

О.А. Єпанчинцева^{1,2}, А.С. Солонович¹, О.С. Солонович³¹ ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ³ ДУ «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ

Когнітивні розлади в пацієнтів з фібриляцією передсердь

Фібриляція передсердь (ФП) є однією з найпоширеніших аритмій, її розповсюдженість збільшується з віком. Порушення когнітивних функцій є частим супутнім розладом при ФП та є додатковим чинником зниження якості життя та прихильності до лікування в таких пацієнтів. ФП асоціюється зі збільшенням ризику розвитку деменції в пацієнтів як з інсультом в анамнезі, так і без нього. Загальновідомо, що ФП та когнітивні розлади (КР) мають спільні фактори ризику, такі як вік, артеріальна гіпертензія, діабет, дисліпідемія, обструктивне апное сну, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, ожиріння тощо. За даними досліджень, ФП і КР поєднують і такі патофізіологічні чинники, як гіпоперфузія, мікрокрововиливи, атрофія мозку, системне атеросклеротичне ураження судин, ендотеліальна дисфункція, запалення.

Для оцінки стану когнітивних функцій у пацієнтів з ФП можуть застосовуватися скринінгові нейропсихологічні шкали, а сучасні методи нейровізуалізації дають змогу виявити структурні зміни в головному мозку.

Специфічні методи лікування КР при ФП наразі не розроблені. Призначення антитромботичної терапії є основним засобом профілактики цереброваскулярних подій, а отже і КР при ФП.

Ключові слова: фібриляція передсердь, когнітивні розлади, нейровізуалізація, нейропсихологічне тестування, антикоагулянтна терапія.

Порушення когнітивної функції (КФ) при фібриляції передсердь (ФП) є одним з найбільш поширених супутніх розладів. Через старіння населення в усьому світі очікується, що поширеність як деменції, так і ФП у майбутньому буде зростати. Прогнозують, що кількість людей з ФП збільшиться на 150 % протягом наступних 4 десятиліть, а захворюваність на деменцію буде подвоюватися з кожним збільшенням віку на 5,9 року, сягаючи > 75 мільйонів людей у всьому світі до 2030 р. та > 135 мільйонів до 2050 р. [39, 42]. Отже, ФП і деменція мають вагомое епідеміологічне та медико-соціальне значення.

За даними різних досліджень, ФП підвищує ризик ішемічного інсульту в 5–7 разів, і навпаки – близько 30–35 % ішемічних інсультів можуть бути пов'язані з ФП [28, 52]. Інсульт так само значно підвищує ризик деменції, а рівень

захворюваності на деменцію, що виникла вперше, становить 24 % протягом 3 років після перенесеного інсульту і до 33 % – протягом 5 років [34, 43]. Метааналіз 7 досліджень показав, що наявність ФП підвищує ризик розвитку деменції після інсульту більш ніж удвічі (відношення шансів (ВШ) 2,4) [16].

Водночас численні обсерваційні дослідження, проведені за останні 10 років, зокрема декілька метааналізів, показали, що ФП асоційована з когнітивними розладами (КР) та деменцією, навіть за відсутності перенесеного інсульту в анамнезі. Безсимптомні («німі») інфаркти головного мозку вважають вагомим чинником зниження КФ при ФП [4]. За даними метааналізу S. Kalantarian і співавторів ФП асоціювалася з підвищенням ризику виникнення безсимптомних церебральних інфарктів у 2,6 разу [26].

