DOI: 10.18087/cardio.2019.10.n612

Кобалава Ж.Д., Лазарев П. В., Федорова Д. Н.
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

Когнитивная дисфункция на фоне фибрилляции предсердий: клинико-патогенетические аспекты, диагностика и профилактика, вопросы применения антикоагулянтной терапии

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, когнитивные нарушения, деменция, антикоагулянты, тромбоэмболия, инсульт
Ссылка для цитирования: Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Федорова Д. Н. Когнитивная дисфункция на фоне фибрилляции предсердий: клинико-патогенетические ассоциации, диагностика и профилактика, аспекты применения антикоагулянтной терапии. Кардиология. 2019;59(10)66–77.

Резюме
Фибрилляция предсердий и когнитивная дисфункция – распространенные состояния, имеющие схожие факторы риска. В последнее время получены достоверные эпидемиологические данные в пользу независимого влияния мерцательной аритмии на возможность развития когнитивных нарушений. В обзоре освещены вопросы распространенности, патогенеза и диагностики различных видов когнитивной дисфункции на фоне фибрилляции предсердий, а также способы их предупреждения и тактика применения антикоагулянтной терапии при наличии когнитивных расстройств.

Kobalava Zh. D., Lasarev P. V., Fedorova D. N.
Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Cognitive Dysfunction at the Background of Atrial Fibrillation: Clinical-Pathological Aspects, Diagnostics and Prevention, Issues of the Use of the Application of Anticoagulant Therapy

Keywords: atrial fibrillation; cognitive dysfunction; diagnostics; prevention; anticoagulant therapy.
For citation: Kobalava Zh. D., Lasarev P. V., Fedorova D. N. Cognitive Dysfunction at the Background of Atrial Fibrillation: Clinical-Pathological Associations, Diagnostics and Prevention, Aspects of the Application of Anticoagulant Therapy. Kardiologiia. 2019;59(10)66–77.

Summary
Atrial fibrillation (AF) and cognitive dysfunction – common states with similar risk factors. Recently significant scientific epidemiological data has been received in favor of independence of effect of AF on possibility of development of cognitive dysfunction. In this review we present problems of prevalence, pathogenesis, and diagnostics of various variants of cognitive disorders at the background of AF, as well as methods of their prevention and tactics of anticoagulant therapy in the presence of cognitive disturbances.

Information about the corresponding author: Lazarev Pavel V. – MD, PhD. E-mail: spaceman665@gmail.com

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений ритма сердца: к 2060 г. число пациентов с ФП в экономически развитых странах составит 17,9 млн [1, 2]. Когнитивная дисфункция (КД) разной степени также часто выявляется у лиц пожилого возраста. Указанные состояния представляют собой важнейшие эпидемиологические проблемы XXI века и требуют существенных затрат от органов здравоохранения [3]. Установлено, что ФП и КД имеют множество общих факторов риска (ФР). Вместе с тем ФП является независимым предиктором развития деменции и когнитивных нарушений, что подтверждено данными многочисленных исследований [4–6]. Диагностика КД при ФП и тактика ведения таких пациентов сопряжены со значительными трудностями. В данном обзоре мы рассматриваем особенности эпидемиологии, патогенеза, профилактики и выявления когнитивных нарушений у больных с мерцательной аритмией (МА), а также подробно обсуждаем вопросы назначения антикоагулянтной терапии больным с ФП с КД и высоким риском ее развития.

Эпидемиология и определения

Известно, что ФП, КД и деменция – состояния, часто встречающиеся преимущественно у пожилых людей. Так, распространенность ФП варьирует от 3700 до 4700 на 100 тыс. населения в возрасте 60–70 лет и резко возрастает до 10 тыс. – 17 тыс. на 100 тыс. населения среди лиц в возрасте 80 лет и старше [7].

Схожим образом 2600 человек на 100 тыс. населения в возрасте 65 лет и старше имеют диагноз деменции, а в возрасте 85 лет и старше этим заболеванием страдают 21 700 человек на 100 тыс. населения [8]. Стоит отметить, что ввиду различия применяемых диагностических критериев оценка распространенности деменции может быть затруднена и варьировать от 3,1 до 29,1% в одной и той же популяции пациентов [9].

Менее выраженная КД является одновременно более распространенным и редко выявляемым состоянием ввиду доклинического характера изменений и существования нескольких определений когнитивных нарушений. Диагноз *«легкое когнитивное расстройство»* используется в международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) и подразумевает снижение памяти и концентрации внимания, трудности в обучении при наличии соматического заболевания, способного вызвать данные нарушения, при условии отсутствия деменции. В литературе наиболее часто встречается термин *«умеренная КД»*, означающий снижение памяти, не соответствующее возрасту, при условии возможности самостоятельного выполнения повседневной деятельности. *Деменцией* считается дефицит в более чем двух областях когнитивной функции, характеризующийся значительным их снижением, влияющим на повседневную деятельность. В соответствии с этиологией выделяют отдельные виды деменции: болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, сосудистая, лобно-височная деменция и другие, более редкие формы [10].

Методы оценки когнитивной функции

Для оценки выраженности КД и наличия деменции используются различные шкалы и тесты (табл. 1). Одной из самых простых и широко применяемых является краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [11]. Кроме того, часто используется Монреальская шкала когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), предназначенная для выявления умеренной КД [12].

Отдельные когнитивные сферы оцениваются при помощи шкалы памяти Векслера, а также теста визуальной организации Хупера (Hooper Visual Organization Test) и теста связи чисел (Trail Making Test), характеризующих уровень внимания и исполнительную функцию, соответственно [13]. Применяются также тест с повторением слов (Delayed word recall test, кратковременная память), тест замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, исполнительные функции и скорость реакции) и тест беглости речи (Word Fluency Test, исполнительные функции и речь) [14].

Визуализирующие методы являются важным дополнением к функциональным тестам в диагностике органических изменений головного мозга, которые могут служить причиной КД. Так, магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет выявить признаки перенесенного инфаркта головного мозга, локализацию и объем поражения белого вещества, малые очаги кровоизлияний, участки атрофии тканей, а также оценить размеры мозговых структур [15].

Взаимосвязь ФП и когнитивных нарушений

Первое предположение о наличии ассоциации между ФП и когнитивными нарушениями было сделано при анализе данных аутопсий пациентов с установленным диагнозом деменции (n=48), из которых у 47% имелся анамнез МА [16].

Независимая связь между ФП и КД была продемонстрирована в целом ряде работ. В исследовании The Cardiovascular Health Study у лиц (n=5 150) в возрасте ≥65 лет без инфарктов головного мозга в анамнезе после постановки диагноза ФП (n=552) было отмечено более быстрое развитие КД в виде снижения балльной оценки по модифицированной шкале MMSE [17]. По данным анализа проспективных многоцентровых исследований ONTARGET и TRANSCEND (n= 31 506, период наблюдения 56 мес) [18], у пациентов с ФП (n=3 068) чаще отмечалось развитие когнитивных нарушений (n=526; относительный риск – ОР 1,14 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,03 до 1,26), деменции (n=299; ОР 1,30 при 95% ДИ от 1,14 до 1,49) и потери способности к самообслуживанию (n=356; ОР 1,35 при 95% ДИ от 1,19 до 1,54). Кроме того, в проспективном наблюдении Intermountain Heart Collaborative (n=37 025, 27% с ФП) была выявлена ассоциация ФП со всеми типами деменции, в том числе с болезнью Альцгеймера, при этом она была наиболее сильной в возрастной группе <70 лет (отношение шансов – ОШ 2,30; p=0,001) [19].

