

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в три месяца

НЕВРОЛОГИЯ НЕЙРОПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

3,4

2020, ТОМ 12, № 3 - 4

ИМА ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

В НОМЕРЕ:

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ
И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ:
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ
И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ
(ЧАСТЬ 1)**

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ
И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ:
ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ
МИКРОКРОВОИЗЛИЯНИЯ
КАК НОВЫЙ ФАКТОР РИСКА
И ВОЗМОЖНОСТИ
АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ
(ЧАСТЬ 2)**

<http://nnp.ima-press.net>

Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: распространенность и патогенетические механизмы взаимосвязи (часть 1)

Остроумова О.Д.^{1,2}, Кочетков А.И.¹, Остроумова Т.М.²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Фибрилляция предсердий (ФП) является распространенным нарушением ритма, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, и ее встречаемость будет только увеличиваться. Другая актуальная проблема современного здравоохранения — когнитивные нарушения (КН) и деменция, также характеризующиеся высокой распространенностью. По данным исследований, ФП и КН тесно взаимосвязаны: у пациентов с данным нарушением ритма сердца повышен риск как КН в целом, так и деменции, в частности и у них быстрее прогрессирует когнитивное снижение независимо от формы ФП (пароксизмальная или постоянная/перманентная). Ассоциация КН и ФП во многом обусловлена общностью факторов риска, основными из которых считаются повышенное артериальное давление, атеросклеротическое поражение сосудов, наличие сахарного диабета и возраст. На сегодняшний день описаны конкретные патогенетические механизмы развития КН при ФП, указывающие на вовлеченность в когнитивное снижение при рассматриваемом нарушении ритма сердца и сосудистых, и нейродегенеративных изменений. К этим изменениям относятся наличие в анамнезе инсульта, хорошо известным фактором риска кардиоэмболического типа которого является ФП; микроэмболии и микрокровоточивания; предрасположенность к протромботическим состояниям; гипоперфузия головного мозга и провоспалительный сдвиг, ассоциированный с данной аритмией. Кроме того, потенциальное неблагоприятное влияние на КН может оказывать и прием антагонистов витамина К, поскольку последний является важным трофическим фактором, необходимым для нормального когнитивного функционирования.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; когнитивные нарушения; деменция; оральные антикоагулянты.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ОД, Кочетков АИ, Остроумова ТМ. Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: распространенность и патогенетические механизмы взаимосвязи (часть 1). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):105–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-105-110

Atrial fibrillation and cognitive impairment: prevalence and pathophysiological mechanisms for the relationship (Part 1)

Ostroumova O.D.^{1,2}, Kochetkov A.I.¹, Ostroumova T.M.²

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia;

²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Atrial fibrillation (AF) is a common rhythm disorder, especially in the elderly and senile people, and its incidence is expected to be only increasing. Another urgent problem of modern health care is cognitive impairment (CI) and dementia, which are also highly prevalent. Studies show that AF and CI are closely interrelated: patients with this heart rhythm disturbance are at increased risk for both CI in general and dementia in particular, their cognitive decline progresses faster regardless of whether AF is paroxysmal or permanent. The association between CI and AF is largely due to the commonality of risk factors, the main of which are considered to be elevated blood pressure, atherosclerotic vascular damage, diabetes mellitus, and age. To date, the specific pathogenetic mechanisms of CI development in AF have been described, indicating that both vascular and neurodegenerative changes are implicated in cognitive decline in the presence of cardiac arrhythmias in question. These changes include a history of stroke, the well-known risk factor for the cardioembolic type of which is AF; microembolism and microhemorrhage; predisposition to prothrombotic states; cerebral hypoperfusion and a proinflammatory shift associated with this arrhythmia. In addition, a potential adverse effect on CI can be produced by the use of antagonists of vitamin K, since the latter is an important trophic factor necessary for normal cognitive functioning.

Keywords: atrial fibrillation; cognitive impairment; dementia; oral anticoagulants.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova OD, Kochetkov AI, Ostroumova TM. Atrial fibrillation and cognitive impairment: prevalence and pathophysiological mechanisms for the relationship (Part 1). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):105–110. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-105-110

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее частое нарушение ритма сердца, которое встречается у 1–3% населения, особенно высока распространенность ФП у пожилых людей (8–10%), а также у пациентов с коморбидной патологией [1]. По эпидемиологическим данным, около 45% пациентов с этой аритмией — старше 75 лет [2]. Начиная с 90-х гг. прошлого столетия бремя ФП неуклонно растет. Так, в 2010 г. в мире

общая численность больных с этим нарушением ритма сердца составляла 33,5 млн, а в 2016 г. она увеличилась на 40% и достигла 43,6 млн [3]. Наблюдается и все более выраженное влияние ФП на прогноз у таких пациентов: с 1990 по 2010 г. количество лет с поправкой на нетрудоспособность возросло среди лиц обоего пола с ФП почти на 19% [1]. ФП ассоциируется с повышенной смертностью как у мужчин (отношение шансов, ОШ 1,5), так и у женщин (ОШ 1,9). Наличие ФП в 5 раз увеличивает риск возникновения инсульта, способствует развитию сердечной недостаточности, а также когнитивных нарушений (КН) и деменции [4]. Так, ФП служит прогностически неблагоприятным фактором в отношении возникновения КН (отношение рисков, ОР 1,14; 95% доверительный интервал, ДИ 1,03–1,26), деменции (ОР 1,30; 95% ДИ 1,14–1,49) и снижения повседневной функциональной активности (ОР 1,35; 95% ДИ 1,19–1,54) [5].

КН также входят в число наиболее значимых проблем здравоохранения в XXI в. За последние десятилетия распространенность КН, как и ФП, имеет тенденцию к увеличению, в частности, с 1990 по 2016 г. число пациентов с деменцией возросло на 117% [6]. Согласно эпидемиологическим данным, в 2010 г. в мире деменцией страдали 35,6 млн человек, по прогнозам, к 2040 г. этот показатель может увеличиться более чем в 2 раза, достигнув 81 млн [7, 8]. Важнейшими связующими звеньями КН и ФП служат повышенный риск инсульта при этом нарушении ритма сердца, а также общность таких факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), сердечная недостаточность, заболевания сосудов и возраст [9, 10].

В настоящее время появляется все больше сведений, доказывающих тесную ассоциацию КН и ФП, изучаются новые патогенетические механизмы их сосуществования. Большой интерес представляет роль оральных антикоагулянтов (ОАК) в поддержании нормального когнитивного функционирования у больных с ФП.

ФП как фактор риска развития КН и деменции

Известно, что у пациентов с ФП состояние когнитивных функций хуже, чем у лиц без данного нарушения ритма, это подтверждено в ряде работ [11–14]. Так, в 2018 г. были опубликованы результаты проспективного популяционного исследования ARIC-NCS [11], в котором анализировалась связь между развитием ФП и изменением состояния когнитивных функций, а также возникновением деменции в популяции на протяжении 20 лет наблюдения (с 1990–1992 по 2011–2013 гг.). Целью исследования ARIC [12] являлось изучение этиологии атеросклероза, его последствий, сочетания сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний в зависимости от пола, расы, места проживания и времени наблюдения. В исследовании участвовали жители четырех районов США в возрасте 45–64 лет. Визит включения проходил в 1987–1989 гг., последующие три визита осуществлялись с интервалом в 3 года: визит 2 – в 1990–1992 гг., визит 3 – в 1993–1995 гг., визит 4 – в 1996–1998 гг., а визит 5 – уже в 2011–2013 гг. Исходные данные тестирования когнитивных функций были впервые получены в ходе визита 2, затем – во время визитов 4 и 5. Когнитивные функции определяли с помощью теста отсроченного воспроизведения слов, теста замены цифровых символов, теста интеллекта Векслера и теста оценки беглости речи. Оценка наличия или отсутствия деменции проводилась комитетом экспертов в ходе визита 5 на основании анализа результатов комплекса шкал – краткой шкалы оценки психического статуса (КШОПС),

клинической рейтинговой шкалы деменции, опросника функциональной активности, Z-оценки результатов батареи нейропсихологических тестов — и динамики показателей указанных когнитивных тестов в ряду во время визитов 2, 4 и 5. Результаты всех тестов преобразовывались в Z-оценку. В ARIC-NCS вошли 12 515 пациентов без ФП. Средний возраст больных составил $56,9 \pm 5,7$ года, мужчин было 44%, СД страдали 15%, инсульт в анамнезе отмечен у 2%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — у 4%, антигипертензивные препараты принимали 32%. В течение наблюдения у 2106 пациентов возникла ФП, у 1157 — деменция. После поправки на сердечно-сосудистые факторы риска, в том числе ишемический инсульт (ИИ), было установлено, что более выраженное снижение когнитивных функций имелось в группе пациентов с ФП — оно оказалось на 0,115 больше, чем в группе больных без данной аритмии (95% ДИ 0,014–0,215). Кроме того, возникновение ФП ассоциировалось с повышенным риском появления деменции (ОР 1,23; 95% ДИ 1,04–1,45).

