов с выходящими за пределы целевого диапазона (т. е. с МНО выше или ниже целевого диапазона). Это может быть связано с кумулятивной травмой головного мозга от церебральных микрокровоизлияний и «немых» ИМ соответственно. Имеются также данные о том, что позднее начало терапии варфарином у пациентов с ФП и отсутствие в анамнезе деменции, в том числе у пациентов с низким и высоким риском развития инсульта, значительно увеличивает риск развития деменции [64, 65].

Влияние терапии варфарином на состояние когнитивных функций пациентов с ФП изучалось в нескольких исследованиях [52, 66–68]. Согласно результатам исследования G. Ferland и соавт. [66], терапия варфарином не влияла на состояние когнитивных функций у пациентов с ФП. Сходные результаты были получены и H. Stefansdottir и соавт. [52]: у пациентов с ФП антикоагулянтная терапия варфарином не влияла на уменьшение объема головного мозга и когнитивные функции.

Однако согласно данным одномоментного исследования [67], варфарин оказывал статистически значимое негативное влияние на когнитивные функции пациентов (снижал скорость реакции при проведении специального теста). Напротив, согласно результатам исследования Р. Kirchhof и соавт. [68], опубликованным в 2018 г., когнитивные функции в группах пациентов, принимавших апиксабан и варфарин, через 90 дней достоверно ($p=0,005$) улучшились без статистически значимых различий между группами. Следовательно, результаты исследований влияния варфарина на когнитивные функции единичны и противоречивы.

Получены первые результаты, подтверждающие гипотезу о том, что использование ПОАК будет более эффективно, чем варфарин, для предотвращения КН и деменции, связанных с ФП [69]. При использовании ПОАК по сравнению с варфарином показано значительное снижение частоты внутричерепных кровоизлияний и микрокровоизлияний [70, 71], в сочетании с сопоставимой с варфарином степенью защиты от тромбоэмболического инсульта. Это дало основание предполагать, что ПОАК могут превзойти варфарин в отношении профилактики КН и деменции или замедления темпов их прогрессирования у пациентов с ФП, но для этого необходимо проведение специальных исследований. Недавно опубликованные результаты исследования V. Jacobs и соавт. [72], основанного на объединенной базе данных, вселяют определенный оптимизм в отношении терапии ПОАК, применение которых было связано с более низкой частотой возникновения инсульта и деменции по сравнению с варфарином.

В настоящее время ряд исследований изучает первичный или вторичный результат действия различных методов лечения, включая антикоагулянтную терапию, на когнитивную функцию у пациентов с ФП. Среди них исследования CAF (Impact of Anticoagulation Therapy on the Cognitive Decline and Dementia in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation, Влияние антикоагулянтной терапии на снижение когнитивной функции и деменции у пациентов с неклапанной ФП) [73], GIRAF (Cognitive Impairment Related to Atrial Fibrillation Prevention Trial, Когнитивное снижение, связанное с профилактикой ФП) [74], EAST (Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial, Раннее лечение ФП для профилактики инсульта) [75], NASPAF-ICH (NOACs for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and Previous ICH, ПОАК для профилактики инсульта у пациентов с ФП и предшествующим внутричерепным кровоизлиянием при одновременном включении или невключении антикоагуляции) [76], OCEAN (Optimal Anticoagulation for Higher Risk Patients Post-Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Trial, Оптимальная антикоагуляция для паци-

ентов с посткатетерной абляцией с более высоким риском ФП) [77], BRAIN-AF (Blinded Randomized Trial of Anticoagulation to Prevent Ischemic Stroke and Neurocognitive Impairment in AF, Слепое рандомизированное исследование антикоагуляции для предотвращения ишемического инсульта и нейрокогнитивного нарушения при ФП) [78].

В частности, в проспективном открытом рандомизированном исследовании OCEAN проводится сравнение эффективности и безопасности ривароксабана 15 мг и ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–160 мг для профилактики церебральных эмболических осложнений у пациентов с высоким риском повторного возникновения ФП после успешной катетерной абляции при ФП. Планируемое число пациентов в исследовании – 1572 в возрасте от 18 до 85 лет; результаты ожидаются после 2021 г. Первичной конечной точкой (период наблюдения 3 года) является комбинированный показатель – инсульт, системная эмболия и скрытый эмболический инсульт, обнаруженный на МРТ. В качестве вторичной конечной точки будет оценено наличие снижения когнитивных функций (нейропсихологическое тестирование проводится исходно и через 3 года). BRAIN-AF – это проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, в котором сравнивается эффективность и безопасность 15 мг ривароксабана по сравнению с ацетилсалициловой кислотой в дозе 100 мг для профилактики инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА) и КН у пациентов с неклапанной ФП и низким риском развития инсульта. Планируемое число пациентов в исследовании – 6396 в возрасте от 30 лет до 61 года, без инсульта или ТИА в анамнезе, результаты ожидаются после 2021 г. Комбинированная первичная конечная точка (оценка каждые 6 мес в течение 78 мес) – инсульт, ТИА и снижение когнитивных функций. Вторичная конечная точка – ухудшение когнитивных функций и развитие новых КН.

