



К. В. АНТОНЕНКО^{1,2}, Ю. В. ФЛОМІН³, А. В. АНТОНЕНКО¹,
Л. О. ВАКУЛЕНКО², Л. І. СОКОЛОВА¹

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва»

³ МЦ «Універсальна клініка „Оберіг“», Київ

Фібриляція передсердь як чинник ризику когнітивних розладів. Огляд літератури

Фібриляція передсердь (ФП) та когнітивні розлади (КР) на сьогоднішній день є поширеною проблемою, особливо серед осіб похилого віку. Численні дослідження останніх років демонструють взаємозв'язок між ФП та КР, зокрема з деменцією. З огляду на збільшення поширеності ФП з віком і постаріння населення прогнозують, що кількість осіб з КР зростатиме.

До основних патогенетичних чинників, що відіграють роль у розвитку КР при ФП, належать вогнищеві ураження (макро- та мікроінфаркти, мікрокрововиливи), гіперперфузія головного мозку та системна запальна реакція. Безсимптомні (приховані, або «німі») інфаркти головного мозку, що є випадковою знахідкою під час проведення нейровізуалізації, трапляються частіше, ніж маніфестні церебральні інсульти, й асоціюються з КР. У пацієнтів з ФП їх виявляють частіше, ніж в осіб без ФП, тому, на думку багатьох дослідників, ФП є вагомим чинником їхнього виникнення.

Деменції, КР та старінню головного мозку можна запобігти. Для збереження здоров'я мозку найбільше значення мають здоровий спосіб життя (особливо здорове харчування, достатня фізична активність та нормальна маса тіла) і правильне лікування захворювань, які належать до судинних чинників ризику (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гіперхолестеринемія та ФП). Є дані, що вчасно призначена антикоагулянтна терапія у пацієнтів з ФП може знизити ризик розвитку КР. Останні дослідження демонструють перевагу прямих пероральних антикоагулянтів над варфарином щодо профілактики розвитку КР у пацієнтів з ФП. Перспективними напрямками досліджень є вивчення нових (зокрема генетичних) біомаркерів високого ризику КР, порівняння прямих пероральних антикоагулянтів для визначення оптимальної профілактики КР, підвищення прихильності пацієнтів до терапії, застосування нефармакологічних стратегій для підтримки синусового ритму.

Ключові слова: фібриляція передсердь, когнітивні розлади, деменція, антикоагулянтна терапія, прямих пероральних антикоагулянтів, чинники ризику.

Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішою аритмією у медичній практиці, що зумовлено значною смертністю, погіршенням функціонального стану та зниженням якості життя [1]. Поширеність ФП зростає з віком і становить 3—4% серед пацієнтів віком 60—70 років та близько 20% серед осіб віком понад 85 років [53, 68]. З огляду на збільшення частоти ФП з віком і постаріння населення прогнозують, що кількість осіб з ФП у Європі до 2060 р. зросте до 17,9 млн [39]. В осіб з ФП ризик мозкового інсульту у 5 разів вищий, ніж у осіб аналогічного віку без ФП [25, 43]. Ризик пов'язаного з ФП інсульту зростає з 1,5%

у пацієнтів віком 50—59 років до 23,5% в осіб віком 80—89 років [67]. Інсульт — важливий чинник ризику та предиктор когнітивних розладів (КР).

Із постарінням населення також пов'язана деменція. Згідно з оцінками дослідження Глобального тягаря захворювань (Global Burden of Disease (GBD)), у 2019 р. у світі було 57,4 млн осіб з деменцією, а до 2050 року їхня кількість збільшиться до 152,8 млн. В Україні кількість осіб з деменцією у 2019 р. була понад 650 тис., а до 2050 року — сягне 1 млн [19].

Виявлено багато чинників ризику деменції, зокрема серцево-судинні чинники ризику, такі як гіпертонія, цукровий діабет, тютюнокуріння та інсульт [3]. Показано, що судинні чинники ризику

Стаття надійшла до редакції 4 березня 2022 р.

відіграють певну роль у розвитку не лише судинної деменції, а й хвороби Альцгеймера [11]. Фібриляція передсердь поєднує багато чинників ризику з когнітивними порушеннями та деменцією. Понад 20 років тому у звіті про популяційне дослідження A. Ott та співавт. вперше повідомили про значущі асоціації між ФП і деменцією, незалежно від попередньої історії інсульту [50]. Для такого зв'язку запропоновано кілька потенційних механізмів (гіперперфузія головного мозку, системна запальна реакція, церебральна атрофія та спільні чинники ризику). Крім того, продемонстровано, що молодший вік діагностики ФП, то вищий ризик розвитку деменції [7]. Розвитку деменції та швидкому постарінню головного мозку можна запобігти насамперед за допомогою здорового способу життя (особлива увага — здоровому харчуванню, достатній фізичній активності та нормальній масі тіла) та контролю судинних чинників ризику (артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, гіперхолестеринемії). Не менш важливим є призначення антикоагулянтної терапії для вторинної профілактики інсульту.

