

Ковалева А. Я.¹, Лукинов В. Л.², Лифшиц Г. И.¹

¹ ФГБНУ «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, Новосибирск, Россия

² Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН, Новосибирск, Россия

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ: ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗИ, МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

В статье обсуждаются вопросы развития когнитивного дефицита у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), приводятся данные о механизмах развития когнитивных нарушений на фоне ФП. Обсуждается вопрос о возможном снижении риска когнитивных нарушений на фоне антикоагулянтной терапии с целью профилактики инсульта при ФП и о том, что разные антикоагулянты обладают различными свойствами, которые могут иметь значение для пациентов. Так, пациенты с когнитивными нарушениями чаще забывают принимать препарат, что может повлечь за собой серьезные, возможно, смертельные последствия. В связи с этим удобство приема препарата может иметь ключевое значение. Препарат ривароксабан, имеющий однократный режим дозирования и календарную упаковку, может позволить пациенту лучше соблюдать рекомендации врача. Таким образом, ривароксабан может помочь соблюдению высокой приверженности к лечению, которая служит главным условием обеспечения комплексной защиты пожилого пациента с ФП, в которой он нуждается, включая также: защиту от инсульта при высоких показателях безопасности, снижение риска развития коронарных осложнений и ухудшения функции почек.

Ключевые слова Фибрилляция предсердий; когнитивные нарушения; деменция; антикоагулянтная терапия; прямые пероральные антикоагулянты; приверженность

Для цитирования Kovaleva A.Ya., Lukinov V.L., Lifshits G.I. Atrial fibrillation and cognitive impairment: features of the relationship, developmental and prevention mechanisms. *Kardiologiya*. 2022;62(1):80–88. [Russian: Ковалева А.Я., Лукинов В.Л., Лифшиц Г.И. Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: особенности взаимосвязи, механизмов развития и профилактики. *Кардиология*. 2022;62(1):80–88]

Автор для переписки Ковалева Анна Ярославовна. E-mail: a.kovaleva@inbox.ru

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частая устойчивая форма нарушений ритма сердца. В настоящее время распространенность ФП у взрослых составляет от 2 до 4%, и ожидается, что она увеличится в 2–3 раза в связи с увеличением продолжительности жизни населения [1]. Риск развития ФП на протяжении жизни зависит от возраста, генетических и клинических факторов. Таким образом, наблюдаемое влияние клинических факторов риска и множественная коморбидность ФП предполагают, что раннее вмешательство и изменяемый контроль факторов риска могут снизить частоту возникновения ФП [1].

Достижения медицины в последние десятилетия и общее улучшение качества жизни привели к увеличению средней продолжительности жизни, а соответственно, к увеличению числа пожилых людей, в том числе страдающих когнитивными нарушениями и деменцией [2]. Когнитивные нарушения в начальных стадиях могут оказывать минимальное воздействие на функционирование человека, но в далеко зашедших стадиях (деменция) препятствуют выполнению бытовой и профессиональной деятельности, вплоть до полного социального неблагополучия. В недавно опубликованном отчете говорится, что во всем мире около 50 млн человек живут с деменцией, и к 2050 г. это число увеличится до 152 млн, особенно

в странах с низким и средним уровнем дохода, где проживает около 2/3 людей с деменцией [2].

Широко обсуждаемыми факторами риска развития деменции являются уровень образования, артериальная гипертензия, ожирение, потеря слуха, травматические повреждения головного мозга, злоупотребление алкоголем, курение, депрессия, гиподинамия, социальная изоляция, сахарный диабет и загрязнение воздуха [2]. Однако помимо указанных существуют и другие факторы риска развития когнитивных нарушений и деменции. Так, в последние годы все больше поступает информации о том, что ФП является независимым фактором риска развития когнитивного дефицита и деменции.

Связь ФП с развитием когнитивных нарушений изучалась в многочисленных когортных и одномоментных исследованиях, в большинстве из которых показана положительная ассоциация ФП с развитием когнитивного дефицита [3]. В недавно опубликованном крупном мета-анализе A. Saglietto и соавт. [4] приводятся данные о риске развития деменции у пациентов с ФП с поправкой на наличие инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе. В мета-анализ вошло пять проспективных наблюдательных исследований, объединивших в общей сложности 61008 пациентов с медианой наблюдения 12,5 года. По полученным данным, ФП ассоциировалась с повышенным риском раз-

вития деменции (отношение шансов – ОШ 1,3; 95% доверительный интервал – ДИ 1,2–1,4) у пациентов как с исходным наличием ФП, так и с ФП, возникшей за время наблюдения. В других мета-анализах также получены данные, подтверждающие прогностическую значимость ФП в отношении развития когнитивных нарушений [5].