Роль ФП как прогностически неблагоприятного фактора в отношении развития КН, деменции и снижения функциональной активности была продемонстрирована в post hoc-анализе исследований ONTARGET и TRANSCEND [13]. Отличительной чертой данных исследований являлось то, что в них включали пациентов высокого риска, страдавших ишемической болезнью сердца (ИБС), имевших в анамнезе инфаркт миокарда, инсульт/транзиторную ишемическую атаку (ТИА), заболевания периферических артерий, СД 2-го типа с наличием поражений органов-мишеней. Среди критериев не включения были исходно диагностированная ХСН, уровень артериального давления (АД) $>160/100$ мм рт. ст., протеинурия, повышение содержания в крови креатинина >265 мкмоль/л. Медиана наблюдения составляла 56 мес. Для осуществления post hoc-анализа всем пациентам исходно, через 2 года наблюдения, а также непосредственно перед заключительным визитом проводилось тестирование когнитивных функций с помощью КШОПС. В качестве критерия снижения когнитивных функций рассматривалось уменьшение суммарного балла на ≥ 3 по этой шкале по сравнению с исходными показателями. Критерием деменции являлось снижение суммарного балла по КШОПС ≤ 23 или подтвержденные специалистом тяжелые КН. В post hoc-анализ были включены 31 506 пациентов, средний возраст — $66,5 \pm 7,2$ года, исходный балл по КШОПС — $27,7 \pm 2,9$. Инфаркт миокарда в анамнезе имели 48,5%, инсульт/ТИА — 21,0%, заболевания периферических артерий — 13,6%, СД — 37,2%. Из общего числа больных исходно ФП имела у 1016, за время наблюдения она развилась еще у 2052. У пациентов с ФП и без таковой режимы антигипертензивной терапии статистически значимо не различались. При post hoc-анализе было выявлено, что ФП ассоциируется с ухудшением когнитивных функций (ОР 1,14; 95% ДИ 1,14–1,49), развитием новых случаев деменции (ОР 1,30; 95% ДИ 1,14–1,49), утратой независимости (ОР 1,35; 95% ДИ 1,19–1,54) и повышением вероятности направления больного в дом престарелых (ОР 1,53; 95% ДИ 1,31–1,79). Результаты сохраняли статистическую значимость в подгруппах пациентов как с инсультом в анамнезе, так и без него: ОР для составной конечной из четырех указанных исходов — соответственно 1,18 (95% ДИ 1,05–1,33) и 1,21 (95% ДИ 1,10–1,33); у пациентов, получающих антигипертензивную терапию, — ОР 1,20 (95% ДИ 1,08–1,32).

В 2019 г. вышел метаанализ А. Saglietto и соавт. [14], в котором анализировался риск развития деменции у пациентов с ФП с поправкой на наличие инсульта или ТИА

в анамнезе. В него было включено 5 проспективных наблюдательных исследований, объединивших в общей сложности 61 008 пациентов (от 3045 до 31 506), медиана наблюдения — 12,5 года. Средний возраст больных составлял 67 лет, ФП имели 76%, АГ в анамнезе — 32%, СД — 10%, ХСН — 3%. В результате обнаружено, что ФП ассоциировалась с повышенным риском появления деменции (ОР 1,28; 95% ДИ 1,17–1,41) у пациентов как с исходным наличием ФП, так и с ФП, возникшей за время наблюдения. Данные, подтверждающие негативную прогностическую значимость ФП в отношении КН и деменции, получены и в других метаанализах [15–17].

Риск развития КН/деменции при пароксизмальной и постоянной/перманентной формах ФП

Есть сведения о некоторых отличиях влияния пароксизмальной и постоянной/перманентной форм ФП на когнитивные функции, однако в целом этот вопрос остается спорным и требует дальнейшего изучения. Так, F. Gaita и соавт. [18] изучали взаимосвязь уровня когнитивного функционирования и наличия «немых» инфарктов в зависимости от формы ФП — пароксизмальной либо персистирующей. Контрольную группу составили пациенты с синусовым ритмом. Основными критериями исключения были наличие заболевания клапанов сердца, острый коронарный синдром в течение предшествующих 3 мес, инсульт/ТИА в анамнезе, ранее проведенная процедура транскатетерной абляции. На этапе скрининга пациентов тестировали с помощью КШОПС и шкалы депрессии Бека. Больных с признаками деменции (≤ 24 баллов по КШОПС) и/или депрессии (≥ 10 по шкале депрессии) из исследования исключали. Всем участникам исследования проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга на томографе 1,5 Т в режимах T1, T2, FLAIR. Для исключения стенозирующего поражения экстракраниального отдела магистральных артерий головы с нарушением локальной гемодинамики (стеноз $\geq 70\%$) во всех случаях выполняли ультразвуковое ангиосканирование каротидных и позвоночных артерий. Когнитивные функции оценивали с помощью повторяемой батареи тестов для оценки нейропсихологического статуса. В исследование вошли 270 пациентов, которые были распределены на три равные группы — пароксизмальной ФП, персистирующей ФП и контрольную. Средний возраст больных составлял от 59 лет до 61 года, сопутствующую АГ имели 50–52% пациентов, СД — 5,6–7,8%, ИБС — 3,3–4,4%. Длительность пароксизмальной и персистирующей ФП достигала соответственно $84,2 \pm 70,4$ и $85,2 \pm 91,2$ мес. Обнаружено, что по крайней мере один лакунарный инфаркт имели 83% пациентов с пароксизмальной ФП и 92% с персистирующей ФП ($p=0,59$ между группами ФП), 46% пациентов контрольной группы ($p<0,01$ между группами пациентов с ФП и группой пациентов с синусовым ритмом). В среднем в группе персистирующей ФП по сравнению с группой пароксизмальной ФП имелось большее число очагов гиперинтенсивных изменений белого вещества (ГИБВ) — соответственно $41,1 \pm 28,0$ и $33,2 \pm 22,8$ ($p=0,04$). В контрольной группе общее число ГИБВ составило $12,0 \pm 26,7$ ($p<0,01$ по сравнению с каждой из групп ФП). Наличие ФП являлось сильным независимым предиктором формирования новых ГИБВ (скорректированное ОШ 7,2; 95% ДИ 2,3–22,3; $p=0,001$). Суммарный балл при оценке когнитивных функций повторяемой батареи тестов для оценки нейропсихологического статуса был ниже у пациентов как с пароксизмальной ($86,2 \pm 13,8$ балла), так и с персистирующей

шей ($82,9 \pm 11,5$ балла) ФП по сравнению с пациентами с синусовым ритмом ($92,4 \pm 15,4$ балла; $p < 0,01$); статистически значимых различий между двумя группами пациентов с ФП не обнаружено ($p = 0,08$). Единственным когнитивным доменом, по которому имелись значимые различия ($p = 0,04$) между пациентами с пароксизмальной и персистирующей ФП, служили зрительно-пространственные навыки; средний балл по данному когнитивному домену составил соответственно $89,9 \pm 18,2$ и $84,8 \pm 14,8$.