Результаты перечисленных исследований помогут улучшить наше понимание взаимосвязи между ФП и когнитивными функциями и предоставят больше данных о возможностях профилактики КН при ФП. Следует отметить, что само ухудшение когнитивных функций может оказать негативное влияние на приверженность к терапии [9] и, таким образом, отрицательно повлиять на эффективность лечения и исход у пациентов с нарушениями ритма сердца.

Нет надежных данных, подтверждающих, что контроль ритма сердца с помощью лекарственных препаратов или «успешной» катетерной абляции может предотвратить КН у пациентов с персистирующей или пароксизмальной формами ФП [9]. Рецидивы срыва ритма могут быть бессимптомными, а прогностическое значе-

ние бессимптомных эпизодов в возникновении инсульта и КН изучено недостаточно [9].

На основании тщательного анализа медицинской литературы Комитет экспертов достиг согласованного мнения и представил практические рекомендации для профилактики нарушений когнитивных функций у пациентов с ФП [9]. Из наиболее важных положений следует упомянуть следующие:

- оценка когнитивных функций должна проводиться у пациентов с ФП, если имеется подозрение на наличие КН;
- для профилактики когнитивной дисфункции у пациентов с ФП и ФР развития инсульта должна применяться соответствующая антикоагулянтная терапия;
- рассмотреть возможность применения ПОАК вместо антагонистов витамина К для профилактики инсульта у пациентов с ФП, так как это может оказать благотворное влияние на профилактику КН;
- у пациентов с ФП, находящихся долгое время на терапии антагонистами витамина К, нахождение МНО в терапевтическом диапазоне может быть полезным для оптимальной профилактики деменции;
- общие меры по охране здоровья (отказ от курения, лечение артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета, апноэ во сне, надлежащий контроль над всеми ФР) могут снизить риск возникновения ФП или очередного пароксизма ФП и риск развития инсульта, что окажет благоприятное воздействие на состояние когнитивных функций.

Приоритетным направлением для снижения риска возникновения КН и деменции у пациентов с ФП является профилактика инсульта. Профилактическая терапия инсульта, особенно прием ПОАК, применяемая у пациентов в соответствии со стратификацией риска, предложенной в рекомендациях [9], может снизить риск развития деменции. Значительный риск развития инсульта в отсутствие приема ПОАК часто превышает риск кровотечения на фоне терапии ПОАК, даже у пожилых и ослабленных пациентов, а также у людей с КН [6].

Таким образом, антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП и ФР развития инсульта должна применяться для профилактики не только инсульта, но и КН и деменции.

В рекомендациях European Heart Rhythm Association [8] по использованию ПОАК при ФП, опубликованных в марте 2018 г., авторы отмечают по-прежнему недостаточное использование ПОАК для профилактики инсульта у пациентов старше 75 лет [8], несмотря на то что риск развития инсульта резко возрастает с возрастом [8]. Авторы обращают большое внимание на необходимость приема ПОАК для пациентов старше 75 лет, причем

предпочтительнее ПОАК, чем варфарин, так как они более безопасны [8], особенно у лиц данной возрастной группы. В частности, у пожилых пациентов риск развития внутричерепного кровоизлияния при приеме ПОАК был ниже, чем при применении варфарина [72]. При анализе различных представителей ПОАК отмечена взаимосвязь между возрастом пациентов и увеличением риска внутричерепного кровотечения с обеими дозами дабигатрана [8]. В то же время не выявлено статистически значимой взаимосвязи возраста и риска внутричерепного кровоизлияния при приеме ривароксабана, апиксабана, эдоксабана* [79–81].

В подгрупповом анализе исследования ROCKET AF [80] эффективность и безопасность ривароксабана и варфарина для профилактики инсульта и системной эмболии при ФП сравнили в зависимости от возраста пациентов (подгруппа больных в возрасте ≥ 75 лет и подгруппа пациентов моложе 75 лет). В исследовании ROCKET были включены 6 229 пациентов старческого возраста (≥ 75 лет, 44% от общей выборки), риск развития инсульта по шкале CHADS₂ составил ≥ 2 баллов. В целом в исследовании ROCKET AF пожилые пациенты имели более высокий риск развития инсульта, чем пожилые пациенты в исследованиях с другими ПОАК (в ROCKET AF средняя оценка по шкале CHADS₂ 3,7 балла). Таким образом, пожилые пациенты в исследовании ROCKET AF приближены к пожилым пациентам в реальной жизни по риску развития инсульта. Следует также подчеркнуть, что в исследовании ROCKET AF доля пожилых пациентов старше 75 лет была наибольшей по сравнению с исследованиями других ПОАК, и составила 44% (в исследовании дабигатрана [RE-LY] таких пациентов было 40%, в исследовании апиксабана [ARISTOTLE] – 31%), при этом 77% пациентов в исследовании ROCKET AF были старше 65 лет.