Роль гипоперфузии головного мозга и микроэмболий головного мозга в развитии когнитивных нарушений у пациентов с ФП

Хорошо известно, что ишемический инсульт, ассоциированный с ФП, является фактором риска и предиктором снижения когнитивных функций. По данным эпидемиологических исследований, у пациентов с ФП риск развития ишемического инсульта в 5 раз больше, чем у пациентов без ФП [6]. Однако последние исследования показали, что ФП может быть предиктором когнитивных нарушений и деменции даже без острых нарушений мозгового кровообращения [7, 8]. Гипоперфузия головного мозга, микрокровоизлияния, гиперинтенсивность белого вещества, нейровоспаление и генетические факторы рассматриваются как потенциальные механизмы, участвующие в патогенезе когнитивных нарушений, связанных с ФП [9]. Бессимптомный или субклинический инфаркт головного мозга часто встречается у пациентов с ФП и считается одной из возможных причин когнитивных нарушений. Так, по результатам обследования группы из 103 неврологически интактных пациентов (74% мужчин, средний возраст 63 года) с неклапанной ФП показано, что при магнитно-резонансной томографии головного мозга у 31 (30%) пациента были выявлены признаки скрытого инфаркта мозга [10]. При этом 61% поражений были множественными и небольшими (диаметром <15 мм; 84%). По результатам многофакторного анализа, наличие патологии левого предсердия повышало риск наличия бессимптомного инфаркта головного мозга в 4 раза, а обнаружение бляшек в дуге аорты – почти в 5 раз. Кроме того, независимыми предикторами бессимптомных инфарктов головного мозга были возраст и балльная оценка по шкале CHADS₂ [10].

Вторым важным механизмом повреждения головного мозга при ФП является гипоперфузия, которую можно связать с изменением ударного объема сердца вследствие неодинаковой длительности диастолы желудочков у пациентов с ФП и, как следствие, разного объема крови, поступающей в полости желудочков во время их диастолы. Неритмичное сокращение сердца с наличием пауз приводит к гемодинамически неэффективной насосной функции и снижению ударного объема сердца, что способствует гипоперфузии и ишемии вещества головного мозга и развитию когнитивных нарушений [9]. Высокая (>90 уд/мин) или низкая (<50 уд/мин) частота сокращений сердца (ЧСС) при наличии ФП служат предпосылка-

ми развития деменции (ОШ 7,7; 95% ДИ 1,1–14,2), тогда как у пациентов с синусовым ритмом такие показатели ЧСС статистически значимого влияния на риск развития деменции не оказывают (ОШ 1,9; 95% ДИ 0,8–4,5) [11].

Роль факторов воспаления и протромботического состояния в развитии когнитивного дефицита у пациентов с ФП

Имеются данные, что ФП связана с активацией воспалительных механизмов, и это проявляется увеличением уровня ряда маркеров воспаления – С-реактивного белка, альфа-фактора некроза опухоли (альфа-ФНО), интерлейкинов-2, -6 и -8, связанных с протромботическим состоянием, вызванным ФП. Исследования на животных показали потенциальную роль пути передачи сигналов сфингозин-1-фосфата в развитии церебральной вазоконстрикции и деменции. Факторы, модулирующие активность сфингозинкиназы-1, которая фосфорилирует сфингозин до сфингозин-1-фосфата, могут способствовать критической гипоперфузии мозга [12]. Нарушение гемостатической функции крови, склонность к гиперкоагуляции, избыточное образование тромбина и фибрина также обуславливают предрасположенность к протромботическому состоянию у пациентов с ФП. В наблюдательном исследовании с участием 218 пациентов с ФП изучалась гипотеза, что у пациентов с ФП и развившейся деменцией в большей степени нарушается работа системы гемостаза, и длительная антикоагулянтная терапия защищает от этого осложнения [13]. Через 3 года наблюдения у 49 (22%) пациентов была диагностирована деменция. Маркеры коагуляции: D-димер (p=0,008), протромбиновый фрагмент 1+2 (p=0,006) и уровень комплекса тромбин-антитромбин (p=0,003) у пациентов с ФП и деменцией были выше, чем у пациентов без деменции. В многофакторном анализе наблюдалась тенденция к тому, что использование варфарина было независимо связано с более низкой распространенностью деменции (ОШ 0,5; p=0,08).

Современный подход к лечению пациентов с ФП

В течение последнего десятилетия произошло изменение парадигмы лечения пациентов с ФП от концепции «Антикоагулируй и забудь» (Anticoagulate and forget) до концепции «Комплексной защиты пациента с ФП» (Comprehensive AF care) [14]. В ранних исследованиях контроля синусового ритма у пациентов с ФП уже было показано, что агрессивный контроль одного или нескольких факторов риска сопровождался лучшей частотой поддержания синусового ритма и признаками обратного ремоделирования миокарда [15–18]. Соответственно, эти данные явились основой для нового на тот момент времени подхода к лечению пациентов с ФП, получившего название Atrial fibrillation Better Care (АВС, Лучшая забота о пациентах с ФП) [19]. Этот подход подразумевает проведе-

ние трехкомпонентного вмешательства, направленного на улучшение прогноза и качества жизни пациентов с ФП: антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта (А), контроля симптомов с помощью обсужденного с пациентом решения о проведении контроля ритма либо частоты сокращений сердца (В), контроля сердечно-сосудистых факторов риска и коморбидных заболеваний (С). Мотивом для внедрения комплексного подхода к лечению пациентов с ФП является то, что собственно ФП – это не просто изолированное нарушение ритма сердца с повышенным риском развития инсульта, но гораздо более сложное «гиперкоагуляционное состояние», ассоциированное с наличием множества коморбидных заболеваний [20]. Пациент с ФП может столкнуться с целым рядом проблем, каждая из которых требует особого внимания: высокий риск развития инсульта, повышенный риск кровотечений, угроза развития коронарных осложнений и снижения функции почек, но самое важное, у него может развиться когнитивный дефицит, который может приводить к низкой приверженности к лечению, что влечет невозможность нивелирования рисков, которым подвержен каждый пациент с ФП.