В другом кросс-секционном исследовании [19] изучалось влияние ФП на когнитивные функции, возникновение очагов ГИБВ и выраженность атрофии гиппокампа. В работу включали жителей Мюнстера (Германия) в возрасте 35–85 лет, не имевших в анамнезе инсульта, прочих серьезных неврологических заболеваний и не принимавших психотропные препараты. Критериями исключения служили также наличие у больного деменции и/или депрессии, для выявления которых на этапе скрининга проводилось тестирование с помощью КШОПС и шкалы депрессии Бека. Пациентов, набравших по данным шкалам соответственно < 25 и/или > 17 баллов, в исследование не включали. Всем вошедшим в исследование пациентам выполняли МРТ с силой магнитного поля 3Т в режимах T1, T2, FLAIR. Для оценки выраженности атрофии анализировали объем гиппокампальной области головного мозга как наиболее чувствительной к воздействию сосудистых и иных неблагоприятных факторов. Нейропсихологическая оценка когнитивных функций проводилась с помощью батареи тестов: теста на слухоречевую память, теста Струпа, теста замены цифр символами, теста построения маршрута, теста категориальных ассоциаций, теста воспроизведения цифр в шкале памяти Векслера и теста комплексной фигуры Рея–Остеррица. В анализ вошли данные 87 пациентов с ФП и 446 больных без ФП, средний возраст в группах составил соответственно 60 ± 12 и 64 ± 7 лет; АГ имели 47,1 и 34,5%, СД – 10,3 и 3,4%, ИБС – 17,2 и 6,1% пациентов. Пароксизмальной формой ФП страдали 54% больных, персистирующей или перманентной – 42,5%, точных данных о типе ФП не было у 3,4%. Результаты когнитивных тестов и данные МРТ в зависимости от наличия ФП анализировались с помощью пошаговых регрессионных моделей и использования Z-оценок. Авторы установили, что пациенты с ФП хуже выполняли тесты оценки памяти (коэффициент регрессии $\beta = -0,115$; $p < 0,01$), как и тесты на внимание и управляющие функции ($\beta = -0,105$; $p < 0,01$). В дополнение к этому у пациентов с персистирующей/перманентной ФП по сравнению с больными с пароксизмальной ее формой наблюдалась тенденция ($p = 0,062$) к снижению памяти. У больных с ФП в целом отмечалось также снижение объема гиппокампа по сравнению с лицами без ФП ($\beta = -0,272$; $p < 0,01$). Статистически значимых различий между группами в числе очагов ГИБВ не обнаружено.

Можно сделать вывод, что КН имеют примерно одинаковую выраженность как при пароксизмальной, так и при постоянной/перманентной ФП, иными словами, любой тип данной аритмии негативно сказывается на состоянии когнитивных функций. Однако для более определенного вывода требуются дальнейшие исследования.

Патофизиологические механизмы взаимосвязи ФП и КН

Взаимосвязь ФП и КН опосредуется множеством механизмов [1]. С одной стороны, они имеют общие факторы риска, как указывалось выше, с другой – существуют и иные, объединяющие эти состояния патогенетические звенья, что подтверждается ря-

дом исследований, в которых ассоциация ФП с КН являлась независимой от предшествующего инсульта и сопутствующих заболеваний (АГ, ХСН и СД). Основными причинами развития КН на фоне ФП являются сосудистые факторы риска, но существует и ряд других причин.

Прежде всего, ФП — один из главных факторов риска развития ИИ. У пациентов, перенесших первый инсульт, деменция развивается приблизительно в 10% случаев, при повторных инсультах этот показатель может достигать 30–40% [1]. Предполагается, что в раннем периоде инсульта возникновение КН и деменции определяется взаимодействием между очагом поражения и пластичностью нейрофизиологических процессов в ЦНС, в то время как деменция в поздние сроки после инсульта вызвана наличием сопутствующей тяжелой спорадически проявляющейся болезни малых сосудов и в меньшей степени субклинически протекающей болезни Альцгеймера. Существенную роль при этом играет собственно факт повторного инсульта, как и число инсультов, поскольку у таких пациентов крайне высока вероятность разрыва функциональных связей в головном мозге, отвечающих за когнитивный статус [20].

КН у больных с ФП могут быть обусловлены и развитием микроэмболий и микрокровоотечений [1], которые вызывают возвратные эпизоды повреждения вещества головного мозга, способствуя формированию «немых» микроинфарктов и снижению уровня когнитивного функционирования. В исследование V. Jacobs и соавт. [21] было включено 2605 пациентов с ФП, которые получали варфарин и не имели в анамнезе инсульта/ТИА и деменции (средний возраст $73,7 \pm 10,8$ года). Первичной конечной точкой являлось сочетание различных типов деменции и их взаимосвязь со временем нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в целевом терапевтическом диапазоне. Медиана наблюдения составляла 4 года (максимальная длительность до 9,9 года). За это время деменция возникла у 109 пациентов: сенильная — у 37%, сосудистая — у 8%, деменция при болезни Альцгеймера — у 64%. Было установлено, что по сравнению с пациентами, у которых МНО находилось в целевом диапазоне $>75\%$ времени, у пациентов с меньшими значениями этого показателя статистически значимо возрастал риск развития деменции: при времени нахождении МНО в целевом диапазоне $\leq 25\%$ — $OR=5,34$ ($p<0,0001$), $26–50\%$ — $OR=4,1$ ($p<0,0001$), $51–75\%$ — $OR=2,57$ ($p=0,001$). Также авторы установили, что при увеличении на 1% времени нахождения МНО на уровне $>3,0$ риск деменции повышается на 1,8% ($p=0,005$), и наоборот, каждый процент времени нахождения МНО на уровне $<2,0$ сопровождается увеличением риска деменции на 1,7% ($p=0,001$). Сходным образом еще в одном исследовании [22] было показано, что при нахождении МНО $>25\%$ времени на уровне $>3,0$ вероятность развития деменции возрастает в 2,4 раза ($p=0,04$). Представленные данные подтверждают предположение о роли микрокровоизлияний как одного из патогенетических звеньев развития КН и деменции при ФП.

Следующим возможным механизмом возникновения КН у пациентов с ФП является предрасположенность к протромботическому состоянию, обусловленная не только стазом крови в полостях сердца (в первую очередь в ушке левого предсердия), но и нарушением гемостатической функции крови и склонностью к гиперкоагуляции и избыточному образованию тромбина и фибрина. Так, в M. Barber и соавт. [23] показали, что у больных с ФП, у которых возникла деменция, после поправки на возраст на-

блюдается тенденция к увеличению содержания маркеров коагуляции, таких как D-димер, фрагменты протромбина 1 + 2, комплексов тромбин-антитромбин, по сравнению с пациентами с ФП без деменции. В этой работе также обнаружена тенденция ($p=0,08$) к снижению риска деменции у пациентов с ФП, получающих варфарин.

В развитии КН при ФП может иметь значение и частота сердечных (желудочковых) сокращений (ЧСС). Например, есть данные [24], что высокая (>90 уд/мин) или низкая (<50 уд/мин) ЧСС при наличии ФП является предиктором деменции (ОР 7,70; 95% ДИ 1,10–14,20; $p=0,03$), в отсутствие же ФП такие показатели ЧСС статистически значимого влияния на риск деменции не оказывают (ОР 1,85; 95% ДИ 0,78–4,47; $p=0,15$). Потенциальное влияние бради- и тахикардии в условиях ФП на когнитивное функционирование, вероятнее всего, реализуется посредством возникновения эпизодов гипоперфузии либо критического повышения давления в системе церебральных артерий (последнее может быть связано с нарушением рефлексорных демпферных механизмов регуляции гемодинамики на фоне повышенной ЧСС, опосредоваться различным ударным объемом от одного сердечного цикла к другому) [1].

Церебральная гипоперфузия при ФП, обусловленная как гемодинамически неэффективной насосной функцией сердца на фоне тахикардии, так и брадисистолической формой аритмии с наличием пауз между сокращениями, может не только способствовать непосредственно ишемии вещества головного мозга и, как следствие, возникновению КН, но и стать триггером нейродегенеративных процессов [1]. Это обусловлено тем, что в условиях гипоперфузии активируются ферменты, участвующие в синтезе β -амилоида, и снижается клиренс последнего, тем самым создаются условия для увеличения сенильных бляшек и прогрессирования амилоидной нейроангиопатии [25]. Более того, снижение церебрального кровотока может интенсифицировать образование тау-белка напрямую через растормаживание тау-фосфорилирующих ферментов, а также косвенно посредством амилоидогенеза [25]. Тем не менее пока данных о непосредственном связующем звене между ФП и болезнью Альцгеймера недостаточно и предполагается, что ФП может служить фактором, снижающим порог между исходно субклиническим течением этой болезни и ее манифестацией [25]. В то же время гипоперфузия при ФП вносит существенный вклад и в сосудистый компонент КН, особенно при наличии инфарктов мозга кардиоэмболической этиологии. Поэтому можно ожидать, что использование антикоагулянтов при ФП будет благоприятно влиять на сосудистый компонент КН, тогда как контроль сердечного ритма и ЧСС — уменьшать процессы нейродегенерации.

К нейрососудистой дисфункции и потенциально к КН при ФП могут predispose оксидативный сосудистый стресс и провоспалительные процессы в ЦНС [1]. Как известно, ФП ассоциируется с повышением уровня ряда воспалительных цитокинов — СРБ, фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина 2 и 6. Это, в свою очередь, ведет к протромботическому состоянию, на борьбу с которым прежде всего и направлены усилия врачей и которое служит источником осложнений (от микроэмболий головного мозга до тяжелых кардиоэмболических инсультов) [26]. Как уже указывалось, и те, и другие ишемические события играют важную роль в развитии КН.