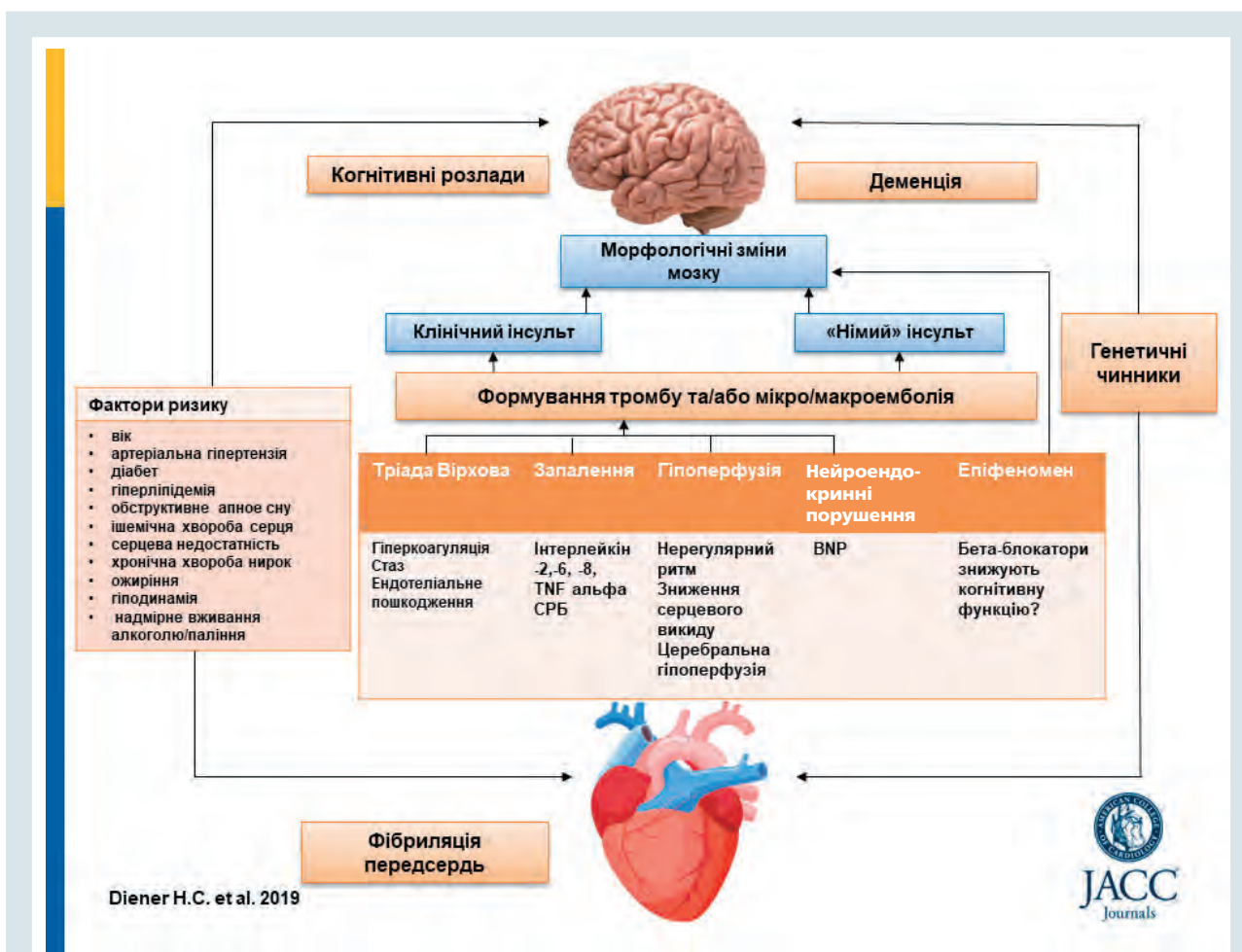


Рисунок. **Механізми зв'язку між ФП, зниженням КФ і деменцією.** ФП може призводити через низку механізмів до утворення тромбу у вухку лівого передсердя та викликати клінічний або безсимптомний інсульт. Обидва вони призводять до морфологічних змін у мозку, що сприяє погіршенню КФ або виникненню деменції. Генетичні фактори також можуть сприяти як деменції, так і ФП. Багато судинних захворювань і судинних факторів ризику пов'язують зі зниженням КФ і деменцією. TNF – фактор некрозу пухлини α ; СРБ – С-реактивний білок; BNP – мозковий натрійуретичний пептид

Однак навіть за адекватної антикоагуляції та відсутності макро- та мікроінфарктів, за даними нейровізуалізаційних досліджень, пацієнти з ФП мають гірші показники КФ та вищий ризик деменції, ніж відповідні пацієнти без ФП [27]. Крім того, існують дані щодо зв'язку ФП із декількома формами деменції, зокрема хворобою Альцгеймера, за відсутності інсульту [10, 33]. Отже, можна припустити, що вплив ФП на стан КФ опосередкований не лише структурними змінами в головному мозку, а й багатьма іншими факторами – гемодинамічними, судинними, генетичними. Розуміння цих факторів може бути корисним для клініцистів з позиції оптимізації стратегії ведення таких пацієнтів, а також для розробки нових діагностичних та лікувальних підходів.