Розвиток знань щодо взаємозв'язку між фібриляцією передсердь та когнітивними розладами протягом останніх 30 років

Перші роботи, присвячені вивченню питань взаємозв'язку між ФП та КР, опубліковано у 1997 р. У них отримано суперечливі результати [14, 49, 50]. Протягом наступного десятиліття (2000—2010) опубліковано понад 10 праць, що стосуються дослідження цієї проблеми [60]. Автори чотирьох праць повідомили про відсутність різниці при оцінці когнітивних здібностей у пацієнтів з/без ФП на момент обстеження [51, 57] чи за період спостереження за пацієнтами (від 12 місяців до 9 років) [45, 51, 52, 57]. З іншого боку, прямо пропорційний зв'язок доведено в дослідженнях з кумулятивною часткою понад 40 тис. пацієнтів (що в 9 разів переважає сукупний розмір вибірки всіх досліджень з негативними результатами спостереження) [4, 7, 9, 12, 15, 36, 64]. Аналіз даних 37 025 пацієнтів (середній вік — 60,6 року) з бази даних проспективного дослідження Intermountain Heart Collaborative Study з 5-річним періодом спостереження за пацієнтами щодо розвитку ФП та деменції виявив асоціацію ФП з усіма типами деменції, зокрема з хворобою Альцгеймера, найвиразніший зв'язок — у віковій групі пацієнтів < 70 років [7].

У 2010—2021 рр. кількість досліджень збільшувалася. Переважали мультицентрові дослідження. Так, за даними аналізу проспективних мультицентрових досліджень ONTAGRET і TRANSCEND (n = 31 506, період спостереження — 56 міс) у пацієнтів з ФП (n = 3068) частіше відзначали розвиток КР (n = 526; відносний ризик (ВР) 1,14 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,03—1,26), деменції (n = 299; ВР 1,30 (95 % ДІ 1,14—1,49)) та втра-ти здатності до самообслуговування (n = 356; ВР

1,35 (95 % ДІ 1,19—1,54)) порівняно з особами без ФП [46]. Пацієнти з ФП мають статистично значущо вищий ризик розвитку КР незалежно від наявності інфаркту головного мозку в анамнезі. Такого висновку дійшли у великому метааналізі, який об'єднав ретроспективні вибірки пацієнтів (21 дослідження, n = 89 907) (ВР 1,34 (95 % ДІ 1,13—1,58)). Окрім того, виявлено значне збільшення ризику розвитку деменції на тлі ФП (ВР 1,38 (95 % ДІ 1,22—1,56)) [31]. Недавно опублікований в журналі «Stroke» метааналіз (14 досліджень, n = 14 360) продемонстрував підвищений ризик розвитку КР у пацієнтів з перенесеним інсультом в анамнезі та наявною ФП (ВР когнітивних порушень — 1,60 (95 % ДІ 1,20—2,14), ВР деменції — 3,11 (95 % ДІ 2,05—4,73)) [37]. В азіатській популяції також установлено схожі закономірності: при вивченні бази даних великої страхової компанії (n = 332 665) у 29 012 пацієнтів з ФП зафіксували вищий ризик розвитку деменції (ВР 1,42 (95 % ДІ 1,40—1,45)) з коригуванням на такі показники, як вік, стать, інші захворювання та прийом лікарських препаратів [42]. Цікаві дані отримано у дослідженні Atherosclerosis Risk in Communities (n = 12 515, середній вік — 56,9 року), яке тривало понад 20 років (з 1990—1992 до 2011—2013). Розвиток ФП і деменції відзначено у 2106 та 1157 пацієнтів відповідно. Після коригування з урахуванням чинників ризику серцево-судинних захворювань, установлено, що зниження глобальної когнітивної функції було швидшим у пацієнтів з ФП (зниження Z-score на 0,115 порівняно з пацієнтами без ФП (95 % ДІ 0,014—0,215) [8]. Набір пацієнтів у дослідженні Atherosclerosis Risk in Communities у подальшому було продовжено. Недавно опубліковані дані щодо взаємозв'язку між ризиком розвитку деменції після перенесеного ішемічного інсульту залежно від його тяжкості за шкалою тяжкості інсульту Національних інститутів здоров'я США (NIHSS) та кількістю інсультів в анамнезі [38]. Порівняно з особами без інсульту в анамнезі ризик розвитку деменції був найбільшим у пацієнтів, які перенесли два інсульти або більше середньої тяжкості (NIHSS — 11—15 балів) чи тяжких (NIHSS \geq 16 балів) (ВР 6,68 (95 % ДІ 3,77—11,83)), менший ризик (ВР 3,48 (95 % ДІ 2,5—4,76)) — у тих, хто переніс два інсульти або більше малих (NIHSS \leq 5 балів) чи легкої тяжкості (NIHSS 6—10 балів), ще менший ризик (ВР 3,47 (95 % ДІ 2,23—5,40)) — у пацієнтів після одного інсульту середньої тяжкості або тяжкого, найменший ризик — у хворих після одного інсульту малого або легкої тяжкості (ВР 1,76 (95 % ДІ 1,49—2,00)) [38].