В экспериментальных работах [5] показано, что потенциально связь между воспалением и деменцией может осуществляться через сигнальный путь с участием сфинго-

зин-1-фосфата, оказывающего провазоконстрикторное действие на уровне ЦНС. Центральное место здесь занимают сфингозинкиназа-1 и молекулы, повышающие ее активность, в частности ФНО α . Сфингозинкиназа-1 фосфорилирует сфингозин в сфингозин-1-фосфат, последний способен индуцировать критическую гипоперфузию вещества головного мозга и, как доказано в ряде исследований [1], ассоциируется с цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Провоспалительный шифт при ФП способствует тромбообразованию также и через развитие эндотелиальной дисфункции, активацию тромбоцитов и повышение экспрессии фибриногена.

Нельзя исключить также влияние препаратов, применяемых при ФП, на когнитивные функции. Это в первую очередь касается антагонистов витамина К (АВК). Витамин К — важный трофический фактор, необходимый для нормального когнитивного функционирования в ходе физиологического старения [27]. Результаты экспериментальных исследований указывают на возможную роль дефицита витамина К в развитии и прогрессировании КН, поскольку при его недостатке повышается уровень церамидов в веществе гиппокампа, имеющего важнейшее значение для пространственной памяти [27]. Известно также, что церамиды оказывают токсическое действие на ткани и повышение их концентрации встречается при нейродегенеративных заболеваниях, в частности при болезни Альцгеймера [1].

Полагают, что связь между ФП и КН может быть генетически детерминирована, но это предположение требует дальнейшего изучения [1].

Заключение

В настоящее время связь между ФП и повышением риска развития КН не вызывает сомнений — роль этого нарушения ритма как предиктора когнитивного снижения доказана в многочисленных исследованиях и метаанализах [11–17], установлены конкретные патогенетические механизмы, опосредующие такую ассоциацию. Среди них ведущую роль играют наличие в анамнезе инсульта, возникновение микроэмболий и микрокровоизлияний; предрасположенность к протромботическим состояниям; гипоперфузия головного мозга и провоспалительный шифт, ассоциированный с данной аритмией. Кроме того, потенциальные неблагоприятные эффекты в отношении КН может оказывать и прием антагонистов витамина К, поскольку последний является важным трофическим фактором, необходимым для нормального когнитивного функционирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Manolis TA, Manolis AA, Apostolopoulos EJ, et al. Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: An Associated Burden or Burden by Association? *Angiology*. 2020 Jul;71(6):498–519. doi: 10.1177/0003319720910669. Epub 2020 Apr 1.
2. Madhavan M, Hu TY, Gersh BJ, et al. Efficacy of Warfarin Anticoagulation and Incident Dementia in a Community-Based Cohort of Atrial Fibrillation. *Mayo Clin Proc*. 2018 Feb;93(2):145–54. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.09.021. Epub 2018 Jan 9.
3. Ding M, Qiu C. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline, and Dementia: an Epidemiologic Review. *Curr Epidemiol Rep*. 2018;5(3):252–61. doi: 10.1007/s40471-018-0159-7. Epub 2018 Jul 7.

4. Gallinoro E, D'Elia S, Prozzo D, et al. Cognitive Function and Atrial Fibrillation: From the Strength of Relationship to the Dark Side of Prevention. Is There a Contribution from Sinus Rhythm Restoration and Maintenance? *Medicina (Kaunas)*. 2019 Sep 13;55(9):587. doi: 10.3390/medicina55090587.
5. Dietzel J, Haeusler KG, Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace*. 2018 Mar 1;20(3):408-19. doi: 10.1093/europace/eux031.
6. Da Silva RMFL, Miranda CM, Liu T, Tse G, Roever L. Atrial Fibrillation and Risk of Dementia: Epidemiology, Mechanisms, and Effect of Anticoagulation. *Front Neurosci*. 2019 Jan 31; 13:18. doi: 10.3389/fnins.2019.00018. eCollection 2019.
7. Fisher TJ, Schwartz AC, Greenspan HN, Heinrich TW. Dementia: A complex disease with multiple etiologies and multiple treatments. *Int J Psychiatry Med*. 2016;51(2):171-81. doi: 10.1177/0091217416636579. Epub 2016 Mar 3.
8. Парфенов ВА. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии. Медицинский совет. 2019;(9):8-13. [Parfenov VA. Combination and mutual influence of Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology. *Meditsinskii sovet*. 2019;(9):8-13. (In Russ.)].
9. Zhang C, Gu ZC, Shen L, et al. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Cognitive Impairment in Atrial Fibrillation: Insights From the Meta-Analysis of Over 90,000 Patients of Randomized Controlled Trials and Real-World Studies. *Front Aging Neurosci*. 2018 Oct 2;10:258. doi: 10.3389/fnagi.2018.00258. eCollection 2018.
10. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Парфенов ВА. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии. Медицинский Совет. 2017;(1S):6-12. [Zakharov VV, Vakhnina NV, Parfenov VA. Cognitive disorders and their treatment in hypertension. *Meditsinskii Sovet*. 2017;(1S):6-12. (In Russ.)].
11. Chen LY, Norby FL, Gottesman RF, et al. 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 Mar 7;7(6):e007301. doi: 10.1161/JAHA.117.007301.
12. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. *Am J Epidemiol*. 1989 Apr;129(4):687-702.
13. 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 Apr 3;184(6):E329-36. doi: 10.1503/cmaj.111173. Epub 2012 Feb 27.
14. Saglietto A, Matta M, Gaita F, et al. Stroke-independent contribution of atrial fibrillation to dementia: a meta-analysis. *Open Heart*. 2019 May 2; 6(1):e000984. doi: 10.1136/openhrt-2018-000984. eCollection 2019.
15. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158(5 Pt 1):338-46. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.
16. Stefanidis KB, Askew CD, Greaves K, Summers MJ. The Effect of Non-Stroke Cardiovascular Disease States on Risk for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic and Meta-Analytic Review. *Neuropsychol Rev*. 2018 Mar;28(1):1-15. doi: 10.1007/s11065-017-9359-z. Epub 2017 Aug 30.
17. Liu DS, Chen J, Jian WM, et al. The association of atrial fibrillation and dementia incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Geriatr Cardiol*. 2019 Mar;16(3):298-306. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.03.006.
18. 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 Nov 19;62(21):1990-97. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.074. Epub 2013 Jul 10.
19. 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 Sep;29(17):2125-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehn341. Epub 2008 Jul 29.
20. Вербицкий СВ, Парфенов ВА, Решетников ВА и др. Постинсультные когнитивные нарушения (результаты 5-летнего наблюдения).

- ния). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):37–42.
- [Verbitskaya SV, Parfenov VA, Reshetnikov VA, et al. Post-stroke cognitive impairment (results of a 5-year follow-up). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):37–42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-37-42
21. Jacobs V, Woller SC, Stevens S, et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm*. 2014 Dec;11(12):2206–13. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.08.013. Epub 2014 Aug 9.
22. Jacobs V, Woller SC, Stevens SM, et al. Percent Time With a Supratherapeutic INR in Atrial Fibrillation Patients Also Using an Antiplatelet Agent Is Associated With Long-Term Risk of Dementia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Nov;26(11):1180–86. doi: 10.1111/jce.12776. Epub 2015 Sep 28.
23. Barber M, Tait RC, Scott J, et al. Dementia in subjects with atrial fibrillation: hemostatic function and the role of anticoagulation. *J Thromb Haemost*. 2004 Nov;2(11):1873–8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00993.x.
24. Cacciatore F, Testa G, Langellotto A, et al. Role of ventricular rate response on dementia in cognitively impaired elderly subjects with atrial fibrillation: a 10-year study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34(3–4):143–8. doi: 10.1159/000342195. Epub 2012 Sep 12.
25. Ihara M, Washida K. Linking Atrial Fibrillation with Alzheimer's Disease: Epidemiological, Pathological, and Mechanistic Evidence. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(1):61–72. doi: 10.3233/JAD-170970.
26. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 4;60(22):2263–70. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.063.
27. Carrie I, Belanger E, Portoukalian J, et al. Lifelong low-phyloquinone intake is associated with cognitive impairments in old rats. *J Nutr*. 2011 Aug;141(8):1495–501. doi: 10.3945/jn.110.137638. Epub 2011 Jun 8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.05.2020/1.06.2020/3.06.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Pfizer. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Pfizer. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Кочетков А.И. <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: церебральные микрокровоизлияния как новый фактор риска и возможности антикоагулянтной терапии (часть 2)