Согласно полученным результатам, в старшей возрастной группе частота развития инсульта/системной эмболии была сопоставимой между пациентами, принимающими ривароксабан и варфарин (2,29% в группе ривароксабана против 2,85% в группе варфарина на 100 человеко-лет; ОШ 0,80 при 95% ДИ от 0,63 до 1,02), как и в группе более молодых пациентов (2% в группе ривароксабана против 2,1% в группе варфарина на 100 человеко-лет; ОШ 0,95 при 95% ДИ от 0,76 до 1,19; $p=0,313$). Кроме того, сопоставима оказалась и частота кровотечений: в подгруппе пациентов ≥ 75 лет – 4,86% в группе ривароксабана против 4,4% в группе варфарина на 100 человеко-лет (ОШ 1,11 при 95% ДИ от 0,92 до 1,34), в подгруппе пациентов < 75 лет – 2,69% в группе ривароксабана против 2,79% в группе варфарина на 100 человеко-лет (ОШ 0,96 при 95% ДИ от 0,78 до

* – Препарат эдоксабан не зарегистрирован на территории РФ.

1,19; $p=0,336$). Частота развития геморрагического инсульта была одинаковой в обеих возрастных группах. Таким образом, данный подгрупповой анализ показал, что эффективность и безопасность ривароксабана по сравнению с варфарином не различались в разных возрастных группах, что позволяет рекомендовать ривароксабан пациентам с ФП пожилого и старческого возраста.

Важно отметить, что в группе пациентов старческого возраста одним из распространенных клинических синдромов является так называемая хрупкость, которая несет повышенный риск для здоровья, включая падения, инвалидность, госпитализацию и смерть [82]. Падения и риск развития субдуральных кровоизлияний часто рассматриваются врачами как противопоказание к приему ПОАК. В Европейских рекомендациях по лечению ФП [8] впервые представлены диагностические шкалы старческой «хрупкости» для выявления пациентов с высоким риском падений и мероприятия, направленные на снижение данного риска. В рекомендациях подчеркнуто, что собственно «хрупкость» не должна быть критерием исключения для назначения ПОАК, так как у пожилых пациентов имеется намного более высокий риск развития инсульта и, соответственно, польза от терапии ПОАК намного больше, поэтому при выявлении пациентов из группы высокого риска падений мероприятия должны сводиться к снижению этого риска, а не к отмене ПОАК [8].

Существует тенденция к использованию на практике сниженной дозы ПОАК по сравнению с таковой в клинических исследованиях [83–85]. Чаще пожилые пациенты и пациенты с высоким риском кровоизлияний получают необоснованно сниженную дозу ПОАК. Процент пожилых пациентов старше 80 лет, получающих сниженную дозу ПОАК в отсутствие показаний для снижения дозы из-за низкой скорости клубочковой фильтрации, в группе апиксабана составил 48%, дабигатрана – 25,7%, ривароксабана – 35,7%, а в группе с высоким риском кровоизлияний – 26, 17 и 21% соответственно [86]. Необоснованное снижение дозы ПОАК может приводить к увеличению риска развития инсульта при сопоставимой частоте кровоизлияний. Так, необоснованное снижение дозы апиксабана в клинической практике почти в 5 раз увеличивает риск развития инсульта, при этом риск больших кровоизлияний сопоставим с таковым при назначении полноценной дозы [86]. Однако анализ данных о 14 865 пациентах с ФП, начавших терапию апиксабаном, дабигатраном или ривароксабаном в период с октября 2010 г. по сентябрь 2015 г., показал, что ривароксабан сохраняет свой профиль безопасности и эффективности даже при назначении в необоснованно сниженной дозе [86].

В рекомендациях подчеркиваются преимущества приема лекарственных средств один раз в день у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [8]. Большинство