В іншому проспективному спостереженні 10 308 осіб віком від 45 до 85 років частота розвитку деменції (5,5 %) була вищою у пацієнтів з ФП порівняно з особами без цього порушення серцевого ритму (ВР 1,87 (95 % ДІ 1,37—2,55)), а темп розвитку КР, який виявляли за допомогою

батареї когнітивних тестів, корелював з тривалістю анамнезу ФП ($p = 0,01$) [61]. У роботі, присвяченій оцінці окремих когнітивних доменів учасників Фремінгемського дослідження без наявності в анамнезі інсульту і деменції ($n = 2682$, середній вік — 72 роки, 4 % з ФП), у всіх пацієнтів з ФП відзначено зниження уваги, а у пацієнтів чоловічої статі — погіршення абстрактного мислення та виконавчих функцій [48]. Чи є ФП чинником ризику розвитку хвороби Альцгеймера, відомо менше. Недавній метааналіз (6 досліджень, $n = 56\,370$, період спостереження — від 3 до 25 років) виявив підвищений ризик розвитку хвороби Альцгеймера на тлі ФП [56]. Отже, епідеміологічні дані доводять, що ФП є незалежним чинником розвитку КР, зокрема деменції.

Патогенез розвитку когнітивних розладів на тлі фібриляції передсердь

До потенційних механізмів розвитку деменції у пацієнтів з ФП належать цереброваскулярні чинники (макро- та мікроінфаркти, мікрокрововиливи), гіперперфузія мозку (первинна, пов'язана з ФП, та вторинна, пов'язана із серцевою недостатністю), нейродегенерація (первинна, пов'язана з ФП, віддалена, вторинна щодо мозкових інфарктів) та інші чинники (ендотеліальна дисфункція, запалення, підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єра) [44]. Н.-С. Diener серед потенційних механізмів, які лежать в основі розвитку КР і асоційовані з ФП, виділяє взаємозв'язок між цими патологіями, наслідковий зв'язок та механізм епіфеномену [10] (таблиця).

Кардіогенна емболія зумовлює 20—30 % інфарктів головного мозку і вважається однією з провідних причин ішемічних уражень головного мозку [32]. Кардіоемболічний інсульт асоціюється не лише з гіршими результатами лікування, зокрема з вищим ризиком смерті або інвалідності порівняно з іншими підтипами ішемічних інсультів [2, 21], а і з високим ризиком розвитку постінсультних КР [40]. Однак кардіоемболічний інсульт — це лише верхівка айсберга.

Безсимптомні (приховані, німі) інфаркти головного мозку, які виявляють під час проведення нейровізуалізації, за наявності ФП трапляються частіше, ніж маніфестні інсульти, асоційовані з КР, і, на думку багатьох дослідників, є вирішальним чинником їхнього виникнення [18, 58]. За даними системного огляду з проведенням метааналізу когортних досліджень з описом окремих серій випадків, ризик розвитку безсимптомних інфарктів головного мозку на тлі ФП збільшувався в 2,2—7,2 рази [30]. В окрему групу можна виділити мікроінфаркти, які виявляють лише за допомогою високопольних магнітно-резонансних томографів. Вони також пов'язані з розвитком КР [65]. ФП є також незалежним чинником розвитку таких церебральних мікроінфарктів [66].

Відсутність ритмічних скорочень лівого шлуночка в разі ФП може сприяти невеликому зниженню серцевого викиду та опосередковано призвести до хронічної гіперперфузії головного мозку і, як наслідок, до розвитку КР [5]. Знижений серцевий викид за відсутності клінічної серцевої недостатності асоційований зі зниженням церебрального мозкового кровотоку у людей похилого віку, особливо з кровопостачанням скроневих часток головного мозку [28], що своєю чергою пов'язано з розвитком деменції, зокрема хвороби Альцгеймера [27].

Фібриляція передсердь є індуктором вивільнення С-реактивного білка та прозапальних цитокінів (інтерлейкінів ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-8, а також фактора некрозу пухлин α) [20]. У когортному проспективному дослідженні у 373 пацієнтів з ФП, за якими спостерігали протягом 3 років, окрім віку і артеріальної гіпертензії, незалежними предикторами розвитку ішемічного інсульту були підвищені рівні фактора некрозу пухлини α (ВР 2,81 (95 % ДІ 1,80—3,70), $p = 0,0001$), ІЛ-6 (ВР 2,43 (95 % ДІ 1,78—3,05), $p = 0,0001$) та фактора Віллебранда (ВР 3,69 (95 % ДІ 1,96—4,53), $p = 0,0001$) [55]. Щодо генетичних мутацій є повідомлення про взаємозв'язок між геном P1TX2 та деменцією у пацієнтів з ФП, але для підтвердження цього необхідно провести більш дослідження [59].