Остроумова О.Д.^{1,2}, Кочетков А.И.¹, Остроумова Т.М.²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Фибрилляция предсердий (ФП) и когнитивные нарушения (КН) относятся к числу важнейших проблем современного здравоохранения, характеризующихся крайне высокой распространенностью с тенденцией к увеличению последней, они ведут к снижению качества жизни, сокращению ее продолжительности, а также увеличивают число нетрудоспособных лиц. Особенностью ФП и КН является наличие общих факторов риска. На сегодняшний день данные все большего числа исследований позволяют рассматривать церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) как новый фактор риска КН, в том числе у пациентов с ФП. В последние годы особое внимание уделяется роли оральных антикоагулянтов (ОАК) в профилактике КН при ФП, что отражено в ряде исследований и метаанализов. С точки зрения влияния ОАК на риск ЦМК есть основания считать, что он увеличивается при использовании варфарина, эффекты же прямых ОАК (ПОАК) в этом аспекте требуют дальнейшего изучения. Вместе с тем единственным препаратом среди ПОАК, в отношении которого доказано отсутствие негативного эффекта на риск ЦМК в рамках рандомизированного контролируемого клинического исследования, является апиксабан. В целом, имеющиеся данные указывают на положительное влияние ОАК на снижение риска КН и деменции при ФП, причем преимущественно здесь обладают прямые ПОАК. Среди ПОАК перспективным является апиксабан, обладающий оптимальным профилем эффективности и безопасности.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; когнитивные нарушения; деменция; церебральные микрокровоизлияния; оральные антикоагулянты; апиксабан.

Контакты: Ольга Дмитриевна Остроумова; ostroumova.olga@mail.ru

Для ссылки: Остроумова ОД, Кочетков АИ, Остроумова ТМ. Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: церебральные микрокровоизлияния как новый фактор риска и возможности антикоагулянтной терапии (часть 2). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(4):107–112. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-107-112

Atrial fibrillation and cognitive impairment: cerebral microbleeds as a new risk factor and possibilities of anticoagulant therapy (Part 2)

Ostroumova O.D.^{1,2}, Kochetkov A.I.¹, Ostroumova T.M.²

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia;

²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Atrial fibrillation (AF) and cognitive impairment (CI) are among the most important problems of the modern health care system, which are characterized by an extremely high prevalence with the increasing trend of the latter; they lead to lower quality of life, shorter duration, and a larger number of disabled people. The specific feature of AF and CI is the presence of common risk factors. To date, the data of an increasing number of studies allow cerebral microbleeds (CMBs) to be considered as a new risk factor for CI, inter alia in patients with AF. In recent years, special attention has been paid to the role of oral anticoagulants (OACs) in the prevention of CI in AF, which is reflected in a number of studies and meta-analyses. In terms of the effect of OACs on the risk of CMBs, there is reason to believe that the latter increases with the use of warfarin, the effects of direct OACs (DOAC) in this regard require further investigation. At the same time, among the DOACs, apixaban is the only drug that has been proven to have no negative effect on the risk of CMBs in a randomized controlled clinical trial. In general, the available data indicate the positive effect of OACs in reducing the risk of CI and dementia in AF; moreover, DOACs have an advantage in this respect. Among the DOACs, apixaban is promising due to its optimal efficacy and safety profile.

Keywords: atrial fibrillation; cognitive impairment; dementia; cerebral microbleeds; oral anticoagulants; apixaban.

Contact: Olga Dmitrievna Ostroumova; ostroumova.olga@mail.ru

For reference: Ostroumova OD, Kochetkov AI, Ostroumova TM. Atrial fibrillation and cognitive impairment: cerebral microbleeds as a new risk factor and possibilities of anticoagulant therapy (Part 2). Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(4):107–112. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-4-107-112

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой наиболее часто встречающееся в мировых масштабах нарушение ритма сердца, в группе повышенного риска развития данной аритмии находится в среднем один из четырех человек в возрасте старше 40 лет [1]. Другой важной проблемой современного здравоохранения являются когнитивные нарушения (КН) и деменция, которые обнаруживаются у огромного числа людей во всем мире — по состоянию на 2010 г. количество пациентов с деменцией составляло более 35 млн, и, по прогнозам, в ближайшие десятилетия этот показатель будет стремительно увеличиваться [2–4]. ФП и КН взаимосвязаны между собой посредством повышенного риска инсульта при данной аритмии, а также в силу общих факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, сердечная недостаточность, заболевания сосудов и возраст [5, 6]. Основополагающим компонентом в ведении пациентов с ФП является назначение оральных антикоагулянтов (ОАК), однако при применении последних закономерным образом повышается риск развития кровотечений, в том числе внутричерепных кровоизлияний, риск которых в такой ситуации варьирует от 1% по данным рандомизированных контролируемых исследований до 2,5% по данным наблюдательных когортных работ [1]. С другой стороны, среди факторов, предрасполагающих к КН и деменции, важнейшее значение имеют сосудистые нарушения (в первую очередь, в виде болезни мелких сосудов), безусловно, в сочетании с нейродегенеративным компонентом [7]. Одно из проявлений болезни мелких сосудов — церебральные микрокровоизлияния (ЦМК) [1], в настоящее время активно изучается их роль в развитии КН и деменции. У пациентов с ФП значение ЦМК в нарушении когнитивного функционирования вызывает еще больший интерес, поскольку эта категория больных помимо в принципе повышенного риска возникновения КН получает еще и ОАК — препараты, потенциально увеличивающие вероятность кровотечений. В связи с этим далее нам бы хотелось рассмотреть роль ЦМК в развитии КН у пациентов с ФП и представить данные, касающиеся влияния ОАК на уровень их когнитивных функций.

Новые факторы риска КН у больных с ФП — ЦМК

ЦМК — небольшие (<10 мм) участки снижения магнитно-резонансного сигнала, определяемые на последовательности T2* или других последовательностях градиентного эха [8]. Чаше всего они встречаются у пациентов с церебральной амилоидной ангиопатией (корковые и подкорковые ЦМК — лобарные) и АГ (ЦМК в области базальных ганглиев — глубокие) [9]. Их распространенность в популяции увеличивается с возрастом и может достигать 36% у лиц старше 80 лет [10]. ЦМК чаще имеются у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ; до 83% случаев), а также у пациентов с умеренными КН (20–43%), болезнью Альцгеймера (8–32%) и сосудистой деменцией (65–85%), в отличие от пациентов без КН [9].

Распространенность ЦМК при ФП изучена в основном у пациентов, перенесших кардиоэмболический ИИ, однако и у пациентов с ФП без ИИ в анамнезе распространенность ЦМК высока — до 20% [1]. Данные исследований, в которых оценивалась распространенность ЦМК при ФП, противоречивы, что может быть связано с различной разрешающей способностью магнитно-резонансных томографов и используемыми последовательностями. Так, в работе S. Horstmann и соавт. [11],

в которой ретроспективно проанализированы данные регистра инсультов [785 пациентов, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку (ТИА), средний возраст — $63,9 \pm 14,2$ года], ЦМК чаще встречались у пациентов с ФП, чем у пациентов без ФП (30,5 и 22,4% соответственно). В исследовании T.J. Song и соавт. [12] (550 пациентов с ФП и ИИ в анамнезе, средний возраст $70,4 \pm 10,5$ года) распространенность ЦМК составляла 31,5%, тогда как в другой похожей работе — всего 6,8% [13]. Имеются данные, что ЦМК при ФП чаще встречаются у пациентов, которые имеют более высокий балл по шкалам CHADS₂ или CHA₂DS₂-VASc [12].

В ретроспективном исследовании наличие ≥ 5 ЦМК у пожилых пациентов с ФП, перенесших ИИ (504 пациента, средний возраст 70 ± 11 лет), являлось независимым предиктором смерти от всех причин [отношение рисков (ОР) 1,99] и смерти от ИИ (ОР 3,39), а также риска развития внутримозгового кровоизлияния [14]. В метаанализе когортных исследований с периодом наблюдения ≥ 6 мес (1552 участника с ИИ в анамнезе и ФП) риск внутримозгового кровоизлияния при наличии ЦМК был выше, чем у пациентов без ЦМК [отношение шансов (ОШ) 2,68; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19–6,01] ($p=0,017$) [15]. При этом ежегодный риск внутримозгового кровоизлияния увеличивался в зависимости от количества ЦМК: у пациентов без ЦМК он составлял лишь 0,3% в год (95% ДИ 0,04–0,55%), у пациентов с ЦМК — 0,81% (95% ДИ 0,17–1,45%; $p=0,01$) и достигал максимума (2,48%) при наличии ≥ 5 ЦМК (95% ДИ 1,2–6,2%; $p=0,001$).

