

Антикоагулянтная терапия как инструмент профилактики когнитивных нарушений, ассоциированных с фибрилляцией предсердий

Ольга Дмитриевна Остроумова^{1,2*}, Алексей Иванович Кочетков¹,
Стелла Павловна Корчагина³, Татьяна Максимова Остроумова²,
Марина Сергеевна Черняева⁴, Андрей Аполлонович Кириченко⁵

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр Россия, 129226, Москва, ул. 1-ая Леонова, 16

² Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

³ Городская клиническая больница №52. Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, 3

⁴ Госпиталь для ветеранов войн №2. Россия, 109472, Москва, Волгоградский просп., 168

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Россия, 123242, Москва, Баррикадная ул., 2

Фибрилляция предсердий (ФП) представляет собой одно из наиболее распространенных в клинической практике нарушений ритма сердца, и, как показывают исследования последних лет, служит важным дополнительным фактором риска развития когнитивных нарушений (КН) и деменции. Согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств, к КН относится снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации. Основной гипотезой, объясняющей взаимосвязь ФП и деменции, является предположение о том, что на фоне данной аритмии происходит повреждение вещества головного мозга, связанное с микроэмболиями и церебральными микрокровоизлияниями. Высокая клиническая значимость как ФП, так и КН послужила предпосылкой к разработке Европейскими экспертами ряда согласительных документов, в фокусе которых находится проблема взаимосвязи этих состояний между собой. Помимо всего прочего, в них подчеркивается роль антикоагулянтной терапии как метода профилактики развития инсульта, который может являться фактором прогрессирования КН у пациентов с ФП, причем, особый приоритет отдается прямым оральным антикоагулянтам (ПОАК). В рандомизированных клинических исследованиях, мета-анализах и систематических обзорах получены результаты, свидетельствующие о том, что использование ПОАК в сравнении с антагонистами витамина К представляет собой более рациональную стратегию в плане предотвращения инсульта, ассоциированного с ФП. В классе ПОАК особого внимания заслуживает ривароксабан как препарат, отличающийся благоприятным профилем эффективности в отношении первичной и вторичной профилактики инсульта. Его особенностью, имеющей большое значение с практической точки зрения, является однократный прием в сутки, а также форма выпуска в виде календарной упаковки.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, когнитивные нарушения, деменция, пожилой и старческий возраст, рекомендации, приверженность к лечению, прямые оральные антикоагулянты, ривароксабан.

Для цитирования: Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Корчагина С.П., Остроумова Т.М., Черняева М.С., Кириченко А.А. Антикоагулянтная терапия как инструмент профилактики когнитивных нарушений, ассоциированных с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(5):713-724. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-713-724

Anticoagulant Therapy as a Tool for the Prevention of Cognitive Impairment Associated with Atrial Fibrillation

Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Alexey I. Kochetkov¹, Stella P. Korchagina³, Tatiana M. Ostroumova², Marina S. Chernyaeva⁴, Andrey A. Kirichenko⁵

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology Pervaya Leonova ul. 16, Moscow, 129226 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

³ Moscow City Clinical Hospital №52. Pekhotnaya ul. 3, Moscow, 123182 Russia

⁴ War Veterans Hospital №2. Volgogradsky prosp. 168, Moscow, 109472 Russia

⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education. Barrikadnaya ul. 2, Moscow, 123242 Russia

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common cardiac arrhythmias in clinical practice and important additional risk factor for the development of cognitive impairment (CI) and dementia as it has been shown in recent studies. According to the Diagnostic and statistical manual of mental disorders latest revision CI refers to a decrease of one or more higher cortical functions that provide the processes of perception, storage, transformation and transmission of information compared to the premorbid level. The main hypothesis that explains the relationship between AF and dementia is the assumption that in the presence of this arrhythmia a brain substance is damaged due to microembolism and cerebral microbleeding. The high clinical significance of AF as well as CI served as a background for the development by European experts several consensus documents concerning the problem of the relationships between these conditions. In addition, they emphasize the role of anticoagulant therapy as a preventing tool for the development of stroke, which can be a factor in the CI progression in patients with AF, with particular priority to direct oral anticoagulants (DOACs). In randomized clinical trials, meta-analyses and systematic reviews have been shown that the use of DOACs, as compared to vitamin K antagonists, is a more rational strategy for preventing stroke associated with AF. Among the DOAC class, rivaroxaban is worth noticing as a drug that has a favorable efficacy profile for primary and secondary stroke prevention. Rivaroxaban distinguishing characteristics are a once daily administration as well as a calendar package which is practically important for patients with CI.