Т а б л и ц я

Потенційні механізми, які лежать в основі розвитку когнітивних розладів на тлі фібриляції передсердь (10)

Взаємозв'язок	Генетична схильність до деменції та ФП Спільні чинники ризику (вік, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет)
Наслідковий зв'язок	Клінічний інсульт Приховані/німі (макро) інфаркти головного мозку, виявлені під час нейровізуалізації Церебральні мікроінфаркти, спричинені: <ul style="list-style-type: none"> • мікроемболією; • ФП-асоційованим протромботичним станом; • ФП-індукованими нейроендокринними змінами (наприклад, мозковий натрійуретичний пептид); • гіперперфузією; • запаленням Знижений мозковий кровотік
Епіфеномен	Лікування ФП (наприклад, β -блокаторами) спричиняє когнітивні порушення

Цікаві результати отримали S. Knecht та співавт. при обстеженні 533 пацієнтів (з них 16 % з ФП, середній вік — (60 ± 12) років, без інфаркту головного мозку в анамнезі). За даними 3 Тл магнітно-резонансної томографії головного мозку, у пацієнтів з ФП виявлене статистично значуще зменшення об'єму гіпокампа [36]. В іншому дослідженні з участю 4251 пацієнта (середній вік — (76 ± 5) років, 330 пацієнтів з ФП) без діагнозу «деменція» наявність ФП асоціювалася зі зменшенням об'єму головного мозку, найвиразнішим у пацієнтів з тривалим перебігом аритмії та з її формою, що персистує, порівняно з пароксизмальною формою [63]. Ці дані підтверджено в дослідженні Framingham Offspring ($n = 2144$, середній вік — $(61,8 \pm 9,3)$ року, 3,4 % пацієнтів з ФП). Наявність ФП також асоціювалася з меншим об'ємом головного мозку загалом та об'ємом лобних і скроневих часток. Після коригування на чинники судинного ризику та наявність гена *APOE4*, залишився взаємозв'язок між ФП та об'ємом лобних часток [54].

Профілактика когнітивних розладів та деменції у пацієнтів з фібриляцією передсердь

Згідно з чинними рекомендаціями Європейської асоціації кардіологів (ESC, 2020), рішення щодо призначення антикоагулянтів у разі підтвердження діагнозу ФП приймають на підставі оцінки ризику інсульту чи системних емболій за шкалою CHA2DS2-VASc [22]. Інтегрований підхід до ведення пацієнта з ФП має ґрунтуватися на схемі «ABC» (Atrial fibrillation Better Care — краща медична допомога при ФП), що містить три основних елементи: А (Anticoagulation/Avoid stroke) — антикоагулянтна терапія/профілактика інсульту, В (Better symptom management) — кращий контроль симптомів, С (Cardiovascular and Comorbidity optimization) — оптимізація лікування серцево-судинних та інших коморбідних захворювань [22]. Для вторинної профілактики інсульту, системної емболії та інших судинних подій слід віддавати перевагу прямим пероральним антикоагулянтам (ПОАК) перед антагоністами вітаміну К (АВК) [22, 26, 35]. В інструкції до препарату профілактика КР не є показанням для призначення антикоагулянтної терапії у пацієнтів з ФП, але з огляду на зазначений взаємозв'язок вчасно призначена антикоагулянтна терапія сприятиме профілактиці розвитку КР та деменції.

Питання профілактики КР є важливим і актуальним. У рекомендаціях Європейської асоціації серцевого ритму (EHRA, 2021) та ESC (2020) містяться розділи, присвячені когнітивній дисфункції у пацієнтів з ФП. Обнадійливі результати досліджень свідчать про те, що застосування ПОАК пов'язане зі зниженням ризику розвитку КР, зокрема деменції [16, 33, 34, 61, 62]. ПОАК та варфарин, імовірно, характеризуються схожою ефективністю щодо зниження ризику КР, слід ураховувати, що незначний