В мета-анализе 8 проспективных наблюдательных исследований (n=77 668, 15% с ФП, 6,5% случаев деменции за 7,7±9,1 года наблюдения) у больных, исходно не имевших когнитивных нарушений, установлено наличие независимой взаимосвязи ФП с тяжелым когнитивным расстройством (ОР 1,42 при 95% ДИ от 1,17 до 1,72; p<0,001) [20].

Аналогичные результаты были получены в более крупном мета-анализе [21], включавшем также ретроспективные выборки (всего 21 исследование, n=89 907): пациенты с ФП имели достоверно более высокий риск развития КД вне зависимости от наличия инфаркта головного мозга в анамнезе: (ОР 1,34 при 95% ДИ от 1,13 до 1,58), а также

Таблица 1. Методы оценки когнитивной функции

Название	Число вопросов	Примерное время прохождения у пациентов ≥65 лет, мин	Форма ответа	Сферы когнитивной функции	Оценка результатов
Краткая шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE)	22	8	Письменно	1. Ориентация в месте и времени (например, какой сейчас год? Какое сейчас время года?) 2. Кратковременная память (3 балла) 3. Внимание и счет (5 баллов) 4. Воспроизведение слов 5. Речь 6. Выполнение 3-этапной команды 7. Письмо 8. Графическое воспроизведение	29–30 баллов – нет нарушений; 28 баллов – легкие когнитивные нарушения; 25–27 баллов – умеренные когнитивные нарушения; 20–24 балла – легкая деменция; 10–19 баллов – умеренная деменция; <10 баллов – тяжелая деменция
Монреальская шкала когнитивной оценки (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)	30	10	Письменно	1. Внимание и концентрация 2. Исполнительные функции 3. Память (повторение слов через 2 и 5 мин) 4. Речь 5. Оптико-пространственная деятельность (например, перерисовать куб) 6. Абстрактное мышление (выявление сходства между предметами) 7. Счет 8. Ориентация в месте и времени	Максимальное количество баллов – 30; норма – 26 и более
Батарея лобной дисфункции (Frontal Assessment Battery, FAB)	6	10	Письменно	1. Абстрактное мышление (сходство между предметами) 2. Речь 3. Исполнительные функции (повторение заданий) 4. Простая реакция выбора 5. Усложненная реакция выбора 6. Хватательный рефлекс	16–18 баллов – нормальная лобная функция; 12–15 – умеренная лобная дисфункция; менее 12 – выраженная лобная дисфункция
Скрининговый тест Mini-Cog	3	3	Письменно	1. Память (повторение слов через 3 мин) 2. Зрительно-пространственная координация (тест «рисование часов»)	Всего 5 баллов; <3 баллов – деменция
Модификация краткой шкалы оценки психического статуса (3MS)*	45	>10 мин	Письменно и устно	В дополнение к заданиям теста MMSE: 1. Беглость речи 2. Отсроченная память	Всего 100 баллов, <78 – КД
Шкала GPCOG (General Practitioner Assessment of Cognition)	6	5–6	Письменно	1. Ориентация во времени 2. Зрительно-пространственная координация 3. Отсроченная память 4. Воспроизведение слов	Всего 9 баллов; 9 – нет КД; 5–8 – необходима дополнительная оценка; 0–4 – КД
Опросник IQCOD (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly)*	26	>10 мин	Письменно	Субъективная оценка возможности выполнения 26 повседневных ситуаций по сравнению с 10-летней давностью с использованием 5-балльной шкалы (лучше, немного лучше, без изменений, немного хуже, хуже)	Максимум 130 баллов; <93 баллов или среднее значение ответов <3,3 балла – КД

* – отсутствуют русскоязычные версии. КД – когнитивная дисфункция.

отмечено значительное увеличение риска развития деменции на фоне МА (ОР 1,38 при 95% ДИ от 1,22 до 1,56).

В азиатской популяции также прослеживаются сходные закономерности: при изучении базы данных крупной страховой компании (n=332 665) у 29 012 пациентов с ФП имелась более высокая вероятность развития деменции (ОР 1,42 при 95% ДИ от 1,40 до 1,45) после корректировки с учетом возраста, пола, других заболеваний и приема лекарственных препаратов [22]. В одной из отечественных работ у пациентов с ФП (n=102) выявлен более низкий когнитивный статус (память, внимание, скорость реакции) в сравнении с пациентами без ФП ($p<0,05$) при обследовании с помощью комплекса компьютеризированных тестов, в то же время не было различий по степени КД между больными с постоянной и пароксизмальной ФП [23].

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(10).

В наиболее длительном (20-летнем) наблюдении участников исследования Atherosclerosis Risk in Communities (n=12 515, средний возраст 56,9 года) с периодической регистрацией электрокардиограммы и проведением когнитивных тестов отмечено развитие ФП и деменции у 2106 и 1157 больных соответственно. После коррекции с учетом ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) снижение глобальной когнитивной функции было более быстрым у пациентов с ФП (снижение Z-score на 0,115 по сравнению с пациентами без ФП при 95% ДИ от 0,014 до 0,215). Наличие МА было также ассоциировано с развитием деменции (ОР 1,23 при 95% ДИ от 1,04 до 1,45) вне зависимости от анамнеза ишемического инсульта [24]. В другом проспективном наблюдении лиц в возрасте от 45 до 85 лет (n=10 308) частота развития деменции (5,5%) была также выше у пациентов с ФП по сравнению с лицами, не имевшими данного нарушения ритма (ОР 1,87 при 95% ДИ от 1,37 до 2,55), а темпы развития когнитивных нарушений, выявлявшихся при помощи батареи когнитивных тестов, выраженно коррелировали с длительностью анамнеза МА (p=0,01) [25]. В работе, посвященной оценке отдельных когнитивных доменов среди участников Фрамингемского исследования без анамнеза инсультов и деменции (n=2 682, средний возраст 72 года, 4% с ФП), у всех больных, имевших МА, отмечалось снижение внимания, а у мужчин в большей степени регистрировалось ухудшение абстрактного мышления и исполнительной функции [13].