Эффективность комплексного подхода ABC в лечении пациентов с ФП в отношении риска развития неблагоприятных клинических исходов первоначально продемонстрирована в нескольких ретроспективных анализах данных отдельных исследований [21–23]. Одним из первых таких исследований явилось исследование AFFIRM, в котором было показано, что подход ABC к лечению пациентов с ФП сопровождался лучшими исходами в течение медианы длительности наблюдения 3,7 года [21]. У пациентов в группе достигнутого комплексного подхода к лечению отмечалось снижение риска смерти от всех причин на 65%, потребности в госпитализациях на 35% и совокупной частоты развития инсульта, больших кровотечений и сердечно-сосудистой смерти на 65%. В более позднем анализе данных исследования AFFIRM продемонстрирована эффективность комплексного подхода к лечению даже в наиболее «тяжелых» подгруппах пациентов с ФП, к которым были отнесены полиморбидные пациенты, пациенты, получающие большое количество лекарственных препаратов, и госпитализированные пациенты. Приверженность к подходу ABC в лечении ФП обеспечила даже в этих клинически сложных группах пациентов снижение риска смерти от всех причин и госпитализаций по любой причине на 32–41%. Более того, было показано, что с увеличением количества контролируемых критериев подхода ABC возрастала эффективность комплексного подхода к лечению [24].

Результаты проведенных к настоящему времени исследований, оценивавших подход ABC к лечению пациентов с ФП, суммированы в недавнем мета-анализе. Показано, что приверженность к комплексному лечению пациентов с ФП составила 21%, а применение подхода

ABC приводило к снижению риска смерти от всех причин на 58%, сердечно-сосудистой смертности на 63%, инсульта на 45%, больших кровотечений на 31% [25]. Таким образом, подход ABC к лечению пациентов с ФП к настоящему времени включен в несколько рекомендаций по лечению пациентов с ФП, в том числе в рекомендации Европейского общества кардиологов от 2020 г. [26]. Антикоагулянтная терапия ривароксабаном может позволить решить ряд проблем пожилого пациента с ФП, полностью реализуя концепцию комплексной защиты, включающей: профилактику тромбоэмболических событий при высоких показателях безопасности, которая может сопровождаться снижением риска кардиоваскулярных событий и защитой функции почек, возможными за счет высокой приверженности терапии [27–36].

Можно ли снизить риск развития деменции у пациентов с ФП?

Профилактика деменции требует активных действий как системы здравоохранения, так и пациента. Несколько механизмов могут быть использованы в попытке предотвратить или замедлить прогрессирование деменции у пациентов с ФП. Среди них – профилактика ишемического инсульта и поддержание синусового ритма/контроль ЧСС являются наиболее эффективными стратегиями.

Такие механизмы, как микрокровоизлияния в головной мозг, уменьшение объема мозга и его гипоперфузия являются схожими патофизиологическими факторами риска развития деменции, повлиять на которые может стратегия контроля ритма сердца. Во-первых, поскольку при ФП из-за потери вклада систолы предсердий в наполнение желудочков снижаются сердечный выброс и церебральный кровоток, восстановление синусового ритма может улучшить перфузию мозга, что приведет к лучшему когнитивному результату. Во-вторых, гипоперфузия головного мозга может быть связана с изменением ударного объема при ФП от удара к удару [37]. В наблюдательном проспективном исследовании оценивалось влияние эффективной абляции при ФП на риск развития когнитивных нарушений и деменции [38]. В исследование были включены 37908 пациентов, которые были разделены на 3 группы: перенесшие абляцию по поводу ФП (n=4212); контрольная группа того же возраста и пола с ФП без абляции (n=16848); контрольная группа того же возраста и пола без ФП (n=16848). В течение трехлетнего периода наблюдения у пациентов с ФП, подвергшихся абляции, было значительно ниже число диагностированных случаев сосудистой деменции (0,2%) по сравнению с пациентами с ФП, которым абляция не проводилась (0,9%), и пациентами без ФП (0,5%). У пациентов, подвергшихся катетерной абляции по поводу ФП, долгосрочный прогноз смерти, инсульта и деменции был аналогич-

чен таковому у пациентов без ФП. Другие типы деменции встречались реже у пациентов с абляцией по поводу ФП по сравнению с пациентами с ФП, которым абляция не проводилась (0,4 и 1,6%, соответственно); у пациентов без ФП этот показатель составил 0,7%.

Таким образом, с патофизиологической точки зрения восстановление и поддержание синусового ритма могут представлять собой интерес в отношении предотвращения развития когнитивных нарушений и деменции, однако этот аспект еще требует более убедительных доказательств.

Может ли применение антикоагулянтной терапии влиять на риск развития когнитивных нарушений у пациентов с ФП?