Патогенетичні механізми

Між ФП і КР існує тісний взаємозв'язок – вони не лише мають спільні фактори ризику (похилий вік, артеріальна гіпертензія, діабет, гіперліпідемія, обструктивне апное сну, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, ожиріння, гіподинамія, надмірне вживання алкоголю), а й об'єднуються певними патофізіологічними механізмами [11] (рисунок).

Тоді як основним рушієм індукованого ФП когнітивного дефіциту є церебральний інфаркт, інші потенційні чинники охоплюють пов'язану з ФП церебральну гіперперфузію, мікрокрововиливи, атрофію мозку, системне атеросклеротичне ураження судин, ендотеліальну дисфункцію, запалення [11, 14].

Нерегулярний ритм ФП створює різний час діастолічного наповнення шлуночків, внаслідок чого виникає серія подій гіпо-гіперперфузій у мікроциркуляторному руслі, що провокує судинні зміни. В короткі діастолічні фази зменшується час наповнення шлуночків, що своєю чергою призводить до зниження серцевого викиду, навіть за відсутності клінічної картини серцевої недостатності [24]. Зниження серцевого викиду асоційоване зі зменшенням церебрального кровотоку, особливо у скроневих частках головного мозку, у людей похилого віку та новими випадками деменції, зокрема хворобою Альцгеймера [25]. Порушення діастолічної функції та зниження серцевого індексу – потенційні наслідки ФП, у проспективних дослідженнях були пов'язані зі зниженням КФ [15, 45]. Крім того, ФП є встановленим фактором ризику серцевої недостатності [7], яка зі свого боку також може погіршувати церебральну перфузію.

Мікроемболізація, гіпоперфузія, пов'язані з ФП, можуть спровокувати ішемічну демієлінізацію, подібну до тієї, що спостерігають при хворобі дрібних судин головного мозку (ХДС), сприяючи погіршенню КФ. ФП часто асоціюється з ХДС та може бути маркером несприятливих когнітивних і клінічних наслідків [47]. За даними метааналізу Y.H. Koh і співавторів, церебральні мікрокрововиливи (ЦМК) – один із проявів ХДС, частіше спостерігаються при ФП та локалізуються переважно у лобних частках [30]. Точні причини ЦМК при ФП на сьогодні не встановлені. Деякі автори припускають, що прийом оральних антикоагулянтів (ОАК) пацієнтами з ФП може підвищувати ризик ЦМК. Однак, за даними невеликого проспективного дослідження, проведеного в Японії, було встановлено, що прийом варфарину, а не прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) або антиагрегантів, був пов'язаний з розвитком нових ЦМК протягом 1 року спостереження в осіб з ФП [46]. Погіршення КФ у пацієнтів, які отримували антагоністи вітаміну К (АВК), також було пов'язане з недостатньою кількістю часу в терапевтичному діапазоні (ТТР), що є ще одним аргументом на користь ПОАК [39].

На думку інших дослідників, церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА) як прояв ХДС може бути причиною КР. Вважають, що ЦАА виникає внаслідок накопичення амілоїду- β у судинній стінці [5]. ЦАА, як і ФП, є надзвичайно розповсюдженою в осіб похилого віку і є вагомим чинником розвитку хвороби Альцгеймера [31]. Так само, за даними багатьох досліджень, ФП є фактором ризику хвороби Альцгеймера. Цікаво,

що накопичення передсердних натрійуретичних пептидів може призвести до відкладень амілоїдних фібрил у передсердях літніх пацієнтів з ФП, викликаючи специфічну передсердну кардіоміопатію [49]. Однак на теперішній час точно невідомо, чи зв'язок ФП із хворобою Альцгеймера реалізується через амілоїдогенез, чи він пов'язаний з іншими чинниками – гіпоперфузією, запаленням та оксидативним стресом.