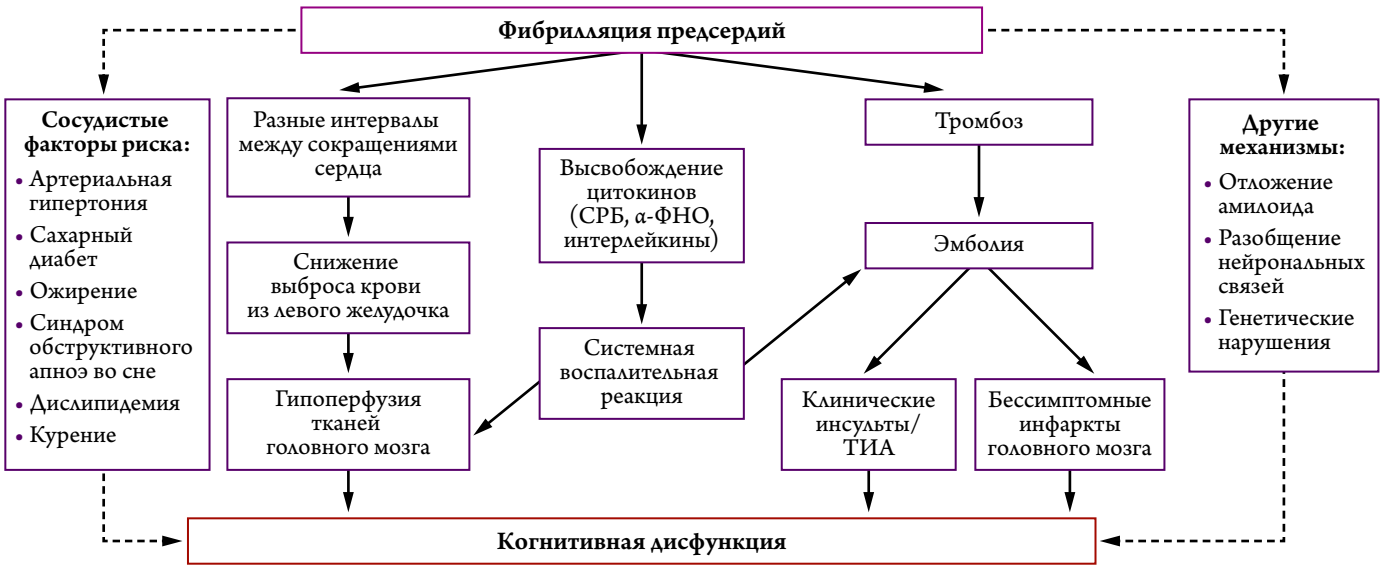
Что касается разновидностей КД, в другом анализе данных исследования ARIC (n=6 432, 9,5% с ФП) подтверждена взаимосвязь ФП с наличием деменции и когнитивных расстройств, как в рамках болезни Альцгеймера (ОШ 1,29 при 95% ДИ от 1,04 до 1,61), так и сосудистого типа (ОШ 1,50 при 95% ДИ от 0,99 до 2,25) [26]. Среди 10 537 пациентов (средний возраст 69,7 года, длительность наблюдения 2 293–3 080 дней), получавших варфарин по различным показаниям, у больных с ФП (n=4 460) имелся наибольший риск развития разных видов деменции (5,8% против 1,6%; p<0,0001), в частности болезни Альцгеймера (2,8% против 0,9%; p<0,0001) и сосудистой деменции (1,0% против 0,2%; p<0,0001) [27]. M. Ding и соавт. наблюдали 243 пациентов с ФП в составе популяции пожилых лиц ≥60 лет (n=2 685), исходно не имевших тяжелой КД, в течение 9 лет, за которые данное нарушение ритма было впервые зарегистрировано у 279 больных, а в 399 случаях установлен диагноз деменции. ФП была ассоциирована с более быстрым снижением балльных оценок при ежегодном прохождении опросника MMSE (β= –0,24 при 95% ДИ от 0,31 до 0,16) и увеличением риска деменции (ОР 1,40 при 95% ДИ от 1,11 до 1,77), в частности, сосудистого и смешанного типа (ОР 1,88 при 95% ДИ от 1,09 до 3,23), но не болезни Альцгеймера (ОР 1,33 при 95% ДИ от 0,92 до 1,94) [28].

Таким образом, накопленные эпидемиологические данные, несмотря на некоторую гетерогенность, однозначно свидетельствуют в пользу того, что ФП является независимым ФР развития КД и деменции.

Патофизиологические механизмы

Среди ключевых патогенетических звеньев прямого влияния ФП на формирование КД выделяют тромбоэмболию (в том числе «немые» инфаркты), гипоперфузию тканей головного мозга и системную воспалительную реакцию [29] (см. рис. 1).

Рисунок 1. Патофизиологические механизмы развития когнитивной дисфункции на фоне фибрилляции предсердий



α-ФНО – α-фактор некроза опухоли; СРБ – С-реактивный белок; ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Тромбоэмболические осложнения

Инфаркт головного мозга, ассоциированный с ФП, чаще всего является результатом тромбоэмболии из ушка левого предсердия ввиду снижения его сократительной способности и застоя крови. От 15 до 20% всех инсультов возникают на фоне ФП, являющейся неблагоприятным прогностическим фактором и повышающей риск летального исхода примерно в 2 раза. Последствием острых неврологических событий зачастую бывают тяжелые когнитивные нарушения, причем среди случаев постинсультной деменции у пациентов с ФП доля болезни Альцгеймера составляет от 19 до 61% [30]. Согласно результатам мета-анализа 15 исследований (n=46 637), наиболее прочная взаимосвязь между ФП и КД отмечалась у пациентов, перенесших инфаркт головного мозга (7 исследований; n=2 425; ОШ 2,4 при 95% ДИ от 1,7 до 3,5; p<0,001) [31], что согласуется с выводами приведенной выше работы [21].

Вместе с тем перенесенный инфаркт головного мозга является не единственным фактором, опосредующим развитие КД у пациентов с ФП [32]. Частота развития деменции, не связанной с инсультом, на фоне ФП (n=2 837) составляет 2,7% в течение 1 года и 10,5% в течение 5 лет и ассоциируется с высокой вероятностью смерти (ОР 2,9 при 95% ДИ от 2,5 до 3,3) [33].

Бессимптомные инфаркты головного мозга

Бессимптомные инфаркты головного мозга, определяемые визуализирующими методами, при ФП встречаются чаще манифестных инсультов и ассоциируются с КД, являясь, по мнению ряда авторов, решающим фактором в ее возникновении [34]. Такие повреждения обнаруживаются у 8–28% лиц в общей популяции и у 28–90% больных с ФП вне зависимости от формы заболевания. По данным когортных исследований и описаниям отдельных серий случаев, риск развития бессимптомных инфарктов мозга на фоне МА увеличивался в 2,2–7,2 раза [35].

При проведении МРТ головного мозга и одновременной оценке когнитивных способностей в большой группе пациентов (n=1737, средний возраст 73,8 года), 90% из которых получали антикоагулянтную терапию, крупные постинфарктные очаги были выявлены у 387 (22%) больных. Частота обнаружения малых субкортикальных инфарктов составила 21%, малых кровоизлияний – 22%, а изменения в белом веществе головного мозга имелись у 99% пациентов. Необходимо отметить, что у значительной доли пациентов с ФП без анамнеза инсультов и транзиторных ишемических атак (ТИА) данные визуализации позволяли диагностировать ранее перенесенные бессимптомные инфаркты как малого (18%), так и большого размера (15%). Наличие крупного постинсультного поражения было ассоциировано с клинической выраженностью КД (24,7±3,3 балла против 25,8±2,9 балла по MoCA; p<0,001), а в многофакторном анализе размер очагов был наиболее значимым предиктором наличия КД [36].

В отдельную группу можно выделить микроинфаркты, представляющие собой небольшие ишемические очаги, диагностика которых с использованием нейровизуализации стандартного разрешения невозможна, а способность вызывать развитие клинически значимых преддементных изменений зависит от локализации. Эта группа повреждений также достоверно чаще регистрируется у пациентов с ФП и ассоциирована с когнитивными нарушениями [37].

Гипоперфузия тканей головного мозга

Отсутствие ритмичных сокращений левого желудочка (ЛЖ) при ФП может способствовать небольшому снижению сердечного выброса и опосредованно привести к хронической гипоперфузии головного мозга и, как следствие, к развитию КД [38]. В работе S. Knecht и соавт. [39] (n=533, 16% с ФП, средний возраст 60 лет) у пациентов с ФП, не переносивших инфаркт головного мозга, по данным МРТ отмечалось снижение объема гиппокампа как одной из самых чувствительных к гипоперфузии мозговых структур. В исследовании M. L. Alosco и соавт. [40] (n=187) с использованием транскраниальной допплерографии и тестов для оценки КД (MMSE, тест связи чисел, оценка речи и памяти) было показано, что у 32,1% пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), имевших ФП, снижение скорости мозгового кровотока коррелирует со степенью когнитивных нарушений (r=0,26–0,28; p<0,05) [40]. Среди лиц (n=4251, средний возраст 76 лет, 330 пациентов с ФП), не имевших диагноза деменции, наличие ФП ассоциировалось с уменьшением объема головного мозга, наиболее выраженного у больных с длительным течением аритмии и ее персистирующей формой [41]. В другой работе, выполненной на той же популяции, пациенты с персистирующей ФП (n=117) имели худшие показатели перфузии головного мозга по сравнению как с больными с пароксизмальной ФП, у которых на момент обследования регистрировался синусовый ритм, так и с лицами без данной аритмии [42].