Связь между применением антикоагулянтной терапии (АКТ) и снижением риска развития когнитивных нарушений показана в большом количестве исследований, проведенных в последние годы. В ретроспективном исследовании пациентов с ФП и без деменции показано, что пациенты, получавшие лечение прямыми пероральными антикоагулянтами (ПОАК), имели на 29% более низкий риск развития деменции по сравнению с пациентами без лечения ПОАК [39]. Интересные результаты были получены в недавнем крупном популяционном исследовании. В нем показано, что в течение 26 мес наблюдения у 347 (2,3%) из 15276 пациентов с ФП и у 1085 (1,4%) из 76096 пациентов без ФП впервые диагностирована деменция (ОШ 1,3; 95% ДИ 1,2–1,5) [40]. При исключении из анализа пациентов с нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе до начала периода наблюдения и цензурировании пациентов с развившимися нарушениями мозгового кровообращения результаты исследования остались прежними: скорректированное ОШ развития деменции составило 1,3 для пациентов с ФП, не получавших антикоагулянты, в сравнении с получавшими АКТ.

В недавнем ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Великобритании, с участием 84521 пациента с ФП, показано, что в течение 5,9 года наблюдения деменция/когнитивные нарушения развились у 5295 пациентов. При анализе связи АКТ с риском развития деменции/когнитивных нарушений показано, что по сравнению с отсутствием лечения применение антикоагулянтов сопровождалось более низкой вероятностью развития когнитивного дефицита (отношение рисков – ОР 0,90; 95% ДИ 0,85–0,95), как и в сравнении с применением антиагрегантов (ОР 0,84; 95% ДИ 0,79–0,90) [41]. К интересным выводам пришли V. Jacobs и соавт. [42], исследовав 2605 пациентов с ФП (54% мужчин, средний возраст 74 года), которые получали варфарин и не имели в анамнезе инсульта/транзиторной ишемической атаки и деменции. За первичную конечную точку приняли сочета-

ние различных типов деменции и их ассоциацию со временем нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне. В течение 4 лет наблюдения (медиана) деменция была диагностирована у 109 (4%) пациентов (среди них у 1,4% сенильная, у 0,3% сосудистая, у 2,5% болезнь Альцгеймера). Было показано, что с уменьшением времени пребывания в терапевтическом диапазоне МНО возрастает риск развития деменции. В сравнении с пациентами со временем пребывания в целевом диапазоне МНО >75% риск деменции возрастал в 5,3 раза при этом показателе <25%, в 4,1 раза при времени в целевом диапазоне МНО от 26 до 50% и в 2,6 раза при обсуждаемом показателе от 51 до 75%. В другом исследовании, проведенном этой же группой авторов [43], проанализированы данные 992 пациентов с ФП без нарушений мозгового кровообращения/деменции в анамнезе. В течение 4 лет наблюдения деменция развилась у 40 (4%) пациентов, самой частой формой деменции являлась болезнь Альцгеймера (54%). Было продемонстрировано, что время в терапевтическом диапазоне МНО является важным фактором, определяющим протективный эффект антагонистов витамина К в отношении развития деменции. Так, у пациентов с МНО >3 в течение >25% времени риск развития деменции увеличивался в 2,7 раза в сравнении с пациентами, у которых время нахождения в супратерапевтических уровнях МНО составило <10% (p=0,02 для тренда). Авторы пришли к выводу, что качество АКТ, выраженное временем нахождения МНО в целевом терапевтическом диапазоне, у пациентов с ФП без деменции было ассоциировано с развитием деменции.

Таким образом, пациенты с ФП, получающие антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию и в течение длительного времени подвергавшиеся чрезмерной антикоагуляции, попадают в группу повышенного риска развития деменции. Эти данные подтверждают важность подбора оптимальной АКТ, в том числе с точки зрения возможности снижения риска развития когнитивных нарушений и деменции.

Результаты проведенных к настоящему времени исследований не позволяют прийти к однозначному выводу о преимуществах терапии ПОАК перед терапией антагонистами витамина К в отношении риска развития когнитивного дефицита. Если в отдельных работах применение ПОАК сопровождалось более низким риском развития деменции в сравнении с варфарином [44, 45], то в других исследованиях и мета-анализах не продемонстрировано статистически значимых различий по риску развития деменции между группами ПОАК и варфарина [39, 46]. В недавнем обсервационном популяционном исследовании, в котором были проанализированы данные 53236 пациентов с ФП без деменции (59% муж-

чин, средний возраст 71 год), начавших АКТ, продемонстрировано, что в течение 20 мес наблюдения деменция развилась у 2 194 пациентов (3,6 случая на 100 пациенто-лет). При сравнении эффектов ПОАК и варфарина применение первых сопровождалось более низким риском развития деменции (ОР 0,8; 95% ДИ 0,7–0,9). При сравнении отдельных ПОАК с варфарином все 3 ПОАК были связаны с более низким риском развития деменции [47].

Таким образом, рассматривая результаты крупных исследований последних 3 лет, можно утверждать, что прием АКТ может быть связан с меньшим риском развития когнитивных нарушений по сравнению с отсутствием их назначения. В настоящее время два текущих рандомизированных контролируемых исследования сосредоточены на изучении влияния приема ПОАК в сравнении с варфарином на динамику нейрокогнитивных функций у пациентов с ФП (идентификаторы ClinicalTrials.gov NCT01994265 и NCT03061006).