Keywords: atrial fibrillation, cognitive impairment, dementia, elderly and advanced age, guidelines, adherence, direct oral anticoagulants, rivaroxaban.

For citation: Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Korchagina S.P., Ostroumova T.M., Chernyaeva M.S., Kirichenko A.A. Anticoagulant Therapy as a Tool for the Prevention of Cognitive Impairment Associated with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(5):713-724. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-713-724

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): ostroumova.olga@mail.ru

Received / Поступила: 17.09.2019

Accepted / Принята в печать: 19.09.2019

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из наиболее распространенных нарушений ритма сердца в клинической практике, причем, ее встречаемость существенно возрастает по мере увеличения возраста пациентов, и приблизительно в 50% ФП представлена перманентной своей формой [1]. Согласно исследованию Global Burden of Disease Study 2010 [2] число больных с ФП в мире по данным на 2010 г. составляло 20,9 млн человек среди мужчин, и 12,6 млн человек – среди женщин. Среди лиц 60 лет и старше ФП встречается у 1 человека из 25, а в возрастной группе 80 лет и старше – уже у 1 человека из 10 [3]. Распространенность ФП среди лиц 20 лет и старше составляет 3%, в возрасте 60-69 лет достигает 6%, 70-89 лет – 9-14%, а у людей 90 лет и старше это нарушение ритма сердца имеет место в 22% случаев [1,4,5]. Клиническая значимость ФП обусловлена, прежде всего, широким спектром ее осложнений – инсульта, риск которого в данной аритмии возрастает в пять раз [6], сердечной недостаточности, внезапной смерти, в целом сердечно-сосудистой заболеваемости, а также когнитивных нарушений (КН) и деменции [7]. В двух мета-анализах последних [8,9] лет было продемонстрировано, что при ФП риск КН и деменции возрастает в 2,4-2,7 раза, причем, даже при отсутствии в анамнезе инсульта.

Следует подчеркнуть, что, как и ФП, деменция является возраст-ассоциированным заболеванием, ее распространенность во всем мире достигает больших масштабов, и по прогнозам в ближайшие десятилетия будет только увеличиваться [10]. Выделяют различные типы деменции, однако наиболее часто встречающимися являются сосудистая деменция и деменция при болезни Альцгеймера, на их долю приходится более 80% всех случаев этого заболевания, причем, нередко с их взаимным «перекрестом» и формированием деменции смешанного типа [11]. К настоящему времени накоплена обширная доказательная база первоочередной роли сосудистых факторов в генезе любых форм деменции, и одним из таких факторов является ФП [11-13].

Позиция экспертов европейской ассоциации ритма сердца (European Heart Rhythm Association) по вопросу когнитивных нарушений /деменции при фибрилляции предсердий

Значимость ФП как предиктора развития деменции, высокая общемировая распространенность обоих состояний, их зависимость от возраста, а также существенное медико-экономическое бремя обоих заболеваний послужили предпосылкой для актуализации вопроса создания эффективных принципов ведения таких пациентов, в связи с чем в последние годы был разработан ряд согласительных документов, в фокусе которых находятся данные проблемы. Первый из них – это консенсус экспертов Европейской ассоциации ритма сердца (European Heart Rhythm Association [EHRA]), Общества ритма сердца (Heart Rhythm Society [HRS]), Азиатско-Тихоокеанского общества ритма сердца (Asia Pacific Heart Rhythm Society [APHRS]) и Латиноамериканского общества ритма сердца (Latin American Heart Rhythm Society [LAHRS]) по проблеме аритмий и состояния когнитивных функций [10]. В нем детально рассматриваются вопросы КН и деменции у пациентов с различными типами аритмий и, прежде всего, ФП. Целью его публикации явилось повышение осведомленности практикующих врачей о КН у пациентов с аритмиями и предоставление им рекомендаций, потенциально позволяющих снизить риск развития КН и деменции у больных с различными нарушениями сердечного ритма, в первую очередь, с ФП [10]. Европейские эксперты разделили рекомендации на:

- 1) базирующиеся на медикаментозном воздействии;
- 2) касающиеся коррекции сосудистых факторов риска;
- 3) затрагивающие вопросы питания пациентов;
- 4) прочие.

Среди них наиболее важными, на наш взгляд, являются следующие:

- необходимо рассмотреть возможность приема прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) вместо антагонистов витамина К для профилактики инсульта у пациентов с ФП;
- у пациентов с ФП, продолжительное время получающих антагонисты витамина К, пролонгирование вре-

мени нахождения международного нормализованного отношения (МНО) в целевом диапазоне может быть полезным для оптимального уровня профилактики ишемических событий;

- общие мероприятия по охране здоровья (профилактические меры, направленные на борьбу с курением, артериальной гипертонией, ожирением, сахарным диабетом, апноэ во сне, должный контроль факторов риска в целом) могут снизить сопутствующий риск ФП (как новых случаев, так и очередного пароксизма) и инсульта, и потенциально способны оказать благоприятное воздействие на когнитивное функционирование;
- оценка когнитивных функций должна проводиться у пациентов с ФП при наличии подозрения на КН;
- с точки зрения медикаментозных мероприятий значение также имеет тактика контроля ритма сердца, лечение сердечной недостаточности, антигипертензивная терапия и улучшение приверженности пациентов к лечению оральными антикоагулянтами.

Второй документ – это Практическое руководство Европейской ассоциации ритма сердца по использованию ПОАК у пациентов с ФП (The European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation 2018) [14], в которое впервые вошел раздел по деменции.

Когнитивные нарушения и деменция: определение и классификация

Согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases – DSM-V), к когнитивным расстройствам относится снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации [15] (гнозис [восприятие], память, психомоторная функция [праксис], речь, внимание, управляющие функции, социальный интеллект).

Выделяют раннюю стадию когнитивной недостаточности, так называемые «субъективные КН», КН, не достигающие степени деменции (недементные КН) и выраженные когнитивные расстройства (деменция) [16]. Диагноз «субъективные КН» правомочен, если имеются жалобы когнитивного характера, в то время как результаты объективных когнитивных тестов остаются в пределах возрастной нормы [16]. Такой диагноз часто имеет место у больных с высоким преморбидным интеллектуальным уровнем. У этой категории пациентов сниженные в результате церебрального заболевания когнитивные функции в сравнении с ин-

дивидуальной нормой продолжительное время формально будут оставаться в пределах среднестатистических нормальных значений. Следовательно, когнитивное снижение может длительно оставаться формально неподтвержденным, иными словами, «субъективным». На сегодняшний день известны следующие международные диагностические критерии синдрома субъективных КН [17]:

- жалобы пациента на стойкое ухудшение в сравнении с прошлым уровнем умственной работоспособности, дебутировавшие без видимой причины;
- отсутствие каких-либо отклонений от возрастной нормы, исходя из данных когнитивных тестов, используемых для диагностики болезни Альцгеймера и других дементирующих заболеваний;
- жалобы когнитивного характера не связаны с каким-либо установленным диагнозом психиатрического, неврологического заболевания или интоксикацией.

Международные исследования позволяют говорить о том, что риск развития деменции среди пациентов с субъективными КН статистически значимо выше, чем в среднем в популяции [17]. Поэтому даже изолированные жалобы на снижение когнитивных функций, не доказанные в когнитивных тестах, не должны оставаться без внимания лечащих врачей.