В литературе мы не встретили работ, первичной целью которых являлось изучение взаимосвязи ЦМК и КН при ФП. Связь ЦМК и КН изучена в основном в популяционных и когортных исследованиях. В большинство из них включали пациентов, перенесших ИИ, при этом подгрупповой анализ в зависимости от наличия ФП не проводился. В Роттердамском исследовании (3257 участников, средний возраст $59,6 \pm 7,8$ года), после поправки на пол, возраст и уровень образования, наличие ЦМК увеличивало риск развития всех типов деменции (ОР 2,02; 95% ДИ 1,25–3,24) и деменции при болезни Альцгеймера (ОР 2,10; 95% ДИ 1,21–3,64) [7]. Аналогичные результаты были получены в субанализе Фрамингемского исследования (1296 участников, средний возраст 72 ± 8 лет): у лиц с ЦМК отмечалось увеличение риска деменции практически в 2 раза (ОР 1,74; 95% ДИ 1,00–3,01) [4]. В работе Y. Yakushiji и соавт. [16] (518 участников, возраст ≥ 30 лет) наличие ЦМК было ассоциировано с меньшим средним баллом по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС). Наконец, в метаанализе когортных исследований с периодом наблюдения ≥ 3 мес было установлено, что ЦМК являются фактором риска развития деменции независимо от сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска [17].

В японском когортном исследовании K. Miwa и соавт. [18], в которое были включены 524 пациента (средний возраст $68 \pm 8,3$ года, медиана наблюдения 7,5 года), наличие ЦМК (а не их количество и/или локализация) не было связано с риском развития деменции. В большинстве работ риск деменции увеличивался у пациентов с глубокими или смешанными ЦМК. Так, в упомянутом выше исследовании [18] риск возникновения деменции возрастал при смешанной локализации ЦМК (лобарные и в глубоких отделах белого вещества). Аналогичные результаты получены и во

Фрамингемском исследовании [4]. В исследовании AGES-Reykjavik (2602 участника, средний возраст на момент базового визита $74,6 \pm 4,8$ года, медиана наблюдения 5,2 года) около 20% пациентов получали ацетилсалициловую кислоту (АСК) / антикоагулянты [19]. Установлено, что ЦМК смешанной локализации и глубокие ЦМК были ассоциированы с худшими показателями тестов для оценки памяти, скорости обработки информации и управляющих функций. При этом смешанные ЦМК наиболее выраженно коррелировали с нарушением памяти и скоростью обработки информации. Вместе с тем в Роттердамском исследовании лобарные ЦМК были ассоциированы с нарушением управляющих функций и памяти, а ЦМК других локализаций — со снижением скорости обработки информации [7].

Нет однозначного мнения и по поводу связи числа ЦМК с КН. Так, в работе К. Miwa и соавт. [18] наличие ≥ 2 ЦМК увеличивало риск развития деменции, а в Роттердамском исследовании ухудшение когнитивных функций отмечалось при наличии > 4 ЦМК [7]. Наконец, в исследовании AGES-Reykjavik наличие ≥ 3 глубоких ЦМК или ЦМК смешанной локализации коррелировало с нарушением памяти, а наличие ≥ 3 лобарных ЦМК — со снижением скорости обработки информации [19].

В последние годы появились единичные работы, посвященные анализу связи ЦМК с приемом антикоагулянтов. Так, в исследовании S. Horstmann и соавт. [11] большее число ЦМК выявлено у пациентов, получавших ОАК, по сравнению с пациентами, которым такая терапия не проводилась, — 36,7 и 22,8% соответственно ($p=0,03$). В то же время в субанализе Фрамингемского исследования (1965 участников, средний возраст $66,5 \pm 11,0$ года) не обнаружено связи между приемом ОАК и наличием ЦМК, однако и число таких пациентов в данном исследовании было крайне мало (4,4%) [20]. В исследовании CROMIS-2 [21], включавшем 1490 пациентов с ФП, перенесших ИИ или ТИА, 37% из которых получали прямые ОАК (ПОАК) и 62% — антагонисты витамина К (АВК), тип антикоагулянтной терапии не влиял на увеличение риска внутримозгового кровоизлияния при наличии ЦМК. Тем не менее результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что наиболее часто с развитием и увеличением числа ЦМК у пациентов с ФП ассоциирован прием варфарина [22, 23]. В связи с этим особый интерес представляют данные недавно опубликованного крупного метаанализа (35 исследований, 18 825 участников), в котором показано, что прием варфарина связан со статистически значимым увеличением распространенности ЦМК (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,23–2,18), в то время как при приеме ПОАК подобной ассоциации не отмечено [23]. В исследовании Y. Soo и соавт. [24] не выявлено зависимости между наличием ЦМК и длительностью приема ПОАК, а в небольшом проспективном исследовании T. Saito и соавт. [25] (69 пациентов с ФП) применение ПОАК в течение 1 года не приводило к увеличению числа ЦМК.

В еще меньшем числе работ изучалось влияние отдельных препаратов из группы ПОАК на риск возникновения ЦМК у пациентов с ФП. Так, в ретроспективном исследовании (585 больных, перенесших внутримозговое кровоизлияние; 5 пациентов принимали ривароксабан, 56 — варфарин) множественные ЦМК (≥ 4) чаще встречались у больных, получавших ривароксабан, по сравнению с пациентами, принимавшими варфарин (80 и 29% соответственно; $p=0,04$) [26]. Влиянию дабигатрана на риск развития ЦМК было посвящено лишь одно экспериментальное исследование

дование на мышцах с церебральной амилоидной ангиопатией, в котором не выявлено увеличения числа ЦМК [27].

Единственным препаратом, воздействие которого на ЦМК изучалось в рамках рандомизированного контролируемого клинического исследования, является апиксабан. Так, в дополнительном субанализе исследования AVERROES, получившем название AVERROES-MRI [28], одной из вторичных конечных точек являлось сравнение влияния апиксабана и АСК на возникновение новых ЦМК у пациентов с ФП. В анализ были включены 1185 пациентов (601 в группе апиксабана и 579 в группе АСК), которым выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) при базовом визите. Повторная МРТ в конце периода наблюдения (медиана 1 год) была проведена 79,8% пациентов, получавших апиксабан, и 77,0% больных, принимавших АСК. Авторы установили, что прием апиксабана не увеличивает число новых ЦМК по сравнению с приемом АСК ($p=0,47$).

В настоящее время продолжается рандомизированное клиническое исследование III фазы ARISTA, в котором проводится сравнительный анализ влияния апиксабана и варфарина на состояние КН у пациентов с ФП, а также изучается потенциальное влияние этих препаратов на возникновение гиперинтенсивных очагов белого вещества (ГИБВ) и ЦМК по данным МРТ [29]. В работу планируется включить 280 пациентов в возрасте 60 лет и старше с ФП с суммарным баллом по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , либо ранее не получавших апиксабан, либо принимавших его < 1 мес. В исследование не будут входить больные с клапанной ФП, деменцией, тяжелым кровотечением в анамнезе, принимающие АСК в дозе > 100 мг/сут, а также нуждающиеся в двойной антитромбоцитарной терапии. Планируемый период наблюдения в исследовании составляет 2 года, результаты ожидаются в 2023 г.

Влияние антикоагулянтной терапии на когнитивные функции у пациентов с ФП

В настоящее время влияние ОАК на КН и деменцию широко изучается. В последние годы было опубликовано несколько метаанализов, посвященных этой теме. В систематический обзор и метаанализ Р. Mongkhon и соавт. [30] вошло шесть исследований: одно рандомизированное контролируемое, два проспективных наблюдательных и три ретроспективных наблюдательных. В метаанализ включали исследования, в которых имелись данные о влиянии ОАК (как АВК, так и ПОАК) на когнитивные функции у пациентов в возрасте 18 лет и старше, с ФП, без деменции. Первичной конечной точкой служило развитие деменции или КН у пациентов, получающих ОАК, по сравнению с пациентами, не принимающими эти препараты. Вторичной конечной точкой являлась связь между временем нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне и риском развития КН. В двух исследованиях деменция диагностировалась с помощью КШОПС, в трех — на основании шифров Международной классификации болезней 9-го и 10-го пересмотров и еще в одном — с помощью модифицированного 13-пунктного телефонного интервью для оценки когнитивного статуса и опросника родственника о когнитивном снижении у пожилого человека. В метаанализ вошли данные

452 878 пациентов (от 258 до 444 106 участников в каждом исследовании), средний возраст — от 71,0 до 81,5 года, средний период наблюдения — от 2,7 года до 9 лет. Авторы пришли к выводу, что применение ОАК снижает риск деменции у пациентов с ФП (скорректированное ОР 0,79; 95% ДИ 0,67–0,93; $I^2=59,7\%$; $p=0,005$). Кроме того, высокое значение времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне ($>75\%$) также ассоциировалось со снижением риска деменции (ОР 0,38; 95% ДИ 0,22–0,64; $I^2=81,8\%$; $p<0,001$). В ходе метаанализа в подгруппах пациентов, получающих ПОАК или АВК, сравнивали вероятность возникновения деменции, однако статистически значимых различий не получено (ОР 0,97; 95% ДИ 0,67–1,40; $p=0,871$). Вместе с тем, в отличие от пациентов, не принимающих ОАК, больные, получавшие терапию ПОАК, имели статистически значимо меньший риск деменции (ОР 0,40; 95% ДИ 0,30–0,54; $p<0,001$).