час міжнародного нормалізованого відношення у терапевтичному діапазоні у пацієнтів, які приймають варфарин, асоційований з деменцією [6, 47, 62]. Ретроспективні дані аналізу 444 106 осіб з ФП без попереднього діагнозу деменції зі Шведського реєстру пацієнтів продемонстрували, що пацієнти, які отримували антикоагулянтну терапію на початку спостереження, мали на 29 % нижчий ризик розвитку деменції, ніж ті, хто не отримував антикоагулянтів (ВР 0,71 (95 % ДІ 0,68—0,74)), та на 48 % нижчий ризик під час лікування (ВР 0,52 (95 % ДІ 0,50—0,55)) [17]. Пряме порівняння ПОАК і АВК не продемонструвало жодних відмінностей (ВР 0,97 (95 % ДІ—0,67—1,40)) [17]. Аналіз усіх пацієнтів з ФП з бази даних Національної страхової компанії Тайваню за 2012—2016 рр. ($n = 12\,068$) продемонстрував, що застосування ПОАК є ефективнішим порівняно з терапією варфарином щодо зниження ризику розвитку деменції ($p = 0,0285$), особливо у пацієнтів віком 65—74 роки з високим ризиком розвитку інсульту [24]. Схожі результати отримано в недавно опублікованому азіяському дослідженні, метою якого було порівняти ризик розвитку деменції у пацієнтів з ФП, які отримували лікування варфарином ($n = 25\,948$) або різними ПОАК ($n = 46\,898$, з них 17 193 — ривароксабан, 9882 — дабігатран, 11 992 — апіксабан, 7831 — едоксабан). При аналізі підгруп виявлено, що застосування всіх ПОАК асоціювалося з меншим ризиком розвитку деменції, ніж використання варфарину, особливо у пацієнтів віком від 65 до 74 років (ВР 0,815 (95 % ДІ 0,709—0,936)) та осіб з інсультом в анамнезі (ВР 0,891 (95 % ДІ 0,820—0,968)). При порівнянні окремих ПОАК з варфарином едоксабан асоціювався з меншим ризиком деменції (ВР 0,830 (95 % ДІ 0,740—0,931)) [41]. У деяких роботах наголошено, що для пацієнтів з деменцією та ФП прихильність до антикоагулянтної терапії може бути підвищена завдяки призначенню ПОАК, який приймають один раз на добу, застосуванню спеціальних коробочок для розподілу препаратів на тиждень, календарним упаковкам, а також допомозі родичів [13]. Останні дослідження демонструють, що проведення катетерної абляції сприяє поліпшенню когнітивних функцій за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій через рік після процедури [29], а ризик розвитку деменції зменшується на 56 % [23].

Висновки

Фібриляція передсердь є одним з найвагоміших чинників ризику розвитку не лише ішемічного мозкового інсульту, а і КР, зокрема деменції. Потенційні механізми, які лежать в основі розвитку КР за наявності ФП, є мультимодальними. До основних патогенетичних чинників впливу ФП на формування КР відносять кардіогенну емболію, гіпоперфузію головного мозку та системну запальну реакцію. Застосування пероральних

антикоагулянтів знижує ризик розвитку КР і деменції. Сучасні дослідження продемонстрували переваги ПОАК перед варфарином щодо профілактики деменції. Перспективними напрямками досліджень є вивчення нових (зокрема генетичних)

біомаркерів для виявлення пацієнтів з високим ризиком КР та його зниження, а також порівняння ефективності окремих ПОАК та їхніх комбінацій з іншими лікарськими засобами для визначення оптимальних стратегій запобігання КР.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — К. А., Ю. Ф., А. А., Л. В.; збір та опрацювання матеріалу — К. А., Ю. Ф., А. А.; написання тексту — К. А., А. А.; редагування — Ю. Ф., Л. В., Л. С.