Кілька досліджень показали, що активація системної запальної відповіді притаманна пацієнтам з ФП. У них спостерігають підвищені рівні С-реактивного білка, фактора некрозу пухлини- α , інтерлейкіну (IL)-2, IL-6, і IL-8 [18, 22], які своєю чергою пов'язані з гіперкоагуляцією, ендотеліальною дисфункцією та підвищеною активацією тромбоцитів, сприяючи тромбоемболії, пов'язаній з ФП [50]. Протромботичний стан при ФП, вірогідно, порушує цереброваскулярну регуляцію, може змінювати проникність гематоенцефалічного бар'єра та призводити до церебральних мікроструктурних змін, наслідком чого є зниження КФ аж до деменції [35]. Дослідження, проведене Н. Wersching і співавторами, показало, що вищий рівень високочутливого С-реактивного білка пов'язаний із погіршенням виконавчої функції та більшим мікросудинним пошкодженням білої речовини, а також підвищеним ризиком усіх підтипів деменції незалежно від серцево-судинних факторів ризику та супутніх захворювань [51].

Системне запалення також є неспецифічним маркером атеросклеротичного ураження судин, яке асоціюється як з КР, так і з ФП [53]. Субклінічні маркери серцево-судинних захворювань (субклінічний атеросклероз, жорсткість аорти та товщина комплексу інтима-медіа сонної артерії) були пов'язані з підвищеним ризиком виникнення ФП і КР [40].

Атрофія головного мозку є доволі частою знахідкою під час проведення нейровізуалізаційних досліджень у осіб з ФП. Дослідження, проведене S. Knecht і співавторами у пацієнтів з ФП без інсульту в анамнезі, показало, що ФП була асоційована з гіршими показниками КФ та меншим об'ємом гіпокампа, а ступінь тяжкості КР прямо корелював з тривалістю ФП [29]. В іншому дослідженні за участю 4251 пацієнта без деменції з діагнозом ФП, за результатами МРТ, спостерігали зменшення об'ємів як білої, так і сірої речовини головного мозку, порівняно з особами без ФП. У підгрупі з персистентною/постійною ФП зазначені зміни були більші, ніж у підгрупі з пароксизмальною ФП. Пацієнти з ФП також мали гірші результати тестів на пам'ять [48].

Діагностика

Діагностика КР базується на аналізі суб'єктивних скарг пацієнта і на даних об'єктивного обстеження. Підозра на зниження КФ у хворого виникає за наявності в нього скарг на зниження пам'яті порівняно з минулим, погіршення розумової працездатності, труднощі в концентрації уваги або зосередженні, підвищену втомлюваність під час розумової роботи, тяжкість або відчуття «порожнечі» в голові, труднощі у підборі слів під час розмови або висловлюванні власних думок, незручності під час звичних дій, складнощі в професійній діяльності, соціальній активності, взаємодії з іншими людьми, в побуті і при самообслуговуванні [1].

Будь-яка з перерахованих вище скарг є підставою для проведення об'єктивної оцінки стану КФ за допомогою нейропсихологічних методів дослідження.

При ФП загалом страждають усі домени КФ: увага, виконавчі функції, мова, пам'ять, зорово-просторові здібності тощо, тому бажано використовувати методики, які б охоплювали всі ці домени КФ [19].

У літературі описано багато шкал та опитувальників для оцінювання стану КФ. Для широкого застосування в клінічній практиці були спеціально розроблені скринінгові нейропсихологічні шкали. Вони дають змогу оцінити КФ пацієнта без обов'язкового залучення нейропсихолога, досить прості в застосуванні та інтерпретації, в більшості випадків достатні для встановлення синдромального діагнозу, не потребують спеціального реквізиту, мають кількісну оцінку, що дозволяє використовувати їх для динамічного спостереження за пацієнтом. Однак вони не дають змогу провести тонкий аналіз якісних особливостей когнітивних порушень, вони також можуть бути недостатньо чутливі при легкій чи помірній вираженості когнітивних порушень. Але попри згадані недоліки в більшості випадків для первинної синдромальної діагностики КФ досить застосування скринінгових нейропсихологічних шкал [1].

Найбільш використовуваними нейропсихологічними тестами для скринінгу легких когнітивних порушень є Монреальська шкала оцінки когнітивного статусу (MoCA) та Mini-Mental State Examination (MMSE). MoCA вважається чутливим скринінговим тестом на судинну деменцію; MMSE є менш чутливим, але більш специфічним інструментом [8, 32].