В 2018 г. опубликован метаанализ С. Zhang и соавт. [5], в котором изучалось влияние ПОАК (ривароксабан, апиксабан, дабигатран, эдоксабан) по сравнению с АВК на составную конечную точку из любых КН у пациентов с ФП. В него вошли шесть рандомизированных контролируемых исследований и два исследования реальной клинической практики, представляющие собой ретроспективный анализ баз данных. В метаанализ в общей сложности было включено 97 595 пациентов, из них 55 337 получали ПОАК, 42 258 — АВК или АСК. Период наблюдения — от 0,25 до 2,8 года, средний возраст пациентов — 64–73,7 года, инсульт, ТИА или системные эмболические события в анамнезе имелись в 7,4–54,8% случаев. В результате обнаружена связь с пограничной статистической значимостью между применением ПОАК по сравнению с приемом АВК/АСК и снижением риска КН: ОР 0,80; 95% ДИ 0,63–0,98 — для модели фиксированных эффектов и ОР 0,77; 95% ДИ 0,53–1,01 — для модели случайных эффектов без статистически значимой гетерогенности между исследованиями ($I^2=39,4\%$; $p=0,12$). Различий между отдельными ПОАК по влиянию на КН не обнаружено.

В другом систематическом обзоре и метаанализе 2018 г. изучалась взаимосвязь применения ОАК у пациентов с ФП и развития КН. Метаанализ включал восемь исследований (семь ретроспективных когортных и одно проспективное когортное) [31]. Основными критериями отбора работ в метаанализ служили возраст пациентов с ФП ≥ 18 лет и отсутствие у них деменции и умеренных или тяжелых КН. Больные, получающие только антитромбоцитарные препараты, из исследования исключались. Метаанализ объединил в общей сложности 471 057 пациентов (от 258 до 444 106 в каждом из исследований), средний возраст — 63,5–74,8 года, средний период наблюдения — от 243 дней до 9 лет. Авторы установили, что применение ОАК ассоциируется со снижением риска КН и деменции (ОР 0,71; 95% ДИ 0,69–0,74; $p<0,00001$), причем ПОАК имели преимущество перед АВК: на фоне использования ПОАК наблюдалось более выраженное снижение риска КН и деменции (ОР 0,51; 95% ДИ 0,37–0,71; $p<0,00001$). Как и в метаанализе Р. Mongkhop и соавт. [30], в этой работе продемонстрировано ухудшение прогноза в отношении КН при недостаточной длительности нахождения МНО в терапевтическом диапазоне ($<25\%$ против $>75\%$ времени; ОР 3,02; 95% ДИ 1,12–8,91; $p=0,03$). В этом метаанализе сравнение между отдельными ПОАК не проводилось.

Наконец, также в 2018 г. было опубликовано исследование реальной клинической практики, в котором анализировались сведения, полученные из двух баз данных медицинского страхования — MarketScan и Optum Clinformatics [32]. Пациентов включали в исследование, если у них в медицинской карте была зафиксирована по крайней мере одна госпитальная или две амбулаторные записи с интервалом от 7 дней до 1 года о наличии диагноза ФП, отсутствовало поражение митрального клапана (прежде всего, митральный стеноз) и имелось хотя бы одно назначение варфарина или ПОАК (дабигатран, ривароксабан или апиксабан). Необходимы были сведения о состоянии здоровья на протяжении не менее 90 дней, предшествовавших моменту включения. Из исследования исключали больных, которые принимали ОАК в период 90 дней до диагностики ФП, а также пациентов с деменцией в анамнезе. Первичной конечной точкой служили новые случаи деменции. В исследование вошли 307 099 пациентов из базы данных MarketScan и 161 346 больных из базы данных Optum Clinformatics. Медиана наблюдения — от 0,7 до 2,2 года. После псевдорандомизации средний возраст пациентов составлял 66–73 года, средний балл по CHA₂DS₂-VASc — 2,9–4,3. В результате обнаружено, что прием ПОАК ассоциировался со статистически значимо меньшим риском развития деменции по сравнению с приемом варфарина: для дабигатрана он составил 0,85 (95% ДИ 0,71–1,01); для ривароксабана — 0,85 (95% ДИ 0,74–0,94); для апиксабана — 0,80 (95% ДИ 0,65–0,97). По влиянию на риск деменции ПОАК статистически значимо не различались (дабигатран против ривароксабана: ОР 1,02; 95% ДИ 0,79–1,32; дабигатран против апиксабана: ОР 0,92; 95% ДИ 0,63–1,36; апиксабан против ривароксабана: ОР 1,01; 95% ДИ 0,86–1,19), однако по сравнению с варфарином наибольшее снижение риска деменции в абсолютных значениях получено в группе апиксабана — 20%, в то время как для остальных ПОАК этот показатель составлял 15%.

Заключение

Таким образом, в настоящее время ЦМК можно рассматривать в качестве нового фактора риска КН у пациентов с ФП. Влияние ОАК как ведущего компонента терапии неклапанной ФП на риск ЦМК и КН требует дальнейшего изучения. Имеющиеся данные указывают на некоторое повышение риска ЦМК при приеме варфарина. Среди ПОАК единственным препаратом, доказавшим отсутствие влияния на повышение риска ЦМК в рамках рандомизированного контролируемого исследования, оказался апиксабан (Эликвис®). Принимая во внимание результаты исследований последних лет, можно говорить о положительном влиянии ОАК на темпы и риск когнитивного снижения у больных с ФП, причем ПОАК имеют преимущество по сравнению с АВК, что отчасти обусловлено отдельными патогенетическими механизмами, которые описаны в настоящем обзоре. Имеющиеся на сегодняшний день данные также позволяют выделить апиксабан как перспективный ПОАК, характеризующийся оптимальным сочетанием эффективности и безопасности у пациентов с ФП, в том числе снижением риска развития деменции без увеличения вероятности возникновения микрокровоизлияний в веществе головного мозга.