Роль низкой приверженности к терапии в ухудшении прогноза пациентов с ФП

Вероятность корректного приема назначенных лекарственных препаратов лицами пожилого и старческого возраста снижается в 2–3 раза по сравнению с таковой у более молодых пациентов [48]. Существует множество причин низкой приверженности к лечению у пожилых пациентов. К ним относятся причины, связанные с пациентом, методом лечения (например, неудобный режим приема препаратов, необходимость многократного приема препаратов в течение дня), а также другие причины, которые могут быть связаны с недоверием к врачу и назначаемой им терапии. Поэтому при выборе антикоагулянта для профилактики инсульта у пациентов с ФП важно учитывать индивидуальные потребности пациентов и особенности применения того или иного препарата. В частности, ПОАК имеют ряд преимуществ перед варфарином у пациентов с неклапанной формой ФП в виде отсутствия необходимости регулярного мониторингования гипокоагулянтного эффекта и более высокой предсказуемости фармакологического действия.

У пациентов с ФП и когнитивными нарушениями/деменцией проблема приверженности к лечению стоит особенно остро. Как было показано, снижение когнитивных функций сопровождается ухудшением памяти, в связи с чем выбранный режим терапии, в частности кратность приема лекарственных препаратов, может иметь большое значение для повышения приверженности к лечению. Не случайно отдельные авторы указывают, что в случаях, когда у пациента отмечается умеренный или тяжелый когнитивный дефицит, целесообразно начать прием ПОАК с кратностью приема один раз в сутки [49]. Аналогичные данные приводятся в Практическом руководстве Европейской ассоциации спе-

циалистов по нарушениям ритма сердца по применению пероральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К (2021 г.). В нем отмечается, что «приверженность к приему пероральных антикоагулянтов имеет критически важное значение. Было показано, что как деменция, так и режим приема 2 раза в сутки влияют на приверженность к лечению ПОАК; поэтому препараты, принимаемые один раз в сутки, могут быть полезными» [50]. Обоснованием такого мнения служат результаты мета-анализа 29 исследований, посвященных изучению влияния кратности приема лекарственных препаратов на приверженность к лечению сердечно-сосудистых заболеваний. В этой работе показано, что режим дозирования более одного раза в сутки сопровождается более низкой приверженностью к лечению в сравнении с однократным режимом. Дву- и трехкратная схема терапии ассоциируется с меньшим количеством принятых доз препарата (на 6,9 и 13,7% соответственно) и более частым изменением кратности приема препаратов (на 14,0 и 27,5% соответственно) [51]. Эти данные нашли подтверждение в результатах недавнего отечественного исследования применения ПОАК в клинической практике. В исследование был включен 431 пациент с ФП/трепетанием предсердий (средний возраст 83 года). Было показано, что применение ривароксабана позволило уменьшить вероятность случаев нарушения приверженности к лечению на 28,8% в сравнении с дабигатраном ($p < 0,01$) и на 23,9% в сравнении с апиксабаном ($p < 0,01$). При этом для ПОАК с двукратным режимом дозирования в сутки (дабигатрана и апиксабана) кратность приема нарушалась в 28 и 29% случаев соответственно, а при однократном приеме (ривароксабан) – в 1% [36]. Важность кратности приема ПОАК для улучшения приверженности к терапии и исходов лечения пациентов с ФП показана в недавнем исследовании у 900 пациентов с инсультом, развившимся на фоне терапии ПОАК, и 3570 пациентов без инсульта, принимавшими ПОАК (средний возраст 80 лет). Было продемонстрировано, что низкая приверженность к приему ПОАК с режимом 2 раза в сутки сопровождалась повышением риска развития ишемического инсульта на 42% (ОШ 1,42; 95% ДИ 1,15–1,75), в то же время на фоне низкой приверженности к терапии ПОАК с однократным режимом дозирования повышение риска развития инсульта не выявлено [52].

Высокая приверженность к приему ривароксабана убедительно продемонстрирована в нескольких проспективных исследованиях в условиях клинической практики. В исследовании XANTUS [53], в котором изучалось применение ривароксабана у широкой когорты пациентов с неклапанной ФП ($n=6784$), выявлены высокие показатели постоянства терапии и удовлетворенности лечением ривароксабаном: 80% больных продолжали принимать препарат в течение года, более 75% пациентов были удовлетворены лечением. При этом в общей сложно-



ОССН

Общество Специалистов по Сердечной Недостаточности

Для профессионалов в области здравоохранения
ОССН и издательство «КлинМедКонсалтинг»
представляет уникальные монографии и пособия.



500 руб.*

Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В.

Монография «Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения»

В монографии описаны многие аспекты кардиоонкологии – важной дисциплинарной проблемы до настоящего времени остающейся малоизученной. Кардиотоксичность у онкологических пациентов является актуальной проблемой. Количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в том числе новыми, весьма агрессивными препаратами сопряжена с увеличением риска различных сердечно-сосудистых осложнений.



500 руб.*

Арутюнов Г.П., Орлова Я.А., Козиолова Н.А.,
Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Соколова А.В.
Фундаментальные и прикладные аспекты мочегонной терапии

В данном учебном пособии описаны теоретические и прикладные аспекты мочегонной терапии. Особое внимание уделено диуретикам в лечении хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии.



500 руб.*

Арутюнов Г.П.

Монография «Этюды дифференциального диагноза»

В монографии описаны навыки построения диагностической концепции на основе пропедевтического подхода к осмыслению жалоб и результатов физикального осмотра. Издание, созданное на основе личного 40-летнего опыта работы автора в многопрофильном терапевтическом стационаре будет полезно молодым специалистам, ординаторам и врачам общей практики.