Література

- Andrade J., Khairy P., Dobrev D., Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms // *Circ. Res.* — 2014. — Vol. 114(9). — P. 1453—1468. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
- Arboix A., Alió J. Cardioembolic stroke: clinical features, specific cardiac disorders and prognosis // *Curr. Cardiol. Rev.* — 2010. — Vol. 6(3). — P. 150—161. doi: 10.2174/157340310791658730.
- Baumgart M., Snyder H. M., Carrillo M. C. et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective // *Alzheimers Dement.* — 2015. — Vol. 11(6). — P. 718—726. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016.
- Bilato C., Corti M. C., Baggio G. et al. Prevalence, functional impact, and mortality of atrial fibrillation in an older Italian population (from the Pro.V.A. study) // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — Vol. 104(8). — P. 1092—1097. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.05.058.
- De Bruijn R. F., Portegies M. L., Leening M. J. et al. Subclinical cardiac dysfunction increases the risk of stroke and dementia: the Rotterdam Study // *Neurology.* — 2015. — Vol. 84(8). — P. 833—840. doi: 10.1212/WNL.0000000000001289.
- Bunch T. J., May H. T., Bair T. L. 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 // *J. Am. Heart Assoc.* — 2016. — Vol. 5(7). — e003932. doi: 10.1161/JAHA.116.003932.
- Bunch T. J., Weiss J. P., Crandall B. G. et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia // *Heart Rhythm.* — 2010. — Vol. 7(4). — P. 433—437. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.12.004.
- Chen L. Y., Norby F. L., Gottesman R. F. Association of atrial fibrillation with cognitive decline and dementia over 20 years: The ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study) // *J. Am. Heart Assoc.* — 2018. — Vol. 7(6). — e007301. doi: 10.1161/JAHA.117.007301.
- Debette S., Bauters C., Leys D. et al. Prevalence and determinants of cognitive impairment in chronic heart failure patients // *Congest. Heart Fail.* — 2007. — Vol. 13(4). — P. 205—208. doi: 10.1111/j.1527-5299.2007.06612.x.
- Diener H. C., Hart R. G., Koudstaal P. J., Lane D. A., Lip G. Y. H. Atrial fibrillation and cognitive function: JACC review topic of the week // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2019. — Vol. 73(5). — P. 612—619.
- Duron E., Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia // *Vasc. Health Risk Manag.* — 2008. — Vol. 4(2). — P. 363—381. doi: 10.2147/vhrm.s1839.
- Elias M. F., Sullivan L. M., Elias P. K. et al. Atrial fibrillation is associated with lower cognitive performance in the Framingham offspring men // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* — 2006. — Vol. 15(5). — P. 214—222. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2006.05.009.
- Emren S. V., Şenöz O., Bilgin M. et al. Drug adherence in patients with nonvalvular atrial fibrillation taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Turkey: NOAC-TR // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* — 2018. — Vol. 24(3). — P. 525—531. doi: 10.1177/1076029617693940.
- Farina E., Magni E., Ambrosini F. et al. Neuropsychological deficits in asymptomatic atrial fibrillation // *Acta Neurol. Scand.* — 1997. — Vol. 96(5). — P. 310—316.
- Forti P., Maioli F., Pisacane N. et al. Atrial fibrillation and risk of dementia in non-demented elderly subjects with and without mild cognitive impairment (MCI) // *Arch. Gerontol. Geriatr.* — 2007. — Vol. 44 (suppl. 1). — P. 155—165. doi: 10.1016/j.archger.2007.01.023.
- Friberg L., Andersson T., Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation // *Eur. Heart J.* — 2019. — Vol. 40(28). — P. 2327—2335. doi: 10.1093/eurheartj/ehz304.
- Friberg L., Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation // *Eur. Heart J.* — 2018. — Vol. 39(6). — P. 453—460. doi: 10.1093/eurheartj/ehx579.
- Gaita F., Corsinovi L., Anselmino M. et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62(21). — P. 1990—1997. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.074.
- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet. Public Health.* — 2022S2468—2667 (21)00249—8. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
- Guo Y., Lip G. Y., Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 60(22). — P. 2263—2270. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.063.
- Henninger N., Goddeau R. P., Karmarkar A. et al. Atrial fibrillation is associated with a worse 90-day outcome than other cardioembolic stroke subtypes // *Stroke.* — 2016. — Vol. 47. — P. 1486—1492. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012865.
- Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al., ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the EACTS: The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the ESC developed with the special contribution of the EHRA of the ESC // *Eur. Heart J.* — 2021. — Vol. 42(5). — P. 373—498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Hsieh Y. C., Chen Y. Y., Chien K. L. et al. Catheter ablation of atrial fibrillation reduces the risk of dementia and hospitalization during a very long-term follow-up // *Int. J. Cardiol.* — 2020. — Vol. 304. — P. 75—81. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.12.016.
- Hsu J. Y., Liu P. P., Liu A. B. et al. Lower risk of dementia in patients with atrial fibrillation taking non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide population-based cohort study // *J. Am. Heart Assoc.* — 2021. — Vol. 10(5). — e016437. doi: 10.1161/JAHA.120.016437.
- January C. T., Wann L. S., Alpert J. S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014. — Vol. 64(21). — P. e1—76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
- January C. T., Wann L. S., Calkins H. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the // *Heart Rhythm.* — Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons // *Circulation.* — 2019. — Vol. 140(2). — P. e125-e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665.
- Jefferson A. L., Beiser A. S., Himali J. J. et al. Low cardiac index is associated with incident dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study // *Circulation.* — 2015. — Vol. 131(15). — P. 1333—1339. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012438.
- Jefferson A. L., Liu D., Gupta D. K. et al. Lower cardiac index levels relate to lower cerebral blood flow in older adults // *Neurology.* — 2017. — Vol. 89(23). — P. 2327—2334. doi: 10.1212/WNL.0000000000004707.