В исследовании Framingham Offspring (n=2 144, средний возраст 61,8±9,3 года, 3,4% с ФП) наличие ФП также было ассоциировано с меньшим объемом головного мозга вне зависимости от наличия сосудистых ФР [43].

В соответствии с гипотезой о критическом пороге церебральной гипоперфузии снижение церебрального кровотока может приводить к накоплению β-амилоида и являться одним из звеньев патогенеза болезни Альцгеймера [44]. Вместе с тем, вероятность ключевой роли данного механизма в объяснении ассоциации ФП и деменции крайне мала ввиду возможности поддержания мозгового кровотока на определенном уровне посредством ауторегуляции, особенно у больных с сохраненной фракцией выброса ЛЖ [45].

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(10).

Системная воспалительная реакция и дисфункция эндотелия

ФП служит индуктором высвобождения С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-2, -6 и -8 и α-фактора некроза опухоли – α-ФНО) [46]. В небольших исследованиях было продемонстрировано снижение уровней высокочувствительного СРБ и ИЛ-6 после успешной катетерной абляции ФП [47–49]. В когортном проспективном исследовании A. Pinto и соавт. [50] у пациентов (n=373) с ФП повышенные уровни α-ФНО (ОР 2,07 при 95% ДИ от 1,72 до 2,98), ИЛ-6 (ОР 2,43 при 95% ДИ от 1,78 до 3,05) и фактора Виллебранда (ОР 3,69 при 95% ДИ от 1,96 до 4,5) в крови были независимыми предикторами развития ишемического инфаркта головного мозга в течение трехлетнего периода наблюдения. Кроме того, на животных моделях продемонстрирована роль α-ФНО в активации сфингозин-1-фосфата, вызывающего спазм артерий головного мозга, и, как следствие, гипоперфузию [51]. Таким образом, молекулы воспаления могут объединять обозначенные выше пути развития КД при ФП.

Другие механизмы

Одним из патогенетических звеньев, связывающих ФП и КД, может быть отложение амилоидных фибрилл в ткани как головного мозга, так и предсердий, ввиду нарушения структуры натрийуретических пептидов. Подобные нарушения могут развиваться на фоне любых ССЗ и вызывать развитие болезни Альцгеймера [52]. У пациентов с ФП без анамнеза инсульта при проведении функционального МРТ-обследования выявлено уменьшение количества нейрональных связей между лобной долей, левой ангулярной извилиной и предклиньем [53]. У больных с ФП, ранее не имевших когнитивных нарушений (n=114), их необратимое развитие по результатам оценки MoCA после перенесенного эмболического инсульта или ТИА было ассоциировано с наличием признаков вероятной церебральной амилоидной ангиопатии (p=0,012) по данным МРТ [54].

Таким образом, патогенез развития КД у пациентов с ФП является сложным и многогранным. Обсуждается вклад дополнительных факторов; в частности, по данным небольшой работы J. Rollo и соавт. [55], есть указания на генетические мутации, повышающие вероятность деменции при ФП, хотя их наличие требует подтверждения в более крупных выборках. Наконец, необходимо отметить, что пациенты с изолированными ФП и КД имеют схожие клинические и демографические характеристики, а также общие ФР, вносящие вклад в патогенез обоих состояний. К ним, наряду с пожилым возрастом, относятся сахарный диабет, хроническая болезнь почек, синдром обструктивного апноэ во сне, артериальная гипертония, сердечная недостаточность, злоупотребление алкоголем и дислипидемия. Считается, что у больных ФП старческого возраста развитие когнитивных нарушений, включая болезнь Альцгеймера, может всецело объясняться перечисленными ФР [45, 56].

Оценка риска и профилактика КД при ФП

Шкалы оценки риска развития тромбоэмболических осложнений можно использовать для прогнозирования развития деменции у пациентов с ФП; например, в одном исследовании тяжелая КД чаще возникала у больных, имевших более высокие балльные оценки по шкале $CHADS_2$ [57]. В популяционном когортном исследовании с участием 332 665 пациентов (29 012 с ФП) риск развития деменции (2,12% в год против 1,50% в общей популяции) коррелировал с балльной оценкой по шкале CHA_2DS_2-VASc в большей степени, чем по шкале $CHADS_2$ [22]. В проспективном подгрупповом анализе многоцентрового

Таблица 2. Рекомендации по предупреждению КД у пациентов с ФП

Медикаментозная терапия
Фибрилляция предсердий
• Пациентам, имеющим высокий риск развития тромбоэмболических осложнений, рекомендовано назначение антикоагулянтной терапии. • Предпочтительны пероральные антикоагулянты (раннее выявление пациентов с показаниями к назначению, повышение приверженности к терапии, избегать назначения варфарина пациентам с плохо контролируемой интенсивностью антикоагулянтной терапии). • У пациентов, длительно получающих терапию антагонистом витамина К, необходим регулярный контроль МНО. • Предпочтительна тактика контроля ритма
Сопутствующие заболевания, повышающие риск развития КД
• Лечение артериальной гипертонии, поддержание целевого уровня артериального давления. • Лечение сахарного диабета, контроль уровня глюкозы в крови. Лечение сердечной недостаточности. • Избегать назначения ацетилсалициловой кислоты, за исключением специфических показаний. • Заместительная гормональная терапия по показаниям. • Лечение синдрома обструктивного апноэ во сне
Специфическое лечение болезни Альцгеймера
Немедикаментозная терапия
Выявление КД
При подозрении на КД у пациентов с ФП необходимо оценить когнитивную функцию
Коррекция ФР развития ССЗ
• Достижение целевого уровня липидов. • Отказ от курения. • Поддержание физической активности. • Соблюдение диеты (низкий уровень витаминов D, B_{12} и фолиевой кислоты повышает риск развития КД, однако эффективность пищевых добавок не доказана, употребление кальция в качестве пищевой добавки ассоциировано с увеличением риска развития деменции). • Снижение массы тела при ожирении

КД – когнитивная дисфункция; ФП – фибрилляция предсердий; МНО – международное нормализованное отношение; ФР – факторы риска; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

рандомизированного исследования SAFETY, включавшем 260 пациентов с ФП (169 с КД), была выявлена сильная обратная корреляция между суммарными балльными оценками по шкалам CHA_2DS_2-VASc и MoCA. Вероятность наличия умеренной КД увеличивалась на 46% при каждом повышении оценок по шкале CHA_2DS_2-VASc [58]. Было также отмечено, что пациенты с постоянной формой ФП имеют более выраженную КД, чем больные пароксизмальной и персистирующей ФП [36].

К сожалению, в настоящее время эффективная терапевтическая коррекция большинства звеньев патогенеза КД у больных МА невозможна; препаратов, зарегистрированных по данному показанию, в настоящий момент не существует. Основные принципы профилактики КД при ФП, согласно международному консенсусу (2018) ведущих экспертов по проблеме, приведены в табл. 2 [14].

Диагностика КД

Зачастую КД может быть незаметной и проявляться в мелочах (пропущенная встреча, использование предметов не по назначению, проблемы на работе или дома), часто связываемых со стрессом, усталостью или возрастом. При расспросе пациента стоит уделять внимание неточностям в датах и событиях, повторениям фраз, неуместным или сверхценным идеям. Необходимо учитывать анамнез неврологических или психических заболеваний, употребления наркотиков и лекарственных препаратов, патологии органов зрения и слуха.

Обследование должно включать общий анализ крови, определение уровня глюкозы, креатинина, электролитов, кальция, показателей функции печени, щитовидной железы, а также фолатов и витамина B_{12}; выявление сифилиса в группах высокого риска.