исследований, оценивающих приверженность к лечению для ПОАК, показывают, что режим дозирования один раз в день предпочтительнее [8], особенно для пациентов пожилого и старческого возраста в связи с наличием у них КН различной степени тяжести. Режим дозирования один раз в день среди ПОАК имеют два препарата – ривароксабан и эдоксабан*, однако последний не зарегистрирован в РФ. Преимущества ривароксабана в плане приверженности пациентов к лечению убедительно продемонстрированы в проспективном исследовании XANTUS [87]. Это первое международное проспективное исследование, дающее информацию о применении препарата ривароксабан (ксарелто) у широкой популяции пациентов с неклапанной ФП и различным риском развития тромбоэмболических осложнений (CHADS₂ от 0 до 6). Исследование XANTUS было проведено в целях оценки безопасности и эффективности ривароксабана для профилактики инсульта у 6784 пациентов с неклапанной ФП из 311 центров в Европе, включая Россию, Канаду и Израиль в повседневной клинической практике. Все решения о назначении и дозировке препарата принимались лечащим врачом. За пациентами наблюдали в течение 1 года или до 30 дней после досрочного прекращения лечения. Исследование XANTUS подтвердило высокие показатели постоянства терапии и удовлетворенности лечением ривароксабаном (ксарелто) [87]: 80% пациентов продолжали принимать препарат в течение года; более 75% пациентов были удовлетворены/очень удовлетворены лечением.

При анализе Дрезденского регистра ПОАК также выявлена большая приверженность пациентов ФП к ежедневному приему ривароксабана. Согласно полученным данным, через 2,5 года 78% пациентов по-прежнему принимали ривароксабан [88], что соответствует результатам ряда других исследований, выполненных в клинической практике, которые также продемонстрировали высокую приверженность к лечению ривароксабаном [87, 89–91].

Особенно резко риск возникновения КН и деменции возрастает при повторном инсульте [14]. Поэтому у больных с инсультом или ТИА в анамнезе очень важно выбрать наиболее эффективную стратегию профилактики повторного инсульта. В связи с этим заслуживают особого внимания данные подгруппового анализа исследования ROCKET AF, в котором изучались эффективность и безопасность ривароксабана по сравнению с варфарином в группе пациентов, перенесших инсульт или ТИА [92]. Среди пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, 7 468 (52%) перенесли инсульт ($n=4 907$; 65%) или ТИА ($n=2 561$; 34%). Пациенты, перенесшие инсульт или ТИА, имели в среднем 4 балла по шкале риска развития инсульта при ФП (CHADS₂), пациенты без инсульта и ТИА в анамнезе – 3 балла по CHADS₂. Результаты подгруппового анализа свидетельствуют,

что у больных, перенесших инсульт или ТИА, отмечается статистически значимо более высокая частота развития основных исходов (инсульт, системная эмболия), чем у больных, которые до включения в исследование не переносили инсульта или ТИА. Эффективность применения ривароксабана у больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ) или ТИА (2,79% в группе ривароксабана против 2,96% в группе варфарина; ОШ 0,94 при 95% ДИ от 0,77 до 1,16), не отличалась от эффективности у больных без ЦВЗ в анамнезе и всей популяции пациентов (1,44% в группе ривароксабана против 1,88% в группе варфарина; ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,58 до 1,01; $p=0,23$), включенных в исследование ROCKET AF. У больных, перенесших ИИ или ТИА, применение ривароксабана не уступало по эффективности использованию варфарина, при этом отмечалась тенденция к более высокой эффективности ривароксабана. Смертность от сосудистого и несосудистого заболевания у больных, перенесших ИИ или ТИА, имела тенденцию к снижению при использовании ривароксабана по сравнению с варфарином, что отмечалось и у больных без ЦВЗ в анамнезе и всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF. Частота смертельных кровотечений, а также внутричерепных кровотечений была меньше у больных, перенесших инсульт или ТИА, при использовании ривароксабана по сравнению с варфарином (13,31% против 13,87%; ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,87 до 1,07), что отмечено и у больных без ЦВЗ в анамнезе и всей популяции пациентов, включенных в исследование ROCKET AF (16,69% против 15,19%; ОР 1,10 при 95% ДИ от 0,99 до 1,21; $p=0,08$) [92]. Результаты подгруппового анализа исследования ROCKET AF доказывают, что у больных, перенесших инсульт или ТИА, использование ривароксабана не уступает по эффективности и безопасности варфарину, и это способствует широкому использованию ривароксабана для профилактики повторного инсульта. При этом в отличие от варфарина терапия ривароксабаном не требует регулярного контроля МНО и титрования дозы препарата, что делает его применение значительно более удобным как для пациента, так и для врача.

Information about the author:

A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Ostroumova Olga D. – MD, professor.

E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129 (8):837–847. <https://dx.DOI.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.00511>
2. Colilla S., Crow A., Petkun W. et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U. S. adult population. *American Journal of Cardiology* 2013;112 (8):1142–1147. <https://dx.DOI.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.063>

Самое важное в контексте обсуждения темы профилактики повторного инсульта – именно в исследовании ROCKET AF с ривароксабаном было включено самое большое количество пациентов, перенесших инсульт или ТИА [92–96]. Для пациентов, перенесших инсульт, особенно важна возможность принимать препарат один раз в день. Известно, что у 46% из них имеются КН, в том числе нарушения памяти, что увеличивает вероятность пропуска приема препарата [97, 98]. Кроме того, приверженность к лечению у пациентов с инсультом в анамнезе снижается и за счет постинсультной депрессии; она выявляется примерно у 35% из них [97,98]. Клинико-фармакологические исследования I–II фазы также показали, что ривароксабан ингибирует синтез тромбина (и таким образом предупреждает активацию свертывания крови) на протяжении 24 ч после приема [99], эти данные и явились основанием для выбора режима приема по 1 таблетке один раз в день.