29. Jin M.N., Kim T.H., Kang K.W. et al. Atrial fibrillation catheter ablation improves 1-year follow-up cognitive function, especially in patients with impaired cognitive function // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* — 2019. — Vol. 12(7). — e007197. doi: 10.1161/CIRCEP.119.007197.
30. Kalantarian S., Ay H., Gollub R.L. et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* — 2014. — Vol. 161(9). — P. 650—658. doi: 10.7326/M14-0538.
31. Kalantarian S., Stern T.A., Mansour M., Ruskin J.N. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* — 2013. — Vol. 158(5 Pt 1). — P. 338—346. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.
32. Kamel H., Healey J.S. Cardioembolic Stroke // *Circ. Res.* — 2017. — Vol. 120(3). — P. 514—526. doi: 10.1161/CIRCRESA.116.308407.
33. Kim D., Yang P.S., Yu H.T. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort // *Eur. Heart J.* — 2019. — Vol. 40(28). — P. 2313—2323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz386.
34. Kim D., Yang P.S., Jang E. et al. Association of anticoagulant therapy with risk of dementia among patients with atrial fibrillation // *Europace.* — 2021. — Vol. 23(2). — P. 184—195. doi: 10.1093/europace/euaa192.
35. Klijn C.J., Paciaroni M., Berge E. et al. Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: a European Stroke Organisation guideline // *Eur. Stroke J.* — 2019. — Vol. 4(3). — P. 198—223. doi: 10.1177/2396987319841187.
36. Knecht S., Oelschläger C., Duning T. et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29(17). — P. 2125—2132. doi: 10.1093/eurheartj/ehn341.
37. Kokkinidis D.G., Zareifopoulos N., Theochari C.A. Association between atrial fibrillation and cognitive impairment in individuals with prior stroke: a meta-analysis and meta-regression analysis // *Stroke.* — 2020. — Vol. 51(6). — P. 1662—1666. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.027815.
38. Koton S., Pike J.R., Johansen M. et al. Association of Ischemic Stroke Incidence, Severity, and Recurrence With Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities Cohort Study // *JAMA.* — *Neurol.* — 2022. — e215080. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.5080.
39. Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J. et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060 // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34. — P. 2746—2751. doi: 10.1093/eurheartj/ehz280.
40. Kwok C.S., Loke Y.K., Hale R. et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis // *Neurology.* — 2011. — Vol. 76(10). — P. 914—922. doi: 10.1212/WNL.0b013e31820f2e38.
41. Lee S.R., Choi E.K., Park S.H. et al. Comparing Warfarin and 4 direct oral anticoagulants for the risk of dementia in patients with atrial fibrillation // *Stroke.* — 2021. — Vol. 52(11). — P. 3459—3468. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033338.
42. Liao J.N., Chao T.F., Liu C.J. et al. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation — a nationwide population-based cohort study // *Int. J. Cardiol.* — 2015. — Vol. 15. — P. 25—30.
43. Lip G.Y., Lane D.A. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review // *JAMA.* — 2015. — Vol. 313(19). — P. 1950—1962. doi: 10.1001/jama.2015.4369.
44. de Marchis G.M., Sposato L.A., Kühne M. et al. New avenues for optimal treatment of atrial fibrillation and stroke prevention // *Stroke.* — 2021. — Vol. 52(4). — P. 1490—1499. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032060.
45. Marengoni A., Qiu C., Winblad B., Fratiglioni L. Atrial fibrillation, stroke and dementia in the very old: a population-based study // *Neurobiol. Aging.* — 2011. — Vol. 32(7). — P. 1336—1337.
46. Marzona I., O'Donnell M., Teo K. et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies // *CMAJ.* — 2012. — Vol. 184(6). — P. E329—336. doi: 10.1503/cmaj.111173.
47. Mongkhon P., Fanning L., Lau W.C.Y. et al. Oral anticoagulant and reduced risk of dementia in patients with atrial fibrillation: A population-based cohort study // *Heart Rhythm.* — 2020. — Vol. 17(5 Pt A). — P. 706—713. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.01.007.
48. Nishtala A., Piers R.J., Himali J.J. et al. Atrial fibrillation and cognitive decline in the Framingham Heart Study // *Heart Rhythm.* — 2018. — Vol. 15(2). — P. 166—172. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.09.036.
49. O'Connell J.E., Gray C.S., French J.M., Robertson I.H. Atrial fibrillation and cognitive function: case-control study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 65(3). — P. 386—389. doi: 10.1136/jnnp.65.3.386.
50. Ott A., Breteler M.M., de Bruyne M.C. et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study // *Stroke.* — 1997. — Vol. 28(2). — P. 316—21. doi: 10.1161/01.str.28.2.316.
51. Park H., Hildreth A., Thomson R., O'Connell J. Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study // *Age Ageing.* — 2007. — Vol. 36(2). — P. 157—163.
52. Peters R., Poulter R., Beckett N. et al. Cardiovascular and biochemical risk factors for incident dementia in the hypertension in the very elderly trial // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27(10). — P. 2055—2062. doi: 10.1097/HJH.0b013e32832f4f02.
53. Piccini J.P., Hammill B.G., Sinner M.F. et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993—2007 // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes.* — 2012. — Vol. 5(1). — P. 85—93. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.962688.
54. Piers R.J., Nishtala A., Preis S.R. et al. Association between atrial fibrillation and volumetric magnetic resonance imaging brain measures: Framingham Offspring Study // *Heart Rhythm.* — 2016. — Vol. 13(10). — P. 2020—2024. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.07.004.
55. Pinto A., Tuttolomondo A., Casuccio A. et al. Immuno-inflammatory predictors of stroke at follow-up in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation (NVAf) // *Clin. Sci. (Lond).* — 2009. — Vol. 116(10). — P. 781—789. doi: 10.1042/CS20080372.
56. Proietti R., Alturki A., Vio R. et al. The association between atrial fibrillation and Alzheimer's disease: fact or fallacy? A systematic review and meta-analysis // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* — 2020. — Vol. 21(2). — P. 106—112. doi: 10.2459/JCM.0000000000000917.
57. Rastas S., Verkkoniemi A., Polvikoski T. et al. Atrial fibrillation, stroke, and cognition: a longitudinal population-based study of people aged 85 and older // *Stroke.* — 2007. — Vol. 38(5). — P. 1454—1460. doi: 10.1161/STROKEAHA.106.477299.
58. Rivard L., Friberg L., Conen D. et al. Atrial Fibrillation and Dementia: A Report From the AF-SCREEN International Collaboration // *Circulation.* — 2022. — Vol. 145(5). — P. 392—409. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055018.
59. Rollo J., Knight S., May H.T. et al. Incidence of dementia in relation to genetic variants at PITX2, ZFHX3, and ApoE ε4 in atrial fibrillation patients // *Pacing Clin. Electrophysiol.* — 2015. — Vol. 38(2). — P. 171—177. doi: 10.1111/pace.12537.
60. Sepehri Shamloo A., Dagres N., Müsiggbrodt A. et al. Atrial fibrillation and cognitive impairment: new insights and future directions // *Heart Lung Circ.* — 2020. — Vol. 29(1). — P. 69—85. doi: 10.1016/j.hlc.2019.05.185.
61. Singh-Manoux A., Fayosse A., Sabia S. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia // *Eur. Heart J.* — 2017. — Vol. 38(34). — P. 2612—2618. doi: 10.1093/eurheartj/ehz208.
62. Søgaard M., Skjøth F., Jensen M. et al. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants versus Warfarin in atrial fibrillation patients and risk of dementia: a nationwide propensity-weighted cohort study // *J. Am. Heart Assoc.* — 2019. — Vol. 8(11). — e011358. doi: 10.1161/JAHA.118.011358.
63. Stefansdottir H., Arnar D.O., Aspelund T. et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts // *Stroke.* — 2013. Vol. 44(4). — P. 1020—1025. doi: 10.1161/STROKEAHA.12.679381.
64. Tilvis R.S., Kähönen-Väre M.H., Jolkonen J. Predictors of cognitive decline and mortality of aged people over a 10-year period // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* — 2004. — Vol. 59(3). — P. 268—274. doi: 10.1093/gerona/59.3.m268.
65. Van Veluw S.J., Shih A.Y., Smith E.E. et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts // *Lancet. Neurol.* — 2017. — Vol. 16(9). — P. 730—740. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30196-5.
66. Wang Z., van Veluw S.J., Wong A. et al. Risk factors and cognitive relevance of cortical cerebral microinfarcts in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack // *Stroke.* — 2016. — Vol. 47(10). — P. 2450—2455. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012278.
67. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke.* — 1991. — Vol. 22. — P. 983—988. doi: 10.1161/01.str.22.8.983.
68. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective // *Clin. Epidemiol.* — 2014. — Vol. 6. — P. 213—220. doi: 10.2147/CLEPS47385.