Клинические рекомендации по ФП не включают оценку когнитивной функции в перечень обязательных диагностических исследований. Вместе с тем врач должен уметь выявлять и надлежащим образом оценивать наличие и степень когнитивных нарушений, а также ФР их возникновения у пациентов с ФП.

Доступны многочисленные валидизированные методы выявления КД, включающие как краткие методы, занимающие у пожилых пациентов от 1 до 8 мин, так и более сложные батареи тестов, требующих большего количества времени (см. табл. 1).

К факторам, определяющим выбор конкретного метода, относятся время, доступное для исследования, место его проведения, владение языками (некоторые тесты недоступны на русском языке), а также цель проведения исследования (скрининг для выявления КД или деменции или верификация диагноза). С практической точки зрения, любой из кратких тестов, наиболее распространенным из которых является GPCOG (General Practitioner Assessment of Cognition), подходит для выявления КД на приеме у кардиолога или терапевта. Некоторые опросники, такие как второй этап теста GPCOG или IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly), предоставляют дополнительную информацию, поскольку позволяют оценить динамику когнитивной функции человеком, хорошо знающим пациента. Однако они обычно являются частью специализированного неврологического и гериатрического обследования.

Для выявления цереброваскулярных и дегенеративных заболеваний, исключения опухолей головного мозга и гидроцефалии рекомендовано проведение МРТ [14], результаты которой всегда должны оцениваться с учетом клинической картины и показателей когнитивных тестов ввиду их решающего значения для постановки диагноза и возможного несоответствия данным визуализации.

К нарушениям, которые могут быть выявлены при МРТ, относятся:

1. Крупные или двусторонние инфаркты, ассоциированные с атеросклерозом крупных сосудов;
2. Эмболические инфаркты с локализацией в критических зонах (гиппокамп, височная и лобная доли);
3. Лакуны, гиперинтенсивные очаги в белом веществе (лейкоареоз) и геморрагии на фоне болезни мелких сосудов;
4. Микрокровоизлияния в лобной доле, характеризующие амилоидную ангиопатию.

К тому же выявление общей атрофии головного мозга или исключительно медиальной височной области может свидетельствовать о наличии болезни Альцгеймера, хотя иногда локальное истончение коры больших полушарий и атрофия серого вещества височной и лобной долей развиваются у пациентов с подкорковыми инфарктами соответствующей локализации [59]. D. Conen и соавт. [36] предлагают использовать МРТ в качестве скринингового инструмента для диагностики перенесенных инсультов и ассоциированных с ними когнитивных нарушений, однако такая стратегия в настоящее время экономически нецелесообразна.

Аспекты назначения антикоагулянтов пациентам с ФП и КД

Назначение антикоагулянтов пожилым пациентам с ФП и КД выглядит проблематичным. В ранних исследованиях отмечена низкая приверженность больных с когнитивными нарушениями к постоянной терапии, причем у пожилых людей вероятность правильного приема препаратов снижается в 2,0–2,9 раза [60].

Согласно систематическому обзору, включившему 18 исследований с участием пациентов пожилого и старческого возраста с деменцией, приверженность к лечению в данной группе находится в диапазоне от 17 до 42%, а преждевременное прекращение приема лекарственных средств отмечается в 37–80% случаев, что приводит к увеличению риска госпитализации и смерти. Коррекция

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(10).

режима дозирования и количества лекарственных средств является одним из немногих действенных способов увеличения приверженности к лечению [61].

При анализе данных исследования ACTIVE (n=2 510) снижение оценки по опроснику MMSE (<26 баллов) у больных с ФП ассоциировалось с увеличением числа как сосудистых осложнений (6,7% против 3,6%; p=0,002), так и кровотечений (9,6% против 7,0%; p=0,04). Стоит отметить, что указанные риски были обусловлены неадекватным контролем международного нормализованного отношения (МНО) у отдельных пациентов, поскольку при учете данного фактора приведенные различия теряли свою статистическую значимость [62]. В недавно опубликованном наблюдательном исследовании с использованием псевдорандомизации было показано, что среди лиц с анамнезом ФП и деменции (n=2 575, возраст ≥65 лет) варфарин применялся редко (16%), однако его назначение было ассоциировано со снижением вероятности инсульта (ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,54 до 0,996; p=0,047) и смерти (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,60 до 0,87; p<0,001) даже у таких больных [63]. При анализе данных Шведского регистра деменции (n=49 792, 16% с ФП) назначение варфарина больным с тяжелыми когнитивными нарушениями (26% пациентов), обычно не соответствующими критериям включения в клинические исследования, могло приводить к снижению риска развития ишемического инсульта (скорректированное ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,59 до 0,98). Антикоагулянтная терапия характеризовалась также уменьшением частоты смерти от любых причин (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,59 до 0,98) при статистически незначимом увеличении риска кровотечений [64]. Разумеется, при обсуждении антитромботической терапии предпочтительно присутствие родственников или иных лиц, осуществляющих уход за больным, которые смогут в дальнейшем контролировать прием таблеток. При назначении антагонистов витамина К наиболее сложным является поддержание МНО в целевом диапазоне со своевременной коррекцией дозы. В связи с этим необходимо помнить, что, согласно действующим рекомендациям, препаратами выбора у пациентов с неклапанной ФП являются прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК). В отношении этих средств приверженность также крайне важна, поскольку пропуск приема препарата может привести к быстрому снижению его концентрации в крови вследствие относительно короткого периода полувыведения [65, 66]. Пациенты с когнитивными нарушениями различной степени имеют высокий риск падений [67], который может служить относительным противопоказанием к назначению антикоагулянтной терапии. Согласно расчетам, лишь при частоте падений, превышающей 295 случаев в год, польза от приема антикоагулянтов в качестве профилактики ишемического инсульта будет меньше возможного риска тяжелых кровотечений, что свидетельствует о необоснованности отказа от антитромботической терапии в более благоприятных ситуациях [68]. В пользу этого утверждения также свидетельствуют недавно полученные результаты анализа базы данных US MarketScan (n=28 308) среди пациентов с неклапанной ФП на фоне терапии ПОАК, у которых частота падений составила 10,8 на 100 пациенто-лет (при 95% ДИ от 10,4 до 11,3), при этом внутричерепные кровоизлияния, связанные с падениями, регистрировались в минимальном числе случаев – 0,014 на 100 пациенто-лет (при 95% ДИ от 0,003 до 0,043) [69].

Вопрос приверженности крайне актуален для всех пациентов с ФП, так как у большинства из них на момент первого инсульта была зарегистрирована недостаточная антикоагуляция. Так, по данным регистра Get With The Guidelines, собранным в период применения ПОАК, из 94 474 больных с известным анамнезом ФП (средний возраст 79,9 года), госпитализированных с первым инсультом, лишь 7,6% получали эффективную терапию варфарином (МНО ≥2), 8,8% принимали ПОАК [70].

В исследовании, включившем 111 пациентов с ФП (средний возраст 73,5 года), низкая приверженность к терапии антикоагулянтами (46,9% участников, из них >80% получали варфарин) отмечалась у пациентов более пожилого возраста и независимо ассоциировалась с КД, диагностированной при помощи шкалы MMSE (β=1,139) [71].

В мета-регрессионном анализе 29 исследований, посвященном исследованию влияния кратности приема лекарственных средств на приверженность к назначаемой терапии при хронических ССЗ, было показано, что многократный прием препаратов ассоциируется с более низкой приверженностью пациентов по сравнению с однократным, особенно при использовании строгих критериев приверженности. Так, двух- и трехкратный режимы терапии характеризуются меньшим числом принятых доз препарата (на 6,9 и 13,7% соответственно), более частым изменением кратности (на 14,0 и 27,5% соответственно) и времени приема лекарств (на 22,9 и 30,4% соответственно) [72, 73].