Полученные данные позволяют рассмотреть ривароксабан как потенциально возможный препарат в первичной и вторичной профилактике постинсультных КН и постинсультной деменции в отсутствие противопоказаний. Среди его особенностей, важных с практической точки зрения, – прием один раз в сутки, положительный опыт применения у пациентов ≥ 75 лет, а также преимущества по безопасности, включая более низкий риск смертельных и внутричерепных кровотечений.

Таким образом, в настоящее время известно много механизмов влияния ФП на развитие КН и деменции, поэтому для профилактики данных состояний у пациентов с ФП предлагается определенный алгоритм диагностических и лечебных мероприятий. Представленный алгоритм включает выявление первичного статуса КН, меры по охране здоровья, а также рациональную и безопасную антикоагулянтную терапию у пациентов с высоким риском развития инсульта, особенно в группе пожилых пациентов и пациентов, перенесших инсульт или ТИА. Правильный подход в выполнении данного алгоритма может улучшить качество жизни пациента и его ближайших родственников, способствовать лечению сопутствующих заболеваний и проведению реабилитационных мероприятий.

3. Bjorck S., Palaszewski B., Friberg L., Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke* 2013;44 (11):3103–3108. <https://dx.DOI.org/10.1161/STROKEAHA.113.002329>
4. Haim M., Hoshen M., Reges O. et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *Journal of the American Heart Association* 2015;4 (1):e001486. <https://dx.DOI.org/10.1161/JAHA.114.001486>
5. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22 (8):983–988.
6. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russian Journal of Cardiology* 2017;7:7–86. Russian <http://dx.DOI.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86> (Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал* 2017;7:7–86.)
7. Trubin V., Nikolaeva N., Paleeva M., Gavidfattova S. The elderly population of Russia: problems and prospects. *Social Bulletin* 2016;5:3–45. Russian (Трубин В., Николаева Н., Палеева М., Гавдифаттова С. Пожилое население России: проблемы и перспективы. *Социальный бюллетень* 2016;5:3–45.)
8. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace* 2018;19:1–12. <https://DOI.org/10.1093/europace/euy054>
9. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: What is the best practice? *Journal of Arrhythmia* 2018;34 (2):99–123. <https://DOI.org/10.1002/joa3.12050>
10. Diagnostic and statistical manual of mental diseases (DSM-V). 5th ed. London: American Psychiatric Association; 2013. 970 p.
11. Jelic V., Kivipelto M., Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2006;77 (4):429–438. <https://DOI.org/10.1136/jnnp.2005.072926>
12. Zakharov V.V. Cognitive Impairment no Dementia: Classification, Major Causes, and Treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i psichiatriya* 2016;1:22–30. Russian (Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия* 2016;1:22–30.)
13. Jessen F., Amariglio R.E., van Boxtel M. et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* 2014;10 (6):844–852. <https://DOI.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
14. Yahno N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B. et al. Dementia: guidelines for doctors. Moscow: MED press-inform; 2011. 272 p. Russian (Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., и др. Деменции: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 272 с.)
15. Damulin I.V. Cognitive disorder. Some issues of clinical picture, diagnosis, therapy. Moscow; 2012. 19 p. Russian (Дамулин И.В. Когнитивные расстройства. Некоторые вопросы клиники, диагностики, лечения. М.; 2012. 19 с.)