K. V. ANTONENKO^{1,2}, Y. V. FLOMIN³, A. V. ANTONENKO¹,
L. O. VAKULENKO², L. I. SOKOLOVA¹

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv

³Medical Center «Universal Clinic Oberig», Kyiv

Atrial fibrillation as a risk factor of cognitive impairment.

Review

Atrial fibrillation (AF) and cognitive impairment (CI) are now common problems, especially among the elderly. Numerous studies in recent years demonstrated the relationship between AF and CI, including dementia. Given the increasing prevalence of AF with age and aging, the number of people with CI is prognosed to increase.

Leading pathogenetic factors that play a role in the development of CI in AF include focal lesions (macro- and microinfarctions, microhemorrhages), cerebral hypoperfusion and systemic inflammatory response. Asymptomatic (hidden, or «silent») cerebral infarcts, which are an accidental finding during neuroimaging, are more common than manifest cerebral strokes and are associated with CI. In patients with AF they are found more often than in people without AF, so, according to many researchers, AF is a significant factor in their occurrence.

It should be emphasized that CI, dementia and brain aging can be prevented. Healthy lifestyles (special attention to a healthy diet, adequate physical activity and normal body weight) and proper treatment of vascular risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia and AF are of the utmost importance for maintaining healthy brain. Recent studies have shown the advantage of direct oral anticoagulants over warfarin in preventing the development of CD in patients with AF. Promising areas of research are the study of new (including genetic) biomarkers of high risk of KR, comparison of direct oral anticoagulants to determine optimal prevention of KR, increase patient adherence to therapy, the use of non-pharmacological strategies to maintain sinus rhythm.

Keywords: atrial fibrillation, cognitive impairment, dementia, anticoagulant therapy, DOAC, risk factors.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Antonenko K. V., Flomin Y. V., Antonenko A. V., Vakulenko L. O., Sokolova L. I. Фібриляція передсердь як чинник ризику когнітивних розладів. Огляд літератури // Український неврологічний журнал. — 2022. — № 1—2. — С. 5—11. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-5>.

Antonenko KV, Flomin YV, Antonenko AV, Vakulenko LO, Sokolova LI. Atrial fibrillation as a risk factor of cognitive impairment. Review (in Ukrainian). Ukrainian Neurological Journal. 2022;1—2:5-11. <http://doi.org/10.30978/UNJ2022-1-5>.