По данным оценки приверженности к антикоагулянтной терапии в выборке пожилых пациентов с неклапанной ФП (n=103, средний возраст 77,85 года), прием препарата 2 раза в сутки был независимым фактором, определяющим снижение приверженности (ОШ 2,88 при 95% ДИ от 1,003 до 8,286; p=0,048) [74]. В опросе пациентов с ФП (n=266) и лечащих врачей (n=178) выявлено, что больные, которым назначен антикоагулянт для однократного приема (ривароксабан, варфарин), более привержены к терапии, чем пациенты, получавшие лекарственные средства, предназначенные для двукратного приема; в последнем случае больные пропускали большее число доз препарата и в 30% случаев принимали указанные препараты один раз в сутки [75].

Учитывая изложенное, можно предполагать, что назначение ривароксабана, рекомендованного к однократному

приему, будет ассоциировано с большей приверженностью пациентов по сравнению с другими ПОАК. Еще одним доводом в пользу указанного препарата является форма выпуска в календарной упаковке, которая, согласно систематическому Кохрановскому обзору 12 рандомизированных клинических исследований (n=2196), ассоциирована с увеличением доли принятых таблеток (средняя разница 11% при 95% ДИ от 6 до 17%) [76]. По данным проспективного Дрезденского регистра, более 78% пациентов (n=1204) продолжали терапию ривароксабаном через 2 года после начала наблюдения, что является очень хорошим показателем приверженности [77]. В проспективном

Таблица 3. Текущие исследования по оценке влияния различных методов лечения ФП на когнитивную функцию

Исследование (Clintrials.gov)	Дизайн исследования	Конечные точки, связанные с КД
EAST (Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial) NCT01288352	Проспективное рандомизированное слепое исследование (n=2 810). Сравнение влияния ранней тактики контроля ритма (антиаритмическая терапия, катетерная абляция) и обычной терапии	Вторичная конечная точка: оценка по шкале MoCA через 24 мес после рандомизации
BRAIN-AF (Blinded Randomized Trial of Anticoagulation to Prevent Ischemic Stroke and Neurocognitive Impairment in AF) NCT02387229	Проспективное рандомизированное двойное слепое исследование (n=6 396). Сравнение эффективности ацетилсалициловой кислоты и ривароксабана 15 мг в отношении профилактики инсульта и снижения когнитивных функций у пациентов с неклапанной ФП	Вторичная конечная точка: оценки по шкалам 3MS, MMSE и MoCA на визитах в конце периода наблюдения
GIRAF (Cognitive Impairment Related to Atrial Fibrillation Prevention Trial) NCT01994265	Проспективное рандомизированное слепое исследование (n=200). Сравнение эффективности дабигатрана (150 мг 2 раза в сутки) и варфарина (целевое МНО 2,0–3,0) в отношении профилактики КД у пациентов с ФП в течение 2 лет	Первичная конечная точка: снижение когнитивной функции (шкалы MoCA + NINDS-CSN) через 1 год и в конце периода наблюдения
DIAL-F (Cognitive Impairment in Atrial Fibrillation) NCT01816308	Проспективное исследование случай–контроль (n=888). Снижение когнитивной функции у пациентов, перенесших катетерную абляцию, по сравнению с антиаритмической терапией у пациентов с ФП в течение 2 лет	Первичная конечная точка: улучшение или отсутствие ухудшения когнитивной функции по шкале MoCA через 2 года наблюдения
SWISS-AF (Swiss Atrial Fibrillation Cohort Study) NCT02105844	Проспективное наблюдательное многоцентровое когортное исследование (n=2 600). Изучение особенностей структурного повреждения головного мозга, механизмов развития КД у пациентов с ФП	Ежегодная оценка когнитивной функции, МРТ в начале и через 2 года наблюдения
CAF (Impact of Anticoagulation Therapy on the Cognitive Decline and Dementia in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation) NCT03061006	Проспективное рандомизированное исследование (n=120). Сравнение эффективности дабигатрана и варфарина в отношении профилактики КД у пациентов с ФП	Первичная конечная точка: диагностированная неврологом деменция или клинически значимое ухудшение когнитивной функции по данным оценок по специфическим шкалам. Вторичная конечная точка: изменение оценок по шкале MMSE и ишемической шкале Хачинского через 24 мес после рандомизации
Comparison of Brain Perfusion in Rhythm Control and Rate Control of Persistent Atrial Fibrillation NCT02633774	Проспективное рандомизированное исследование (n=200). Сравнение тактики контроля ритма и ЧСС	Первичная конечная точка: оценка когнитивной функции по шкале MoCA и оценка перфузии головного мозга по данным КТ через 3 мес наблюдения
NASPAF-ICH (NOACs for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation and Previous ICH) NCT02998905	Проспективное рандомизированное исследование (n=100) Сравнение ПОАК и ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ФП, высоким риском развития тромбоэмболических осложнений и внутричерепным кровотечением в анамнезе	Вторичная конечная точка: оценка когнитивной функции по шкалам MoCA и mRS через 1 год и в конце периода наблюдения
NOAH (Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial High Rate Episodes) NCT02618577	Проспективное рандомизированное двойное слепое многоцентровое исследование (n=2686). Сравнение терапии эдоксабаном у пациентов с высоким риском развития ФП и субклинической ФП (atrial high-rate episodes, AHRE) со стандартным лечением	Вторичная конечная точка: оценка когнитивной функции по шкалам MoCA через 12 и 24 мес после рандомизации
OCEAN (Optimal Anticoagulation for Higher Risk Patients Post-Catheter Ablation for Atrial Fibrillation Trial) NCT02168829	Проспективное рандомизированное исследование (n=1572). Сравнение терапии ривароксабаном (15 мг) и ацетилсалициловой кислотой после абляции очага ФП	Вторичная конечная точка: нейрофизиологические тесты через 3 года наблюдения

ФП – фибрилляция предсердий; КД – когнитивная дисфункция; МНО – международное нормализованное отношение; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЧСС – частота сердечных сокращений; КТ – компьютерная томография; ПОАК – пероральные антикоагулянты.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(10).

наблюдательном исследовании в условиях клинической практики XANTUS Pooled (n=11121) частота досрочного прекращения терапии не превышала 5%, что является косвенным свидетельством не только удобства приема препарата, но и его эффективности и безопасности [78].

Перспективы дальнейших исследований

По данным Фрамингемского исследования, за более чем 3 последних десятилетия отмечено снижение риска развития деменции, ассоциированного с ФП (ОР 0,77 при 95% ДИ от 0,67 до 0,88), что может свидетельствовать о значительном увеличении эффективности антикоагулянтной терапии и контроля других ФР [79].

Перспективными исследованиями на тему профилактики КД при ФП являются работы, посвященные вопросам поддержания синусового ритма и применения антикоагулянтов на разных стадиях развития подобных нарушений (табл. 3).

Задачами других научных работ являются разработка разнонаправленных лечебных мероприятий, изучение новых (в том числе генетических) биомаркеров для выявления пациентов с высоким риском когнитивных нарушений и его возможного снижения [14].

Заключение

Ассоциация фибрилляции предсердий с когнитивными нарушениями, снижением когнитивной функции и деменцией подтверждена данными многочисленных эпидемиологических исследований, позволяющих установить причинно-следственный характер данной взаимосвязи и считать мерцательную аритмию одним из факторов риска когнитивных расстройств.

Предполагается, что своевременно назначенная полноценная антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий может играть важную роль в профилактике дементных и додементных изменений. Вне зависимости от дальнейшего подтверждения данной концепции наличие когнитивных нарушений не должно быть препятствием для назначения антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий, при этом основное внимание необходимо уделять вопросам приверженности пациентов к лечению. В этом отношении потенциально могут иметь значение такие особенности ривароксабана, как однократный прием и календарная упаковка.