Роль рутинної нейровізуалізації в пацієнтів з ФП на сьогодні визначена недостатньо [16]. З одного боку, ФП є чинником ризику безсимптом-

них уражень головного мозку, з другого – клінічне значення таких знахідок потребує подальших досліджень. У пацієнта з ФП без ознак неврологічного дефіциту нейровізуалізація може допомогти виявити маркери ХДС та нейродегенерації, пов'язані з підвищеним ризиком когнітивних порушень у загальній популяції [36].

Безсимптомні інфаркти мозку визначають як ураження, виявлені під час нейровізуалізації за відсутності в анамнезі гострої неврологічної дисфункції, яка б стосувалася ділянки ураження. Наявність ≥ 3 інфарктів підтверджує діагноз судинного КР [44]. Однак незрозуміло, чи повинен «німий» церебральний інфаркт при ФП призводити до збільшення кількості балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc, спонукаючи до ініціації терапії ОАК у пацієнтів із низьким ризиком [17].

Терапевтичні підходи

На сьогодні дані щодо впливу стандартної терапії ФП на стан КФ є обмеженими. Сучасні рекомендації та настанови з лікування пацієнтів з ФП рекомендують ОАК для профілактики інсульту у більшості таких пацієнтів [9]. Зниження ризику інсульту при адекватній антикоагулянтній терапії має, відповідно, знижувати ризики несприятливих когнітивних наслідків. Що стосується вибору препарату для антикоагулянтної терапії, то, за даними деяких досліджень, прийом ПОАК асоціюється з меншим ризиком розвитку деменції, ніж АВК [13, 21].

Ефективність та безпечність АВК тісно пов'язані з якістю антикоагулянтного контролю, що відображається середнім TTR [23], це стосується і впливу на КР. У популяційному дослідженні округу Олмстед вивчали зв'язок TTR під час терапії варфарином і ризиком деменції у 2800 пацієнтів з ФП без деменції [38]. Деменцію діагностували у 357 (12,8 %) пацієнтів протягом у середньому протягом 5 років спостереження. Терапія варфарином була асоційована зі зниженням частоти деменції (ВШ 0,80; 95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,64–0,99), однак лише у тих досліджуваних, хто перебував у 2 найвищих квартилях TTR. У ретроспективному реєстровому дослідженні, проведеному у Швеції в період 2006–2014 рр., яке охопило 444 106 пацієнтів без діагнозу деменції, досліджували вплив антикоагулянтної терапії на зниження КФ. Пацієнти без попереднього інсульту, які отримували антикоагулянтну терапію на початковому етапі, мали на 29 % нижчий ризик деменції, ніж ті, які не отримували антикоагулянтну терапію (ВШ 0,71; 95 % ДІ 0,68–0,74) і на 48 % нижчий ризик під час лікування (ВШ 0,52; 95 % ДІ 0,50–0,55). При

цьому порівняння між ПОАК і варфарином не показало значущої різниці [13].

Наразі немає статистично значущих даних, які підтверджують, що стратегія медикаментозного контролю ритму або «успішна» катетерна абляція ФП може запобігти КР у пацієнтів з ФП. У дослідженні Intermountain AF [6] порівнювали пацієнтів, яким була проведена абляція ФП з особами контрольної групи відповідного віку/статі з ФП (без абляції) та контрольною групою відповідного віку/статі без ФП, спостереження тривало близько 3 років. Хвороба Альцгеймера виникла у 0,2 % пацієнтів з абляцією ФП, у 0,9 % пацієнтів з ФП без абляції та у 0,5 % пацієнтів без ФП ($p < 0,0001$). Інші форми деменції також значно зменшилися в досліджуваних з ФП, яким проводили абляцію. Однак самі дослідники підкреслюють, що через обсерваційний дизайн дослідження нині немає статистично значущих даних про довгострокові превентивні ефекти абляції, зокрема у випадках субклінічного варіанту ФП. Катетерна абляція може не усунути ФП у більшості пацієнтів, а скоріше зменшити її загальний тягар.

Перспективною сферою в лікуванні ФП є модифікація способу життя, що сприяє зменшенню маси тіла та поліпшенню загального профілю кардіометаболічного ризику. За даними кількох досліджень, зниження маси тіла пов'язане з клінічно значущим зменшенням тягаря та симптомів ФП, підвищує ймовірність утримання синусового ритму, а також сприяє покращанню серцевої функції [2, 41]. Вплив зазначених вище змін способу життя на КФ в осіб з ФП потребує подальшого вивчення.