1. Wilson D, Jäger HR, Werring DJ. Anticoagulation for Atrial Fibrillation in Patients with Cerebral Microbleeds. *Curr Atheroscler Rep.* 2015 Aug;17(8):47. doi: 10.1007/s11883-015-0524-7
2. Fisher TJ, Schwartz AC, Greenspan HN, Heinrich TW. Dementia: A complex disease with multiple etiologies and multiple treatments. *Int J Psychiatry Med.* 2016;51(2):171-81. doi: 10.1177/0091217416636579. Epub 2016 Mar 3.
3. Парфенов ВА. Сочетание и взаимовлияние болезни Альцгеймера и цереброваскулярной патологии. Медицинский совет. 2019;(9):8-13. [Parfenov VA. Combination and mutual influence of Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology. *Meditsinskii sovet.* 2019;(9):8-13 (In Russ.)].
4. Romero JR, Beiser A, Himali JJ, et al. Cerebral microbleeds and risk of incident dementia: the Framingham Heart Study. *Neurobiol Aging.* 2017 Jun;54:94-9. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.02.018. Epub 2017 Mar 6.
5. Zhang C, Gu ZC, Shen L, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and cognitive impairment in atrial fibrillation: insights from the meta-analysis of over 90,000 patients of randomized controlled trials and real-world studies. *Front Aging Neurosci.* 2018 Oct 2;10:258. doi: 10.3389/fnagi.2018.00258. eCollection 2018.
6. Захаров ВВ, Вахнина НВ, Парфенов ВА. Когнитивные нарушения и их лечение при артериальной гипертензии. Медицинский совет. 2017;(1S):6-12. [Zakharov VV, Vakhnina NV, Parfenov VA. Cognitive disorders and their treatment in hypertension. *Meditsinskii sovet.* 2017;(1S):6-12 (In Russ.)].
7. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia. *JAMA Neurol.* 2016 Aug 1; 73(8):934-43. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1017
8. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 11(3S):4-17. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3S):4-17 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17
9. Yates PA, Villemagne VL, Ellis KA, et al. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front Neurol.* 2014 Jan 6;4:205. doi: 10.3389/fneur.2013.00205
10. Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke.* 2010 Oct;41(10 Suppl):S103-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.595181
11. Horstmann S, Möhlenbruch M, Wegele C, et al. Prevalence of atrial fibrillation and association of previous antithrombotic treatment in patients with cerebral microbleeds. *Eur J Neurol.* 2015 Oct;22(10):1355-62. doi: 10.1111/ene.12608. Epub 2014 Dec 30.
12. Song TJ, Kim J, Lee HS, et al. The frequency of cerebral microbleeds increases with CHADS(2) scores in stroke patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur J Neurol.* 2013 Mar;20(3):502-8. doi: 10.1111/ene.12003. Epub 2012 Oct 11.
13. Chatzikonstantinou A, Willmann O, Szabo K, Hennerici MG. Cerebral microbleeds are uncommon in ischemic stroke associated with nonvalvular atrial fibrillation. *J Neuroimaging.* 2011 Apr;21(2):103-7. doi: 10.1111/j.1552-6569.2009.00440.x
14. Song TJ, Kim J, Song D, et al. Association of cerebral microbleeds with mortality in stroke patients having atrial fibrillation. *Neurology.* 2014 Oct 7;83(15):1308-15. doi: 10.1212/WNL.0000000000000862. Epub 2014 Sep 3.
15. Charidimou A, Karayiannis C, Song TJ, et al. Brain microbleeds, anticoagulation, and hemorrhage risk: Meta-analysis in stroke patients with AF. *Neurology.* 2017 Dec 5;89(23):2317-26. doi: 10.1212/WNL.0000000000004704. Epub 2017 Nov 8.
16. Yakushiji Y, Nishiyama M, Yakushiji S, et al. Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke.* 2008 Dec;39(12):3323-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.516112. Epub 2008 Aug 7.

17. Charidimou A, Shams S, Romero JR, et al. Clinical significance of cerebral microbleeds on MRI: A comprehensive meta-analysis of risk of intracerebral hemorrhage, ischemic stroke, mortality, and dementia in cohort studies (v1). *Int J Stroke*. 2018 Jul;13(5):454-68. doi: 10.1177/1747493017751931. Epub 2018 Jan 17.
18. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al. Multiple or mixed cerebral microbleeds and dementia in patients with vascular risk factors. *Neurology*. 2014 Aug 12;83(7):646-53. doi: 10.1212/WNL.0000000000000692. Epub 2014 Jul 11.
19. Ding J, Sigurdsson S, Jonsson PV, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community. *Neurology*. 2017 May 30;88(22):2089-97. doi: 10.1212/WNL.0000000000003983. Epub 2017 May 3.
20. Romero JR, Preis SR, Beiser A, et al. Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2014 May; 45(5):1492-4. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.004130. Epub 2014 Apr 8.
21. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2018 Jun;17(6):539-47. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30145-5. Epub 2018 May 16.
22. Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke*. 2010 Jun;41(6):1222-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572594. Epub 2010 Apr 29.
23. Cheng Y, Wang Y, Song Q, et al. Use of anticoagulant therapy and cerebral microbleeds: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2019 Oct 15. doi: 10.1007/s00415-019-09572-x
24. Soo Y, Abrigo J, Leung KT, et al. Correlation of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant exposure and cerebral microbleeds in Chinese patients with atrial fibrillation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jul;89(7):680-6. doi: 10.1136/jnnp-2017-317151. Epub 2018 Mar 29.
25. Saito T, Kawamura Y, Sato N, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants do not increase cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015 Jun;24(6):1373-7. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.02.018. Epub 2015 Apr 4.
26. Hagii J, Tomita H, Metoki N, et al. Characteristics of intracerebral hemorrhage during rivaroxaban treatment: comparison with those during warfarin. *Stroke*. 2014 Sep;45(9):2805-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006661. Epub 2014 Jul 31.
27. Michael N, Grigoryan MM, Kilday K, et al. Effects of dabigatran in mouse models of aging and cerebral amyloid angiopathy. *Front Neurol*. 2019 Sep 27;10:966. doi: 10.3389/fneur.2019.00966. eCollection 2019.
28. O'Donnell MJ, Eikelboom JW, Yusuf S, et al. Effect of apixaban on brain infarction and microbleeds: AVERROES-MRI assessment study. *Am Heart J*. 2016 Aug;178:145-50. doi: 10.1016/j.ahj.2016.03.019. Epub 2016 Apr 17.
29. Trial of Apixaban vs Warfarin in Reducing Rate of Cognitive Decline, Silent Cerebral Infarcts and Cerebral Microbleeds in Patients With Atrial Fibrillation (ARISTA). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03839355>
30. Mongkhon P, Naser AY, Fanning L, et al. Oral anticoagulants and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Jan;96:1-9. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.10.025. Epub 2018 Nov 2.
31. Cheng W, Liu W, Li B, Li D. Relationship of anticoagulant therapy with cognitive impairment among patients with atrial fibrillation: A meta-analysis and systematic Review. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2018 Jun;71(6):380-7. doi: 10.1097/FJC.0000000000000575
32. Chen N, Lutsey PL, MacLehose RF, et al. Association of oral anticoagulant type with risk of dementia among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2018 Nov 6;7(21):e009561. doi: 10.1161/JAHA.118.009561

PP—ELI—RUS—0952 09.09.2020

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.05.2020/1.06.2020/3.06.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Pfizer. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Pfizer. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Остроумова О.Д. <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Кочетков А.И. <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Остроумова Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: распространенность и патогенетические механизмы взаимосвязи (часть 1)

<https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/1373>

Фибрилляция предсердий и когнитивные нарушения: церебральные микрокровоизлияния как новый фактор риска и возможности антикоагулянтной терапии (часть 2)

<https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/1423>

ПЕРОРАЛЬНЫЙ РЕЖИМ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ВСЕХ ПОКАЗАНИЯХ¹

**ЭЛИКВИС® – единственный НОАК,
показавший превосходство
над варфарином у пациентов
с неклапанной фибрилляцией
предсердий по трём показателям:**

- снижение риска инсульта/СЭ на **21%**
- снижение риска большого
кровотечения на **31%**
- снижение общей смертности на **11%²**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®
Торговое название: Эликвис®, Аликабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг аликабана. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов. – Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с гемичили и недавно выявленным мерцательным ритмом или искусственными клапанами сердца. – Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к аликабану или любому другому компоненту препарата. Абсолютно клинически значимое кровотечение. Злокачественная гиперплазия эпителия, сопровождающаяся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечения. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавно обостренное заболевание желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения, недавно поврежденные головного или спинного мозга, недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геиоррагический инсульт; установленные или подозреваемые артериальное расширение вен пищевода, артериовенозная мальформация, аневризма сосуда или выдвинутые внутрисосудистые или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (энксапарин, даптарин и др.), производные гепарина (бондарилин и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапией аликабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит фактора V, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Частыми нежелательными реакциями были кровотечения различной локализации (интоссы, желудочно-кишечные, ректальные,

кровоотечение из десен, гематурия, гемипарезы, кровоизлияния в ткани головного мозга, кровоотек, носовое кровоотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести в воде, водной дисперзии, яблочном соке или породе и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное взаимодействие: измельченные таблетки сохраняют стабильность в воде, водной дисперзии, яблочном соке или породе до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг, два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови 3,5 мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу аликабана – 2,5 мг два раза в сутки. Не принимая ранее антиагреганты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение, по крайней мере, 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подпадает под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис®, возможно применение нагрузочной дозы аликабана 10 мг, по крайней мере, за 2 часа до проведения процедуры. Последующий прием 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подпадает под критерии снижения дозы). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 часа после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 29 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отсутствуют по рецепту врача. Срок годности: 3 года. **Регистрационные удостоверения:** ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению индивидуального препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом инструкции. Дата версии: 31.05.2019.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®, 2. Granger C.B. et al. N J Med. 2011; 365: 981–992.



ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башия на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizer.ru



Служба Медицинской Информации: MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет – сайте www.pfizermedinfo.ru

Реклама

PP-ELI-RUS-0774.19.11.2019