Публикация подготовлена при поддержке компании Байер.
Конфликт интересов отсутствует.

PP-XAR-RU-0189-1

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2018 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2018;137(12):e67–492. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000558
2. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. European Heart Journal. 2013;34(35):2746–51. DOI: 10.1093/eurheartj/eht280
3. Wu Y-T, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MMB, Skoog I et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. The Lancet Neurology. 2016;15(1):116–24. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00092-7
4. Diener H-C, Hart RG, Koudstaal PJ, Lane DA, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Cognitive Function. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(5):612–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.077
5. Silva RMFLD, Miranda CM, Liu T, Tse G, Roever L. Atrial Fibrillation and Risk of Dementia: Epidemiology, Mechanisms, and Effect of Anticoagulation. Frontiers in Neuroscience. 2019;13:18. DOI: 10.3389/fnins.2019.00018
6. 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. [Russian: 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]. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10173
7. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clinical Epidemiology. 2014;6:213–20. DOI: 10.2147/CLEP.S47385
8. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and meta-analysis. Alzheimer's & Dementia. 2013;9(1):63-75.e2. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.11.007
9. Erkinjuntti T, Østbye T, Steenhuis R, Hachinski V. The Effect of Different Diagnostic Criteria on the Prevalence of Dementia. New England Journal of Medicine. 1997;337(23):1667–74. DOI: 10.1056/NEJM199712043372306
10. de Bruijn RF, Bos MJ, Portegies ML, Hofman A, Franco OH, Koudstaal PJ et al. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. BMC Medicine. 2015;13(1):132. DOI: 10.1186/s12916-015-0377-5
11. Hahn L, Kessler J. A new scoring system for increasing the sensitivity of the MMSE. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie. 2019; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s00391-019-01516-4
12. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. Journal of the American Geriatrics Society. 2005;53(4):695–9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
13. Nishtala A, Piers RJ, Himali JJ, Beiser AS, Davis-Plourde KL, Saczynski JS et al. Atrial fibrillation and cognitive decline in the Framingham Heart Study. Heart Rhythm. 2018;15(2):166–72. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.09.036
14. Dagres N, Chao T-F, Fenelon G, Aguinaga L, Benhayon D, Benjamin EJ et al. 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? EP Europace. 2018;20(9):1399–421. DOI: 10.1093/europace/euy046
15. Madhavan M, Graff-Radford J, Piccini JP, Gersh BJ. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. Nature Reviews Cardiology. 2018;15(12):744–56. DOI: 10.1038/s41569-018-0075-z

16. Ratcliffe PJ, Wilcock GK. Cerebrovascular disease in dementia: the importance of atrial fibrillation. Postgraduate Medical Journal. 1985;61(713):201–4. DOI: 10.1136/pgmj.61.713.201
17. Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, Longstreth WT, Sitlani CM, Dublin S et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: A longitudinal cohort study. Neurology. 2013;81(2):119–25. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829a33d1
18. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. Canadian Medical Association Journal. 2012;184(6):E329–36. DOI: 10.1503/cmaj.111173
19. Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. Heart Rhythm. 2010;7(4):433–7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.12.004
20. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis. Heart Rhythm. 2012;9(11):1761-1768.e2. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.07.026
21. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive Impairment Associated With Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. Annals of Internal Medicine. 2013;158(5_Part_1):338. DOI: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007
22. Liao J-N, Chao T-F, Liu C-J, Wang K-L, Chen S-J, Tuan T-C et al. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation – A nationwide population-based cohort study. International Journal of Cardiology. 2015;199:25–30. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.06.170
23. Demenko T.N., Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Characteristics of cognitive function, quality of life and psychological state of patients with different forms of atrial fibrillation. Russian Heart Journal. 2017;17(2):123–34. [Russian: Деменко Т.Н., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Особенности когнитивных функций, качества жизни и психологического состояния пациентов с разными формами фибрилляции предсердий. Сердце: Журнал для практических врачей. 2017;16(2):123-34]. DOI: 10.18087/rhj.2017.2.2336
24. Chen LY, Norby FL, Gottesman RF, Mosley TH, Soliman EZ, Agarwal SK et al. Association of Atrial Fibrillation With Cognitive Decline and Dementia Over 20 Years: The ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study). Journal of the American Heart Association. 2018;7(6):e007301. DOI: 10.1161/JAHA.117.007301
25. Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, Canonico M, Bobak M, Elbaz A et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. European Heart Journal. 2017;38(34):2612–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx208
26. Alonso A, Knopman DS, Gottesman RF, Soliman EZ, Shah AJ, O'Neal WT et al. Correlates of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study (ARIC-NCS). Journal of the American Heart Association. 2017;6(7):e006014. DOI: 10.1161/JAHA.117.006014
27. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD et al. Atrial Fibrillation Patients Treated With Long-Term Warfarin Anticoagulation Have Higher Rates of All Dementia Types Compared With Patients Receiving Long-Term Warfarin for Other Indications. Journal of the American Heart Association. 2016;5(7):e003932. DOI: 10.1161/JAHA.116.003932
28. Ding M, Fratiglioni L, Johnell K, Santoni G, Fastbom J, Ljungman P et al. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging: A population-based study. Neurology. 2018;91(19):e1732–40. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006456
29. Poggesi A, Inzitari D, Pantoni L. Atrial Fibrillation and Cognition: Epidemiological Data and Possible Mechanisms. Stroke. 2015;46(11):3316–21. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008225
30. Kalantarian S, Ruskin JN. Atrial Fibrillation and Cognitive Decline. Cardiology Clinics. 2016;34(2):279–85. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.12.011
31. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis. Neurology. 2011;76(10):914–22. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820f2e38
32. Silva DS, Coan AC, Avelar WM. Neuropsychological and neuroimaging evidences of cerebral dysfunction in stroke-free patients with atrial fibrillation: A review. Journal of the Neurological Sciences. 2019;399:172–81. DOI: 10.1016/j.jns.2019.02.027
33. Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC, Cha SS, Bailey KR, Gersh BJ et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. European Heart Journal. 2007;28(16):1962–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm012
34. Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, Raimondo C, Pianelli M, Toso E 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):1990–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.074
35. Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, Lee H, Retzepi K, Mansour M et al. Association Between Atrial Fibrillation and Silent Cerebral Infarctions: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of Internal Medicine. 2014;161(9):650–8. DOI: 10.7326/M14-0538
36. Conen D, Rodondi N, Müller A, Beer JH, Ammann P, Moschovitis G et al. Relationships of Overt and Silent Brain Lesions With Cognitive Function in Patients With Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(9):989–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.12.039
37. van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, Chen C, Schneider JA, Wardlaw JM et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. The Lancet Neurology. 2017;16(9):730–40. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30196-5
38. de Bruijn RFAG, Portegies MLP, Leening MJG, Bos MJ, Hofman A, van der Lugt A et al. Subclinical cardiac dysfunction increases the risk of stroke and dementia: The Rotterdam Study. Neurology. 2015;84(8):833–40. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001289
39. Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. European Heart Journal. 2008;29(17):2125–32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn341
40. Alosco ML, Spitznagel MB, Sweet LH, Josephson R, Hughes J, Gunstad J. Atrial Fibrillation Exacerbates Cognitive Dysfunction and Cerebral Perfusion in Heart Failure. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2015;38(2):178–86. DOI: 10.1111/pace.12543
41. Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, Hjaltason H et al. Atrial Fibrillation is Associated With Reduced Brain Volume and Cognitive Function Independent of Cerebral Infarcts. Stroke. 2013;44(4):1020–5. DOI: 10.1161/STROKEAHA.12.679381
42. 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
43. Piers RJ, Nishtala A, Preis SR, DeCarli C, Wolf PA, Benjamin EJ et al. Association between atrial fibrillation and volumetric magnetic resonance imaging brain measures: Framingham Offspring Study. Heart Rhythm. 2016;13(10):2020–4. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.07.004
44. de la Torre JC. Alzheimer Disease as a Vascular Disorder: Nosological Evidence. Stroke. 2002;33(4):1152–62. DOI: 10.1161/01.STR.0000014421.15948.67
45. 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
46. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(22):2263–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.063
47. Kornej J, Reinhardt C, Kosiuk J, Arya A, Hindricks G, Adams V et al. Response of High-Sensitive C-Reactive Protein to Catheter Ablation of Atrial Fibrillation and Its Relation with Rhythm Outcome. PLoS ONE. 2012;7(8):e44165. DOI: 10.1371/journal.pone.0044165
48. Marcus GM, Smith LM, Ordovas K, Scheinman MM, Kim AM, Badhwar N et al. Intracardiac and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2010;7(2):149–54. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.10.004