Диагноз умеренных КН (КН, не достигающие степени деменции, согласно DSM-V) устанавливается в ситуации, когда, несмотря на имеющееся интеллектуальное снижение, пациент сохраняет автономность в повседневной жизни [15]. При этом больной может ощущать определенные трудности при умственной работе, что отражается в жалобах. Однако пациент преодолевает эти трудности, не прибегая к помощи со стороны [15]. Синдром умеренных КН (умеренное нейрокогнитивное расстройство) – это небольшое снижение в сравнении с прежним уровнем одной или нескольких когнитивных функций (управляющие функции, внимание, память, речь, праксис, гнозис, социальный интеллект), которое находит подтверждение в жалобах больного, информации, полученной от третьих лиц, включая лечащего врача; нейропсихологических тестах или при независимой клинической оценке. В этом случае КН не лишают пациента независимости в повседневной деятельности (включая ее сложные виды, например, при осуществлении финансовых операций или приеме лекарственных препаратов). Больной остается независимым, но рутинная повседневная деятельность может требовать от него более значительных усилий, чем раньше, или использования специальных стратегий преодоления возникающих трудностей.

Деменция или, согласно DSM-V, выраженное нейрокогнитивное расстройство, характеризуется значительной выраженностью нарушений высших мозговых

функций, препятствующих нормальному функционированию пациента. При деменции из-за выраженных когнитивных расстройств больной хотя бы частично лишен автономности и нуждается в посторонней помощи в самых обычных жизненных ситуациях (например, при ориентировании на местности, совершении покупок в магазине) [15,16]. Выраженное нейрокогнитивное расстройство – это значительное снижение в сравнении с прежним уровнем одной или нескольких когнитивных функций, которое подтверждается жалобами пациента, сведениями от третьих лиц, в том числе, от лечащего врача; нейропсихологическими тестами или независимой клинической оценкой. КН лишают пациента независимости в повседневной жизни, как минимум, в сложных ее видах, например, при осуществлении финансовых операций или приеме медикаментов. Так же, как и в прочих случаях, КН присутствуют не только во время делирия, и они не связаны с другими психическими расстройствами (шизофрения, депрессия и т.п.).

Деменция является полиэтиологическим синдромом, развивающимся при различных заболеваниях головного мозга. Выделяют около 100 различных заболеваний, которые могут сопровождаться деменцией, но безусловными лидерами в списке причин деменции в пожилом возрасте являются болезнь Альцгеймера, цереброваскулярные заболевания, смешанная деменция (болезнь Альцгеймера в сочетании с цереброваскулярными расстройствами) и деменция с тельцами Леви. Данные заболевания лежат в основе 75-80% деменций у пожилых [18].

Распространенность деменции возрастает по мере увеличения возраста: от 2-3% в популяции до 65 лет и до 20-30% в возрасте ≥ 85 лет [19]. Среди лиц в возрасте 65 лет и старше умеренная или тяжелая деменция встречается в 3,0-7,7% случаев, у лиц старше 95 лет – приблизительно в 45% случаев [18,19]. Деменция по своей встречаемости является ведущим нарушением среди заболеваний головного мозга, одна только болезнь Альцгеймера занимает 2-3-е место по величине расходов на медико-социальную помощь среди неврологических и психических расстройств [18]. Исходя из этого, очевидна ее медицинская и социальная значимость. Приблизительно 35,6 млн человек проживали с деменцией во всем мире в 2010 г., с ожидаемым увеличением почти в два раза каждые 20 лет, до 65,7 млн в 2030 г., до 115,4 млн человек в 2050 г. [20].

Деменция при цереброваскулярных заболеваниях (сосудистая деменция) представляет собой вторую по распространенности причину после болезни Альцгеймера [16]. Она является комплексным нарушением когнитивных функций, которое возникает в результате острых нарушений мозгового кровообращения и/или

хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга [16]. В этиологии развития острых и хронических нарушений мозгового кровообращения лежат артериальная гипертензия, атеросклероз магистральных артерий головы, заболевания сердечно-сосудистой системы с высоким риском эмболии в центральную нервную систему, такие как ФП, патология клапанов сердца, ишемическая болезнь сердца и др. [16].