Нарешті, первинна профілактика ФП має бути кінцевою метою зменшення тягаря пов'язаних з ФП ускладнень [3]. З огляду на роль серцево-судинних факторів ризику в розвитку та прогресуванні КР і деменції, ця галузь вбачається цікавим напрямком для майбутніх досліджень.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: написання проекту статті, редагування – О.Є., огляд літератури – А.С., О.С.

Література

1. Свиридова НК, Парнікоза ТП, Чуприна ГМ, Сулік РВ, Лубенець ГС, Інгугла НІ, Кравчук НО. Алгоритм прогнозування розвитку когнітивних порушень. *Східно-європейський неврологічний журнал*. 2015; 3:28-38. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/cenj_2015_3_4.
2. Abed HS, Wittert GA, Leong DP et al. Effect of weight reduction and cardiometabolic risk factor management on symptom burden and severity in patients with atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2050–60. doi:10.1001/jama.2013.280521.
3. Alonso A, Arenas de Larriva AP. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline And Dementia. *Eur Cardiol*. 2016;11(1):49-53. doi:10.15420/ecr.2016:13:2. PMID: 27547248; PMCID: PMC4988519.
4. Bansal N, Zelnick LR, An J, et al. Incident Atrial Fibrillation and Risk of Dementia in a Diverse, Community-Based Population. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(6):e028290. doi:10.1161/JAHA.122.028290. Epub 2023 Mar 8. PMID: 36883422; PMCID: PMC10111519.
5. Battistin U, AlQassim N, Hallak Y, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy and Atrial Fibrillation: An up to Date Case Report. *Neurohospitalist*. 2022;12(2):391-394. doi:10.1177/19418744211067353. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35419135; PMCID: PMC8995587.

Висновки

У численних обсерваційних дослідженнях описаний зв'язок між фібриляцією передсердь та когнітивними розладами, починаючи від легкого ступеня до деменції. Фібриляція передсердь є вагомим чинником ризику виникнення когнітивних розладів, навіть за відсутності анамнестично перенесеного інсульту. Механізм зв'язку між фібриляцією передсердь і когнітивними розладами є багатофакторним та потребує проведення подальших досліджень.

На жаль, у клінічних настановах з ведення пацієнтів з фібриляцією передсердь немає рекомендацій щодо оцінки стану когнітивної функції. Для діагностики когнітивних розладів використовують багато різних нейрофізіологічних тестів, найпоширенішими і найпростішими у застосуванні є MMSE та МОСА.

Оптимальна антикоагулянтна терапія є основою профілактики інсульту та когнітивних розладів у пацієнтів з фібриляцією передсердь, у цьому контексті прямі оральні антикоагулянти можуть мати перевагу над антагоністами вітаміну К. Однак дослідження в цьому напрямку мають бути масштабнішими та з довготривалим динамічним спостереженням. Також варто зазначити, що когнітивні розлади самі можуть мати негативний вплив на прихильність пацієнтів до лікування, погіршуючи якість життя і негативно впливаючи на клінічний прогноз.

На сьогодні специфічні підходи для профілактики та лікування когнітивних розладів в осіб з фібриляцією передсердь відсутні. Важливо коригувати модифіковані фактори ризику – відмовитися від шкідливих звичок, підтримувати нормальний індекс маси тіла, бути достатньо фізично активним, отримувати оптимальну медикаментозну терапію супутніх, зокрема серцево-судинних захворювань.

6. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22:839. DOI:10.1111/j.1540-8167.2011.02035.x.
7. Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, et al. Relationship of aging and incident comorbidities to stroke risk in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:122. DOI:10.1016/j.jacc.2017.10.085.
8. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;CD011145. doi:10.1002/14651858.CD011145.pub2
9. Dargès N, Chao TF, Fenelon G, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on arrhythmias and cognitive function: What is the best practice? *J Arrhythm.* 2018;34(2):99-123. doi:10.1002/joa3.12050. PMID: 29657586; PMCID: PMC5891416.
10. de Bruijn RFAG, Heeringa J, Wolters FJ, et al. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. *JAMA Neurol.* 2015; 72:1288-94. doi:10.1001/jama-neurol.2015.2161.
11. Diener HC, Hart RG, Koudstaal PJ, Lane DA, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Cognitive Function: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(5):612-9. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.077. PMID: 30732716.
12. Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J.* 2019;40:2327-35. doi:10.1093/eurheartj/ehz304.
13. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39:453. DOI:10.1093/eurheartj/ehx579.
14. 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;13;55(9):587. doi:10.3390/medicina55090587. PMID: 31540311; PMCID: PMC6780629.
15. Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace.* 2018;20:1252-8. doi:10.1093/europace/eux220.
16. Haeusler KG, Wilson D, Fiebach JB, Kirchhof P, Werring DJ. Brain MRI to personalise atrial fibrillation therapy: current evidence and perspectives. *Heart.* 2014;100:1408-13. doi:10.1136/heartjnl-2013305151.
17. Hahne K, Mönnig G, Samol A. Atrial fibrillation and silent stroke: links, risks, and challenges. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:65-74. doi:10.2147/VHRM.S81807.
18. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J.* 2015;79:495-502. doi:10.1253/circj.CJ-15-0138.
19. Harrison JK, Noel-Storr AH, Demeyere N, Reynish EL, Quinn TJ. Outcomes measures in a decade of dementia and mild cognitive impairment trials. *Alzheimers Res Ther.* 2016;8:48. doi:10.1186/s13195-016-0216-8.
20. Herm J, Schurig J, Martinek MR, et al. MRI-detected brain lesions in AF patients without further stroke risk factors undergoing ablation - a retrospective analysis of prospective studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):58. doi:10.1186/s12872-019-1035-1. PMID: 30871479; PMCID: PMC6419420.
21. Hsu JY, Liu PP, Liu AB, 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;10(5):e016437. doi:10.1161/JAHA.120.016437. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33586465; PMCID: PMC8174264.
22. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat. Rev. Cardiol.* 2015;12:230-43. doi:10.1038/nrcardio.2015.2.
23. 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;11:2206. DOI:10.1016/j.hrthm.2014.08.013.
24. Jefferson AL, Poppas A, Paul RH, Cohen RA. Systemic hypoperfusion is associated with executive dysfunction in geriatric cardiac patients. *Neurobiol Aging.* 2007;28:477-83. DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2006.01.001.
25. Jefferson AL. Cardiac output as a potential risk factor for abnormal brain aging. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(3):813-21. doi:10.3233/JAD-2010-100081. PMID: 20413856; PMCID: PMC3041147.
26. Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(9):650-8.
27. Kalantarian S, Ruskin JN. Atrial Fibrillation and Cognitive Decline. *Cardiology Clinics.* 2016;34(2):279-85 DOI:10.1016/j.ccl.2015.12.011.
28. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol.* 1998;82:2N-9N. DOI:10.1016/s0002-9149(98)00583-9
29. 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;29(17):2125-32. doi:10.1093/eurheartj/ehn341.
30. Koh YH, Lew LZW, Franke KB, et al. Predictive role of atrial fibrillation in cognitive decline: a systematic review and meta-analysis of 2.8 million individuals. *Europace.* 2022;24(8):1229-39. doi:10.1093/europace/euac003. PMID: 35061884; PMCID: PMC9435641.
31. Kozberg MG, Perosa V, Gurol ME, van Veluw SJ. A practical approach to the management of cerebral amyloid angiopathy. *Int J Stroke.* 2021;16(4):356-69. doi:10.1177/1747493020974464. Epub 2020 Nov 29. PMID: 33252026; PMCID: PMC9097498.
32. Krishnan K, Rossetti H, Hynan LS, et al. Changes in Montreal Cognitive Assessment scores over time. *Assessment.* 2017;24:772-7. doi:10.1177/1073191116654217.
33. Kwok CS, Loke YK, Hale R, et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2011;76 (10):914-22. doi:10.1212/WNL.0b013e31820f2e38.
34. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* 2005;4:752-9. doi:10.1016/S1474-4422(05)70221-0.
35. Li J, Solus J, Chen Q, et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2010;7(4):438-44. DOI:10.1016/j.hrthm.2009.12.009.
36. Li X, Yuan J, Yang L, et al. The significant effects of cerebral microbleeds on cognitive dysfunction: an updated meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0185145. doi:10.1371/journal.pone.0185145.
37. 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;93:145-54. doi:10.1016/j.mayocp.2017.09.021.
38. Madhavan M, Holmes DN, Piccini JP, et al. Association of frailty and cognitive impairment with benefits of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2019;211:77-89. doi:10.1016/j.ahj.2019.01.005. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30901602.
39. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation.* 2006;114:119-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140.
40. O'Neal WT, Efird JT, Dawood FZ, et al. Coronary artery calcium and risk of atrial fibrillation (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol.* 2014;114:1707-12. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.09.005.
41. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, et al. Long-term Effect of Goal directed weight management in an Atrial fibrillation Cohort: a long-term follow-up study (LEGACY Study). *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2159-69. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.002.
42. Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of

- dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013;9:63-75.e2. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.007.
43. Rivard L, Friberg L, Conen D et al. Atrial Fibrillation and Dementia: A Report From the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation.* 2022;145(5):392-409. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055018.
 44. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28:206-18. doi:10.1097/WAD.0000000000000034.
 45. Saglietto A, Scarsoglio S, Ridolfi L, et al. Higher ventricular rate during atrial fibrillation relates to increased cerebral hypoperfusions and hypertensive events. *Sci Rep.* 2019;9:3779. doi:10.1038/s41598-019-40445-4.
 46. Saito T, Kawamura Y, Sato N, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants do not increase cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:1373-7. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.02.018.
 47. Shi Y, Thrippleton MJ, Makin SD, et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36:1653-67. doi:10.1177/0271678X16662891.
 48. Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, et al. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke.* 2013;44(4):1020-5. doi:10.1161/STROKEAHA.12.679381.
 - Epub 2013 Feb 26. PMID: 23444303; PMCID: PMC3632359.
 49. Vergaro G, Aimo A, Rapezzi C, et al. Atrial amyloidosis: mechanisms and clinical manifestations. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(11):2019-28. doi:10.1002/ejhf.2650. Epub 2022 Aug 21. PMID: 35920110; PMCID: PMC10087817.
 50. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009;373:155-66. doi:10.1016/S0140-6736(09)60040-4.
 51. Wersching H, Duning T, Lohmann H, et al. Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function. *Neurology.* 2010;74:1022-9. DOI:10.1212/WNL.0b013e3181d7b45b.
 52. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: The Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1987;147:1561-4. PMID: 3632164.
 53. Xia C, Vonder M, Sidorenkov G, et al. The relationship of coronary artery calcium and clinical coronary artery disease with cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *J Atheroscler Thromb.* 2020;27:934-58. doi: 10.5551/jat.52928.
 54. Zenger B, Rizzi S, Steinberg BA, et al. This is Your Brain, and This is Your Brain on Atrial Fibrillation: The Roles of Cardiac Malperfusion Events and Vascular Dysfunction in Cognitive Impairment. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2023;12:e01. doi:10.15420/aer.2022.29. PMID: 36845168; PMCID: PMC9945461.

O.A. Yepanchintseva^{1,2}, **A.S. Solonovych**¹, **O.S. Solonovych**³

¹ Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ A.P. Romodanov Neurosurgery Institute NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Cognitive disorders in patients with atrial fibrillation

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common arrhythmias, and its prevalence increases with age. Cognitive impairment (CI) is a frequent concomitant disorder in AF and is an additional factor in reducing the quality of life and adherence to treatment in such patients. AF is associated with an increased risk of dementia in patients with and without history of stroke. It is well known that AF and CI share common risk factors such as age, hypertension, diabetes, dyslipidemia, obstructive sleep apnea, coronary heart disease, heart failure, chronic kidney disease, obesity, etc. The available data show that AF and CI have common pathophysiological factors, which, in addition to stroke, include hypoperfusion, microhemorrhages, brain atrophy, systemic atherosclerotic vascular damage, endothelial dysfunction, and inflammation.

Screening neuropsychological scales might be used to assess the state of cognitive functions in patients with AF, and contemporary neuroimaging methods allow detecting structural changes in the brain.

Specific methods of treatment of CI in AF have not yet been developed. Optimal antithrombotic therapy is the main means of prevention of cerebrovascular events, and therefore CI in AF.

Key words: atrial fibrillation, cognitive disorders, neuroimaging, neuropsychological testing, anticoagulant therapy.