49. Rotter M, Jaïs P, Vergnes M-C, Nurden P, Takahashi Y, Sanders P et al. Decline in C-Reactive Protein After Successful Ablation of Long-Lasting Persistent Atrial Fibrillation. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(6):1231–3. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.12.038
50. Pinto A, Tuttolomondo A, Casuccio A, Di Raimondo D, Di Sciacca R, Arnao V et al. Immuno-inflammatory predictors of stroke at follow-up in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation (NVAF). Clinical Science. 2009;116(10):781–9. DOI: 10.1042/CS20080372
51. Yang J, Hossein Noyan-Ashraf M, Meissner A, Voigtlaender-Bolz J, Kroetsch JT, Foltz W et al. Proximal Cerebral Arteries Develop Myogenic Responsiveness in Heart Failure via Tumor Necrosis Factor-α–Dependent Activation of Sphingosine-1-Phosphate Signaling. Circulation. 2012;126(2):196–206. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039644
52. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. Europace. 2016;18(10):1455–90. DOI: 10.1093/europace/euw161
53. Silva DS, Avelar WM, de Campos BM, Lino APBL, Balthazar MLF, Figueiredo MJO et al. Default Mode Network Disruption in Stroke-Free Patients with Atrial Fibrillation. Cerebrovascular Diseases. 2018;45(1–2):78–84. DOI: 10.1159/000486689
54. Banerjee G, Chan E, Ambler G, Wilson D, Cipolotti L, Shakeshaft C et al. Effect of small-vessel disease on cognitive trajectory after atrial fibrillation-related ischaemic stroke or TIA. Journal of Neurology. 2019;266(5):1250–9. DOI: 10.1007/s00415-019-09256-6
55. Rollo J, Knight S, May HT, Anderson JL, Muhlestein JB, Bunch TJ et al. Incidence of Dementia in Relation to Genetic Variants at PITX2, ZFHX3, and ApoE ε4 in Atrial Fibrillation Patients. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2015;38(2):171–7. DOI: 10.1111/pace.12537
56. Proietti M, Recchia A, Riva E, Lucca U, Tettamanti M, Mannucci PM et al. Relationship between atrial fibrillation and cognitive decline in individuals aged 80 and older. European Journal of Internal Medicine. 2017;46:6–10. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.08.010
57. Graves KG, May HT, Jacobs V, Bair TL, Stevens SM, Woller SC et al. Atrial fibrillation incrementally increases dementia risk across all CHADS 2 and CHA 2 DS 2 VASc strata in patients receiving long-term warfarin. American Heart Journal. 2017;188:93–8. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.02.026
58. Ball J, Carrington MJ, Stewart S, on behalf of the SAFETY investigators. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? Heart. 2013;99(8):542–7. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303182
59. Heiss W-D, Rosenberg GA, Thiel A, Berlot R, de Reuck J. Neuroimaging in vascular cognitive impairment: a state-of-the-art review. BMC Medicine. 2016;14(1):174. DOI: 10.1186/s12916-016-0725-0
60. Salas M. Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: The Rotterdam Study. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2001;70(6):561–6. DOI: 10.1067/mcp.2001.119812
61. El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H. Medication Adherence in Older Patients With Dementia: A Systematic Literature Review. Journal of Pharmacy Practice. 2018;31(3):322–34. DOI: 10.1177/0897190017710524
62. Flaker GC, Pogue J, Yusuf S, Pfeffer MA, Goldhaber SZ, Granger CB et al. Cognitive Function and Anticoagulation Control in Patients With Atrial Fibrillation. Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes. 2010;3(3):277–83. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.884171
63. Orkaby AR, Ozonoff A, Reisman JI, Miller DR, Zhao S, Rose AJ. Continued Use of Warfarin in Veterans with Atrial Fibrillation After Dementia Diagnosis. Journal of the American Geriatrics Society. 2017;65(2):249–56. DOI: 10.1111/jgs.14573
64. Subic A, Cermakova P, Religa D, Han S, von Euler M, Kåreholt I et al. Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Dementia: A Cohort Study from the Swedish Dementia Registry. Journal of Alzheimer's Disease. 2018;61(3):1119–28. DOI: 10.3233/JAD-170575
65. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Valdés M, Vicente V, Marín F et al. Reduced Time in Therapeutic Range and Higher Mortality in Atrial Fibrillation Patients Taking Acenocoumarol. Clinical Therapeutics. 2018;40(1):114–22. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.11.014
66. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GYH, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Thrombosis and Haemostasis. 2017;117(02):209–18. DOI: 10.1160/TH16-10-0757
67. Allali G, Launay CP, Blumen HM, Callisaya ML, De Cock A-M, Kressig RW et al. Falls, Cognitive Impairment, and Gait Performance: Results From the GOOD Initiative. Journal of the American Medical Directors Association. 2017;18(4):335–40. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.10.008
68. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. Archives of Internal Medicine. 1999;159(7):677–85. PMID: 10218746
69. Coleman CI, Miao B, Bunz TJ, Sood N. Estimating the rate of fall-related intracranial hemorrhage in nonvalvular atrial fibrillation patients receiving oral anticoagulation. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(9):291. DOI: 10.1016/S0735-1097(19)30899-X
70. Xian Y, O'Brien EC, Liang L, Xu H, Schwamm LH, Fonarow GC et al. Association of Preceding Antithrombotic Treatment With Acute Ischemic Stroke Severity and In-Hospital Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation. JAMA. 2017;317(10):1057. DOI: 10.1001/jama.2017.1371
71. Jankowska-Polańska B, Katarzyna L, Lidia A, Joanna J, Dudek K, Izabella U. Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation. Journal of geriatric cardiology: JGC. 2016;13(7):559–65. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.006
72. 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
73. Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Leclaire J, Duh MS. Impact of Daily Dosing Frequency on Adherence to Chronic Medications Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. Advances in Therapy. 2012;29(8):675–90. DOI: 10.1007/s12325-012-0040-x
74. Rossi AP, Facchinetti R, Ferrari E, Nori N, Sant S, Masciocchi E et al. Predictors of self-reported adherence to direct oral anticoagulation in a population of elderly men and women with non-valvular atrial fibrillation. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2018;46(2):139–44. DOI: 10.1007/s11239-018-1679-1
75. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A, Connors S. Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. Canadian Journal of Cardiology. 2016;32(6):747–53. DOI: 10.1016/j.cjca.2015.09.023
76. 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
77. 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
78. Camm AJ, Amarenco 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
79. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study. New England Journal of Medicine. 2016;374(6):523–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1504327

Поступила 12.04.19 (Received 12.04.19)