Вы можете приобрести издания, обратившись в ОССН или «КлинМедКонсалтинг».

На все вопросы по заказу и доставке вам ответят по e-mail: anastasia.tarabrina@ossn.ru
или по адресу 121087, г. Москва, Береговой проезд, д.5, корп. 2, 215. Тел.: +7 (495) 765 24 28.

* – стоимость почтовых услуг по пересылке оплачивается отдельно и рассчитывается в зависимости от тарифов почты России или других служб доставки для каждого региона РФ.

сти у 6 522 (96,1%) пациентов не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления (большого кровотечения, инсульта, системной эмболии, смерти от любых причин) в процессе терапии. В проспективном неинтервенционном Дрезденском регистре лечение ривароксабаном в течение 2 лет наблюдения продолжали получать 79% пациентов [54], и более 50% пациентов продолжили прием ривароксабана в течение 5,5 года наблюдения [55].

Учитывая изложенное, можно высказать предположение, что терапия ривароксабаном, который следует принимать один раз в сутки у пациентов с ФП, может быть ассоциировано с большей приверженностью пациентов к лечению по сравнению с другими ПОАК. Кроме того, еще одним важным доводом в пользу выбора ривароксабана является форма выпуска в календарной упаковке, поскольку такая форма выпуска, как продемонстрировано в Кохрейновском систематическом обзоре [56], ассоциируется с увеличением количества принимаемых пациентом таблеток (разница средних 11%; 95% ДИ 6–17%).

Риск развития деменции/когнитивных нарушений возрастает особенно сильно в случае возникновения повторного инсульта. Для пациентов с инсультом в анамнезе особенно важен однократный прием препарата в сутки. Известно, что в течение первого года после инсульта у 4 из 10 пациентов развивается когнитивный дефицит [57], и это повышает вероятность забыть принять очередную дозу препарата. Кроме того, свой вклад в снижение приверженности к лечению пациентов с инсультом вносит постинсультная депрессия, которая выявляется примерно у каждого третьего пациента [58]. Еще одним из наиболее частых постинсультных нарушений является дисфагия (распространенность постинсультной дисфагии составляет от 20 до 64%) [59]. Дисфагия не только вызывает нарушение нормального потребления жидкости и пищи, но также затрудняет пациенту прием необходимых лекарственных средств. В этом аспекте имеют практическую ценность препараты малого размера (диаметр таблетки ривароксабана 6 мм по сравнению с размером капсулы дабигатрана 22 мм), что облегчает прием

препарата. В связи с этим у пациентов с инсультом в анамнезе очень важно выбрать наиболее эффективную тактику профилактики повторного инсульта [60].

Представленные данные позволяют характеризовать ривароксабан как потенциальный препарат для первичной и вторичной профилактики инсульта и его осложнений. Важно помнить, что приверженность к терапии является ключевым компонентом комплексной защиты пациентов с ФП от неблагоприятных событий.

Заключение

У пациентов с фибрилляцией предсердий отмечается снижение когнитивных функций по сравнению с пациентами без нарушения ритма сердца, что служит одной из причин снижения приверженности к лечению, приводя к прогрессированию заболевания (возрастает риск развития инсульта, системной эмболии) вплоть до фатальных исходов. Наличие когнитивного дефицита и особенно деменции не должно восприниматься как препятствие для назначения пероральных антикоагулянтов. Применение пероральных антикоагулянтов является приоритетным для пациентов с когнитивными нарушениями, а отсутствие необходимости постоянного контроля международного нормализованного отношения и однократность приема, характерные для ривароксабана, могут иметь значение для пациентов, склонных забывать принимать лекарственные препараты. Возможность комплексной защиты пациента в виде снижения риска развития инсульта при высоких показателях безопасности, снижения риска развития коронарных осложнений и уменьшения риска ухудшения функции почек, достигаемые в том числе за счет высокой приверженности к терапии ривароксабаном, являются важными аргументами в пользу выбора этого перорального антикоагулянта у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Публикация подготовлена при поддержке АО «БАЙЕР» 01.2022(PP-M_RIV-RU-0064-1)

Статья поступила 15.10.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
2. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. 2020;396(10248):413–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6
3. Hui DS, Morley JE, Mikolajczak PC, Lee R. Atrial fibrillation: A major risk factor for cognitive decline. *American Heart Journal*. 2015;169(4):448–56. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.12.015
4. Sgallietto A, Matta M, Gaita F, Jacobs V, Bunch TJ, Anselmino M. Stroke-independent contribution of atrial fibrillation to dementia: a meta-analysis. *Open Heart*. 2019;6(1):e000984. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000984
5. Liu D-S, Chen J, Jian W-M, Zhang G-R, Liu Z-R. The association of atrial fibrillation and dementia incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2019;16(3):298–306. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.006
6. Caplan LR. Atrial Fibrillation, Past and Future: From a Stroke Non-Entity to an Over-Targeted Cause. *Cerebrovascular Diseases*. 2018;45(3–4):149–53. DOI: 10.1159/000488063
7. Kim AT, Iwata S, Ishikawa S, Tamura S, Matsuo M, Yoshiyama T et al. Difference in risk factors of silent brain infarction between paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *IJC Heart & Vasculature*. 2021;33:100753. DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100753