16. Prince M., Bryce R., Albanese E. et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's and Dementia* 2013;9 (1):63–75. <https://DOI.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007>
17. Madureira S., Guerreiro M., Ferro J.M. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *European Journal of Neurology* 2001;8 (6):621–627.
18. Pasquier F., Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *Journal of Neurology* 1997;244 (3):135–142.
19. Xu A., Lin Y., Genq J.L. et al. The prevalence and risk factors for cognitive impairment following ischemic stroke. *Zhanguhua Nei Za Zhi* 2008;47 (12):981–984.
20. Pendlebury S.T., Rothwell P.M. Prevalence, incidence and factors associated with prestroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology* 2009;8 (11):1006–1018. [https://DOI.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70236-4](https://DOI.org/10.1016/S1474-4422(09)70236-4)
21. Lin H.J., Wolf P.A., Beiser A.S. et al. Incidence of dementia after stroke: the Framingham study. *Neurology* 1997;48 (3, suppl. 2):A283.
22. Klimov L.V., Parfenov V.A. Cognitive impairment in the acute period of ischemic stroke. *Nevrologicheskii Zhurnal* 2006;11 (suppl. 1):53–56. Russian (Климов Л.В., Парфенов В.А. Когнитивные нарушения в остром периоде ишемического инсульта. *Неврологический журнал* 2006;11 (прил. 1):53–56.)
23. Levin O.S., Usoltseva N.I. Risk factors and dynamics of cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke. *Klinicheskaya Nevrologiya* 2007;2:3–5. Russian (Левин О.С., Усольцева Н.И. Факторы риска и динамика когнитивных нарушений в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Клиническая неврология* 2007;2:3–5.)
24. Levin O.S., Usoltseva N.I., Dudarova M.A. Cognitive disorders in the early rehabilitative period of ischemic stroke. *Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal* 2009;4:20–25. Russian (Левин О.С., Усольцева Н.И., Дударова М.А. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Российский медицинский журнал* 2009;4:20–25.)
25. Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Stroke and cognitive disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics* 2011;2:8–16. Russian (Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2011;2:8–16.)
26. Kwok C.S., Loke Y.K., Hale R. et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011;76 (10):914–922. <https://DOI.org/10.1212/WNL.0b013e31820f2e38>
27. Kalantarian S., Stern T.A., Mansour M., Ruskin J.N. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2013;158 (5Pt1):338–346. <https://DOI.org/10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007>
28. Santangeli P., Di Biase L., Bai R. et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm* 2012;9 (11):1761–1768. <https://DOI.org/10.1016/j.hrthm.2012.07.026>
29. Chen L.Y., Agarwal S.K., Norby F.L. et al. Persistent but not paroxysmal atrial fibrillation is independently associated with lower cognitive function: ARIC Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2016;67 (11):1379–1380. <https://DOI.org/10.1016/j.jacc.2015.11.064>
30. Gaita F., Corsinovi L., Anselmino M. et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62 (21):1990–1997. <https://DOI.org/10.1016/j.jacc.2013.05.074>
31. Satizabal C.L., Beiser A.S., Chouraki V., Chene G., Dufouil C., Seshadri S. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. *The New England Journal of Medicine* 2016;374 (6):523–532. <https://DOI.org/10.1056/NEJMoa1504327>
32. Kalantarian S., Ruskin J.N. Atrial fibrillation and cognitive decline: phenomenon or epiphenomenon? *Cardiology Clinics* 2016;34 (2):279–285. <https://DOI.org/10.1016/j.ccl.2015.12.011>
33. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131 (4):e29–e32. <https://DOI.org/10.1161/CIR.000000000000152>
34. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American

