

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 мета-анализов. 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 преимуществом 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 внутримозговых 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]. Чаще 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), нали-

чие 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 выражено 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 внутричерепного 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 на мышах 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 P. 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 па-

циентов (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. Mongkhon 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, доказав-

шим 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 меха-

низмами, 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 вещество головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

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/jama-neurol.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.
9. Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(3S):4-17 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17
10. 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
11. 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
12. 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.
13. 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.
14. 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
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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
25. 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/STROKEA-HA.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

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.05.2020/1.06.2020/3.06.2020

Заявление о конфликте интересов

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.

Conflict of Interest Statement

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>