8. Herm J, Schurig J, Martinek MR, Höltingen R, Schirdewan A, Kirchhof P et al. MRI-detected brain lesions in AF patients without further stroke risk factors undergoing ablation - a retrospective analysis of prospective studies. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2019;19(1):58. DOI: 10.1186/s12872-019-1035-1
9. Hahne K, Mönnig G, Samol A. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges. *Vascular Health and Risk Management*. 2016;12:65–74. DOI: 10.2147/VHRM.S81807
10. Sugioka K, Takagi M, Sakamoto S, Fujita S, Ito A, Iwata S et al. Predictors of silent brain infarction on magnetic resonance imaging in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A transesophageal echocardiographic study. *American Heart Journal*. 2015;169(6):783–90. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.03.016
11. Manolis TA, Manolis AA, Apostolopoulos EJ, Melita H, Manolis AS. Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: An Associated Burden or Burden by Association? *Angiology*. 2020;71(6):498–519. DOI: 10.1177/0003319720910669
12. Dietzel J, Haeusler KG, Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *EP Europace*. 2018;20(3):408–19. DOI: 10.1093/europace/eux031
13. Barber M, Tait RC, Scott J, Rumley A, Lowe GDO, Stott DJ. Dementia in subjects with atrial fibrillation: hemostatic function and the role of anticoagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004;2(11):1873–8. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2004.00993.x
14. Hendriks JM, Gallagher C, Middeldorp ME, Lau DH, Sanders P. Risk factor management and atrial fibrillation. *EP Europace*. 2021;23(Suppl 2):ii52–60. DOI: 10.1093/europace/euaa346
15. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D et al. Aggressive Risk Factor Reduction Study for Atrial Fibrillation and Implications for the Outcome of Ablation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(21):2222–31. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.028
16. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX et al. Long-Term Effect of Goal-Directed Weight Management in an Atrial Fibrillation Cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(20):2159–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.002
17. Pathak RK, Elliott A, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R et al. Impact of CARDIOrespiratory FITness on Arrhythmia Recurrence in Obese Individuals With Atrial Fibrillation: the CARDIO-FIT study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(9):985–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.488
18. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, Mehta AB, Elliott AD, Mahajan R et al. PREVENTion and regESSive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study. *EP Europace*. 2018;20(12):1929–35. DOI: 10.1093/europace/euy117
19. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nature Reviews Cardiology*. 2017;14(11):627–8. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.153
20. van Doorn S, Tavenier A, Rutten FH, Hoes AW, Moons KGM, Geersing G-J. Risk of cardiac and non-cardiac adverse events in community-dwelling older patients with atrial fibrillation: a prospective cohort study in the Netherlands. *BMJ Open*. 2018;8(8):e021681. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-021681
21. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Improved Outcomes by Integrated Care of Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation Using the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *The American Journal of Medicine*. 2018;131(11):1359–1366.e6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.06.012
22. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, Violi F, Lip GYH. Integrated Care Management of Patients With Atrial Fibrillation and Risk of Cardiovascular Events: The ABC (Atrial fibrillation Better Care) Pathway in the ATHERO-AF Study Cohort. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94(7):1261–7. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.10.022
23. Yoon M, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S et al. Improved Population-Based Clinical Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation by Compliance with the Simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway for Integrated Care Management: A Nationwide Cohort Study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2019;119(10):1695–703. DOI: 10.1055/s-0039-1693516
24. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, Lane DA, Lip GYH. Comprehensive Management With the ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway in Clinically Complex Patients With Atrial Fibrillation: A Post Hoc Ancillary Analysis From the AFFIRM Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(10):e014932. DOI: 10.1161/JAHA.119.014932
25. Romiti G, Pastori D, Rivera-Caravaca J, Ding W, Gue Y, Menichelli D et al. The Atrial Fibrillation Better Care (ABC) pathway in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 285,000 patients. *EP Europace*. 2021;23(Suppl 3):euaab116.290. DOI: 10.1093/europace/euab116.290
26. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
27. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
28. Hanon O, Vidal J-S, Pisica-Donose G, Orvoën G, David J-P, Chaussade E et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. *Heart*. 2021;107(17):1376–82. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317923
29. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC 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):2387–94. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr342
30. Chashkina M.I., Andreev D.A., Kozlovskaya N.L., Salpagarova Z.K., Suvorov A.Yu., Suchkova S.A. et al. Safety performance of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Kardiologiya*. 2020;60(11):94–100. [Russian: Чашкина М.И., Андреев Д.А., Козловская Н.Л., Салпагарова З.К., Суворов А.Ю., Сучкова С.А. и др. Показатели безопасности ривароксана по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек поздних стадий. *Кардиология*. 2020;60(11):94–100]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1322
31. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
32. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):707–17. DOI: 10.1111/bcp.12376
33. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coronary Artery Disease*. 2013;24(8):628–35. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000031
34. Yao X, Tangri N, Gersh BJ, Sangaralingham LR, Shah ND, Nath KA et al. Renal Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(21):2621–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1087
35. Coleman CI, Kreutz R, Sood N, Bunz TJ, Meinecke A-K, Eriksson D et al. Rivaroxaban's Impact on Renal Decline in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A US MarketScan Claims Database Analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019;25:107602961986853. DOI: 10.1177/1076029619868535
36. Turov A.N., Panfilov S.V., Tschiglinzeva O.V. The Efficacy, Safety and Adherence to Treatment when New Anticoagulants Taking in Over