- Stroke Association. *Stroke* 2011;42 (9):2672–2713. <https://DOI.org/10.1161/STR.0b013e3182299496>
35. Graves K. G., May H. T., Jacobs V. et al. Atrial fibrillation incrementally increases dementia risk across all CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc strata in patients receiving long-term warfarin. *American Heart Journal* 2017;188:93–98. <https://DOI.org/10.1016/j.ahj.2017.02.026>
 36. January C. T., Wann L. S., Alpert J. S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130 (23):2071–2104. <https://DOI.org/10.1161/CIR.0000000000000040>
 37. Ott A., Breteler M.M., de Bruyne M. C. et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. *The Rotterdam Study. Stroke* 1997;28 (2):316–321.
 38. Kilander L., Andren B., Nyman H. et al. Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross-sectional study in elderly men. *Stroke* 1998;29 (9):1816–1820.
 39. Thacker E. L., McKnight B., Psaty B.M. et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Neurology* 2013;81 (2):119–125. <https://DOI.org/10.1212/WNL.0b013e31829a33d1>
 40. Bunch T.J., Weiss J.P., Crandall B.G. et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010;7 (4):433–437. <https://DOI.org/10.1016/j.hrthm.2009.12.004>
 41. de Bruijn R.F., Heeringa J., Wolters F.J. et al. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. *JAMA Neurol* 2015;72 (11):1288–1294. <https://DOI.org/10.1001/jamaneurol.2015.2161>
 42. Coma M., Gonzalez-Moneo M.J., Enjuanes C. et al. Effect of permanent atrial fibrillation on cognitive function in patients with chronic heart failure. *The American Journal of Cardiology* 2016;117 (2):233–239. <https://DOI.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.038>
 43. Proietti M., Recchia A., Riva E. et al. Relationship between atrial fibrillation and cognitive decline in individuals aged 80 and older. *European Journal of Internal Medicine* 2017;46:6–10. <https://DOI.org/10.1016/j.ejim.2017.08.010>
 44. Vermeer S. E., Den Heijer T., Koudstaal P.J. et al. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34 (2):392–396.
 45. Kalantarian S., Ay H., Gollub R. L. et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2014;161 (9):650–658. <https://DOI.org/10.7326/M14-0538>
 46. Vermeer S. E., Prins N. D., den Heijer T. et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348 (13):1215–1222. <https://DOI.org/10.1056/NEJMoa022066>
 47. Choudhury N.A., DeBaun M. R., Rodeghier M. et al. Silent cerebral infarct definitions and full-scale IQ loss in children with sickle cell anemia. *Neurology* 2018;90 (3):e239–e246. <https://DOI.org/10.1212/WNL.0000000000004832>
 48. Konno S., Meyer J.S., Terayama Y. et al. Classification, diagnosis and treatment of vascular dementia. *Drugs and Aging* 1997;11 (5):361–373.
 49. Chen L. Y., Lopez F.L., Gottesman R. F. et al. Atrial fibrillation and cognitive decline—the role of subclinical cerebral infarcts: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 2014;45 (9):2568–2574. <https://DOI.org/10.1161/STROKEAHA.114.005243>
 50. Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L. et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016;18 (10):1455–1490. <https://DOI.org/10.1093/europace/euw161>
 51. Poggesi A., Inzitari D., Pantoni L. Atrial fibrillation and cognition: epidemiological data and possible mechanisms. *Stroke* 2015;46 (11):3316–3321. <https://DOI.org/10.1161/STROKEAHA.115.008225>
 52. Stefansdottir H., Arnar D. O., Aspelund T. et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke* 2013;44 (4):1020–1025. <https://DOI.org/10.1161/STROKEAHA.12.679381>
 53. Gardarsdottir M., Sigurdsson S., Aspelund T. et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace* 2017;10:1–7. <https://DOI.org/10.1093/europace/eux220>
 54. Mielke M. M., Rosenberg P. B., Tschanz J. et al. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69 (19):1850–1858. <https://DOI.org/10.1212/01.wnl.0000279520.59792.fe>
 55. Rocken C., Peters B., Juenemann G. et al. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;106 (16):2091–2097.
 56. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurology* 2013;12 (5):483–497. [https://DOI.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70060-7](https://DOI.org/10.1016/S1474-4422(13)70060-7)
 57. Poggesi A., Pasi M., Pescini F. et al. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2016;36 (1):72–94. <https://DOI.org/10.1038/jcbfm.2015.116>
 58. Brodaty H., Pond D., Kemp N.M. et al. The GPCOG: a new screening test for dementia designed for general practice. *Journal of American Geriatrics Society* 2002;50 (3):530–534.
 59. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P. R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975;12 (3):189–198.
 60. Nasreddine Z. S., Phillips N.A., Bédirian V.A. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of American Geriatrics Society* 2005;53 (4):695–699. <https://DOI.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
 61. Jorm A. F., Jacomb P.A. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychological Medicine* 1989;19 (4):1015–1022.
 62. Friberg L., Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2018;39 (6):453–460. <https://DOI.org/10.1093/eurheartj/ehx579>
 63. Woller S. C., Stevens S., May H. T. et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm* 2014;11 (12):2206–2213. <https://DOI.org/10.1016/j.hrthm.2014.08.013>
 64. Fratiglioni L., Paillard-Borg S., Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurology* 2004;3 (6):343–353. [https://DOI.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00767-7](https://DOI.org/10.1016/S1474-4422(04)00767-7)
 65. Bunch T.J., May H. T., Bair T.L. et al. Dementia rates increase with delays in initiation of anticoagulation treatment for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017;14: S73.
 66. Ferland G., Feart C., Presse N. et al. Vitamin K Antagonists and Cognitive Function in Older Adults: The Three-City Cohort Study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2016;71 (10):1356–62. <https://DOI.org/10.1093/gerona/glv208>
 67. Nevado-Holgado A.J., Kim C.H., Winchester L. et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open* 2016;6 (11):e012177. <https://DOI.org/10.1136/bmjopen-2016-012177>
 68. Kirchhof P., Haessler K.G., Blank B. et al. Apixaban in patients at risk of stroke undergoing atrial fibrillation ablation. *European Heart Journal* 2018; Mar 20:1–14. <https://DOI.org/10.1093/eurheartj/ehy176>. [Epub ahead of print]
 69. Bellmann B., Fiebach J.B., Guttman S. et al. Incidence of MRI-detected brain lesions and neurocognitive function after electrical cardioversion in anticoagulated patients with persistent atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology* 2017;243:239–243. <https://DOI.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.102>