Уже в первые месяцы после инсульта у большинства больных выявляются КН. При этом распространенность недементных КН варьирует от 30 до 68%, а встречаемость самого тяжелого вида КН – постинсультной деменции находится в пределах 7-40% в зависимости от возраста пациента и тяжести перенесенного инсульта [21-25]. Наличие КН у пациента, перенесшего инсульт, отрицательно сказывается на продолжительности жизни. Установлено, что смертность в течение первого года после инсульта у больных с постинсультной деменцией достоверно выше, чем у пациентов без деменции. При этом негативное влияние постинсультной деменции является самостоятельным и не ассоциируется с такими факторами, как возраст или коморбидная соматическая патология. В группе пациентов с постинсультной деменцией также выше риск повторного инсульта, что, вероятно, связано с трудностями проведения вторичной профилактики у этой категории больных. Есть данные, указывающие на то, что восстановление двигательных функций у пациентов с более выраженными КН протекает медленнее, и обычно бывает менее значительным [22-24]. Важным предиктором постинсультной деменции являются КН, возникшие до инсульта, что нередко выявляется ретроспективно при целенаправленном расспросе родственников. Этот факт свидетельствует о том, что инсульт – не единственная причина КН, но часто декомпенсирует КН, или обращает внимание врача на уже имеющиеся [25]. Таким образом, нарушение когнитивных функций и деменция – это глобальная и растущая общественная проблема здравоохранения, которая требует всеобъемлющего понимания.

При оценке риска инсульта у пожилых людей с ФП по шкале CHA₂DS₂-VASc возраст старше 65 лет дает один балл, а возраст старше 75 лет – 2 балла, кроме того, с возрастом увеличивается количество заболеваний, которые учитываются в шкалах CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc, что объясняет более высокий балл по ним и, как результат, высокий риск инсульта у пожилых пациентов с ФП в условиях реальной клинической практики [26]. С другой стороны, у данной категории пациентов по шкале оценки риска кровотечения также с возрастом риск будет увеличиваться в сторону повышения частоты кровотечений, что требует осторожности в назначении антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта у лиц пожилого возраста с ФП.

Данные Росстата свидетельствуют об устойчивом тренде роста численности пожилого населения в Российской Федерации в 2006-2015 гг., опережающем прирост всего населения страны в целом: если общая численность жителей России за этот период увеличилась на 2%, то пожилого населения – на 20%. Согласно прогнозу Росстата, в будущем, до 2031 г., в России продолжится увеличение численности лиц пожилого возраста с повышением их удельного веса в структуре населения страны [27].

Недавно проведенный систематический обзор [20] предоставил актуальные данные о распространенности деменции за период 1980-2009 гг. среди людей 60 лет и старше. Так, стандартизованная по возрасту распространенность этого КН в среднем в мировых масштабах составила 5-7%, ранжируясь от 2-4% в регионах Африки до 8,5% в странах Латинской Америки. В 2010 г. 58% от всех лиц, страдающих деменцией на Земном шаре, проживали в странах с низким и средним уровнем экономического развития. Ожидается, что к 2030 г. этот показатель увеличится до 63%, а в 2050 г. составит 71% [10]. Кроме того, в развивающихся странах по сравнению с развитыми странами пациенты с деменцией имеют более молодой возраст [28]. О масштабах роста заболеваемости деменцией свидетельствует также увеличение показателей ее распространенности на 117% за период с 1990 по 2016 гг., в чем немаловажную роль сыграло увеличение продолжительности жизни населения многих стран мира [28]. В структуре заболеваемости деменцией преобладают женщины, а само по себе данное КН занимает пятое место среди причин смерти на глобальном уровне с наличием негативного социально-экономического эффекта [28].

Взаимосвязь фибрилляции предсердий с когнитивными нарушениями/деменцией

За последние годы накоплено большое количество данных относительно ФП как независимого фактора риска, развития КН и деменции. В ряде мета-анализов и систематических обзоров получены сведения о том, что ФП ассоциируется с более высоким риском развития КН и деменции, в том числе, и у пациентов без инсульта в анамнезе [8,9,29,30].