- 75 Years Old Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):10–8. [Russian: Туров А.Н., Панфилов С.В., Чиглинцева О.В. Эффективность, безопасность и приемственность при использовании новых антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий старше 75 лет. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(1):10-8]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-20-07
37. Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, Rokita H, Launer LJ, Gudnason V et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *EP Europace*. 2018;20(8):1252–8. DOI: 10.1093/europace/eux220
 38. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, May HT, Bair TL, Osborn JS et al. Patients Treated with Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Have Long-Term Rates of Death, Stroke, and Dementia Similar to Patients Without Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011;22(8):839–45. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02035.x
 39. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(6):453–60. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx579
 40. Field TS, Weijs B, Curcio A, Giustozzi M, Sudikas S, Katholing A et al. Incident Atrial Fibrillation, Dementia and the Role of Anticoagulation: A Population-Based Cohort Study. *Thrombosis and Haemostasis*. 2019;119(6):981–91. DOI: 10.1055/s-0039-1683429
 41. Mongkhon P, Fanning L, Lau WCY, Tse G, Lau KK, Wei L et al. Oral anticoagulant and reduced risk of dementia in patients with atrial fibrillation: A population-based cohort study. *Heart Rhythm*. 2020;17(5):706–13. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.01.007
 42. Jacobs V, Woller SC, Stevens S, May HT, Bair TL, Anderson JL et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm*. 2014;11(12):2206–13. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.08.013
 43. Jacobs V, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD 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. *The American Journal of Cardiology*. 2016;118(2):210–4. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.04.039
 44. Søgaard M, Skjøth F, Jensen M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen TB et al. Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients and Risk of Dementia: A Nationwide Propensity-Weighted Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(11):e011358. DOI: 10.1161/JAHA.118.011358
 45. Chen N, Lutsey PL, MacLehose RF, Claxton JS, Norby FL, Chamberlain AM et al. Association of Oral Anticoagulant Type With Risk of Dementia Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(21):e009561. DOI: 10.1161/JAHA.118.009561
 46. Lin M, Han W, Zhong J, Wu L. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of oral anticoagulants on incidence of dementia in patients with atrial fibrillation. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(10):e14269. DOI: 10.1111/ijcp.14269
 47. Kim D, Yang P-S, Jang E, Yu HT, Kim T-H, Uhm J-S et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2021;23(2):184–95. DOI: 10.1093/europace/eaab192
 48. Salas M, In't Veld BA, van der Linden PD, Hofman A, Breteler B, Breteler BH. Impaired cognitive function and compliance with antihyper-
 - tensive drugs in elderly: The Rotterdam Study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001;70(6):561–6. DOI: 10.1067/mcp.2001.119812
 49. Pastori D, Miyazawa K, Lip GYH. Dementia and Atrial Fibrillation: A Dangerous Combination for Ischemic Stroke and Mortality. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;61(3):1129–32. DOI: 10.3233/JAD-170955
 50. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haessler KG et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *EP Europace*. 2021;23(10):1612–76. DOI: 10.1093/europace/eaab065
 51. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, Lee S, Alam T, Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Current Medical Research and Opinion*. 2012;28(5):669–80. DOI: 10.1185/03007995.2012.677419
 52. Smits E, Holthuis E, Enders D, Spentzouris G, Beier D. Stroke associated with non-adherence and non-persistence with direct oral anticoagulants in Germany. [Internet] Available at: <https://esc365.escardio.org/presentation/230677?query=Stroke%20associated%20with%20non-adherence%20and%20non-persistence%20with%20direct%20oral%20anticoagulants%20in%20Germany>
 53. Camm AJ, Amarencio P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls 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):1145–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv466
 54. Tittel L, Marten S, Naue C, Beyer-Westendorf J. 5-year outcomes from rivaroxaban therapy in atrial fibrillation: Results from the Dresden NOAC Registry. *Thrombosis Research*. 2021;202:24–30. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.03.004
 55. Hecker J, Marten S, Keller L, Helmert S, Michalski F, Werth S 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(05):939–49. DOI: 10.1160/TH15-10-0840
 56. Mahtani KR, Heneghan CJ, Glasziou PP, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;9:CD005025. DOI: 10.1002/14651858.CD005025.pub3
 57. Sexton E, McLoughlin A, Williams DJ, Merriman NA, Donnelly N, Rohde D et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of cognitive impairment no dementia in the first year post-stroke. *European Stroke Journal*. 2019;4(2):160–71. DOI: 10.1177/2396987318825484
 58. Hackett ML, Pickles K. Part I: Frequency of Depression after Stroke: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *International Journal of Stroke*. 2014;9(8):1017–25. DOI: 10.1111/ijss.12357
 59. Rofes L, Muriana D, Palomer E, Vilardell N, Palomera E, Alvarez-Berdugo D et al. Prevalence, risk factors and complications of oropharyngeal dysphagia in stroke patients: A cohort study. *Neurogastroenterology & Motility*. 2018;30(8):e13338. DOI: 10.1111/nmo.13338
 60. Belozerceva LA, Voronina EN, Kokh NV, Tsvetovskaya GA, Mommot AP, Lifshits GI et al. Personalized approach of medication by indirect anticoagulants tailored to the patient - Russian context: what are the prospects? *EPMA Journal*. 2012;3(1):10. DOI: 10.1186/1878-5085-3-10