70. Saito T., Kawamura Y., Sato N. et al. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants do not increase cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24 (6):1373–1377. <https://DOI.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.02.018>
71. Ruff C. T., Giugliano R. P., Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* (London, England) 2014;383 (9921):955–962. [https://DOI.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://DOI.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
72. Jacobs V., May H. T., Bair T. L. et al. Long-term population-based cerebral ischemic event and cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;118 (2):210–214. <https://DOI.org/10.1016/j.amjcard.2016.04.039>
73. Impact of Anticoagulation Therapy on the Cognitive Decline and Dementia in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation (CAF) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03061006> (10 Feb 2018).
74. Cognitive Impairment Related to Atrial Fibrillation Prevention Trial (GIRAF) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01994265> (10 Feb 2018).
75. Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial (EAST) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01288352> (10 Feb 2018).
76. NOACs for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and Previous ICH (NASPAF-ICH) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02998905> (10 Feb 2018).
77. Optimal Anticoagulation for Higher Risk Patients Post-Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Trial (OCEAN) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02168829> (10 Feb 2018).
78. Blinded Randomized Trial of Anticoagulation to Prevent Ischemic Stroke and Neurocognitive Impairment in AF (BRAIN-AF) [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02387229> (10 Feb 2018).
79. Kato E. T., Giugliano R. P., Ruff C. T. et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Journal of the American Heart Association* 2016;5 (5):e003432. <https://DOI.org/10.1161/JAHA.116.003432>
80. Halperin J. L., Hankey G. J., Wojdyla D. M. et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130 (2):138–146. <https://DOI.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008>
81. Halvorsen S., Atar D., Yang H. et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2014;35 (28):1864–1872. <https://DOI.org/10.1093/eurheartj/ehu046>
82. Xue Q. L. The Frailty Syndrome: Definition and Natural History. *Clinics in Geriatric Medicine* 2011;27 (1):1–15. <https://DOI.org/10.1016/j.cger.2010.08.009>
83. MIDAS [Internet]. Available from: <https://www.iqvia.com> (10 Feb 2018).
84. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2009;361 (12):1139–1151. <https://DOI.org/10.1056/NEJMoa0905561>
85. Fox K. A., Piccini J. P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *European Heart Journal* 2011;32 (19):2387–2394. <https://DOI.org/10.1093/eurheartj/ehr342>
86. Yao X., Shah N. D., Sangaralingham L. R. et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;69 (23):2779–2790. <https://DOI.org/10.1016/j.jacc.2017.03.600>
87. Camm A. J., Amarencio P., Haas S. et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2016;37 (14):1145–1153. <https://DOI.org/10.1093/eurheartj/ehv466>
88. Hecker J., Marten S., Keller L. et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thrombosis and Haemostasis* 2016;115 (5):939–949. <https://DOI.org/10.1160/TH15-10-0840>
89. Laliberté F., Cloutier M., Nelson W. W. et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients. *Current Medical Research and Opinion* 2014;30 (7):1317–1325. <https://DOI.org/10.1185/03007995.2014.907140>
90. Nelson W. W., Song X., Coleman C. I. et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Current Medical Research Opinion* 2014;30 (12):2461–2469. <https://DOI.org/10.1185/03007995.2014.933577>
91. Nelson W. W., Song X., Thomson E. et al. Medication Persistence and Discontinuation of Rivaroxaban and Dabigatran Etxilate among Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Current Medical Research Opinion* 2015;31 (10):1831–1840. <https://DOI.org/10.1185/03007995.2015.1074064>
92. Hankey G. J., Patel M. R., Stevens S. R. et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet. Neurology* 2012;11 (4):315–322. [https://DOI.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70042-X](https://DOI.org/10.1016/S1474-4422(12)70042-X)
93. Connolly S. J., Ezekowitz M. D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2009;361 (12):1139–1151. <https://DOI.org/10.1056/NEJMoa0905561>
94. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2011;365 (11):981–992. <https://DOI.org/10.1056/NEJMoa1107039>
95. Patel M. R., Mahaffey K. W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2011;365 (10):883–991. <https://DOI.org/10.1056/NEJMoa1009638>
96. Parfyonov V. A., Verbitskaya S. V. Secondary ischemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation: results of the ROCKET AF study. *Meditsinskiy Sovet* 2014;5:6–11. Russian (Парфенов В. А., Вербицкая С. В. Вторичная профилактика ишемического инсульта при фибрилляции предсердий. Результаты исследования ROCKET AF. Медицинский совет 2014;5:6–11.)
97. Kelly-Hayes M., Beiser A., Kase C. S. et al. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *Journal Stroke Cerebrovascular Diseases* 2003;12 (3):119–126. [https://DOI.org/10.1016/S1052-3057\(03\)00042-9](https://DOI.org/10.1016/S1052-3057(03)00042-9)
98. Graff J., von Hentig N., Misselwitz F. et al. Effects of the oral, direct factor xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. *Journal of Clinical Pharmacology* 2007;47 (11):1398–1407. <https://DOI.org/10.1177/0091270007302952>
99. Stroke & Cognition [Internet]. Available from: <http://www.phri.ca/research/stroke-cognition/navigate-esus/> (10 Feb 2018).

Поступила 18.05.18 (Received 18.05.18)