Мета-анализы, которые включали перекрестные проспективные исследования по изучению риска деменции у пациентов с ФП (с наличием и без инсульта в анамнезе) [8,9], показали сходные результаты – относительный риск возникновения КН и/или деменции составлял 2,43 [8] и 2,70 [9] у пациентов с ФП и инсультом в анамнезе, и 1,34 [9] и 1,42 [29] – у больных с ФП без инсульта в анамнезе.

Мета-анализ восьми проспективных исследований, в котором изучалась взаимосвязь между ФП и разви-

тием деменции у пациентов без инсульта в анамнезе и с нормальными когнитивными функциями, включал в себя 77668 больных, из которых 15% имели ФП [29]. В конце периода наблюдения (около 8 лет) у 6,5% пациентов возникла деменция. ФП была независимо взаимосвязана с повышенным риском развития деменции (относительный риск [ОР] 1,42; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,17-1,72; $p < 0,001$) [29].

В систематическом обзоре S. Udompanich с соавт. [30], в который вошли три одномоментных перекрестных, три проспективных исследования и два исследования типа «случай-контроль», была также продемонстрирована взаимосвязь между ФП и КН. Пациенты с данным нарушением ритма имели в 1,7-3,3 раза больший риск развития КН и в 2,3 раза большую вероятность возникновения деменции в сравнении с пациентами без ФП.

Когнитивные функции у пациентов с фибрилляцией предсердий без инсульта в анамнезе

ФП ассоциируется с КН и деменцией, независимо от наличия инсульта в анамнезе и других факторов риска [31,32]. Вероятно, это можно объяснить тем, что ФП и КН имеют общие факторы риска, такие как пожилой возраст, сахарный диабет, артериальная гипертония, апноэ во сне и хроническая сердечная недостаточность. Однако значительное (34%) повышение риска КН у пациентов с ФП без инсульта в анамнезе выявлено и после корректировки на наличие общих факторов риска [9,31]. В ряде других проспективных исследований также показано, что деменция чаще встречается у пациентов с диагнозом ФП [33-35] даже при отсутствии инсульта.

Так, в проспективном исследовании E.L. Thacker с соавт. [35] приняли участие 5150 больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы без инсульта и без ФП в анамнезе. За 7 лет наблюдения у 552 человек (10,7%) развилась ФП с более быстрым снижением показателей когнитивных функций, измеренных по краткой шкале оценки психического статуса (Modified Mini Mental State Examination, MMSE), по сравнению с пациентами с сохраненным синусовым ритмом. Несмотря на то, что оба заболевания (ФП и деменция) являются возраст-ассоциированными состояниями, в двух крупных наблюдательных исследованиях наиболее высокая частота деменции наблюдалась у пациентов с ФП в более молодом возрасте – моложе 70 лет [36,37]. В недавнем перекрестном исследовании было показано, что у лиц с хронической сердечной недостаточностью со сниженной и сохраненной фракцией выброса ФП ассоциировалась с более высокой частотой и более выраженной степенью тяжести КН [38]. Взаимосвязь между ФП и деменцией

в более старшем возрасте (≥ 80 лет), по всей вероятности, в основном обусловлена сопутствующими факторами [39].

ФП является также фактором риска развития болезни Альцгеймера, и, следовательно, нейродегенеративной деменции [36,40].

Одним из первых крупных исследований, в котором была показана роль сосудистых факторов, в частности ФП, в развитии различных типов деменции стало проспективное Роттердамское исследование [13], проведенное в Нидерландах в период с 1991 по 1995 гг. Критериями включения в него являлись возраст ≥ 55 лет, проживание в округе Оммруд г. Роттердама и наличие подписанного информированного согласия на участие в работе. Цель исследования состояла в изучении детерминант возникновения основных хронических заболеваний, типичных для лиц старшего возраста (сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, опорно-двигательного аппарата, органа зрения). Средний период наблюдения равнялся 2,5 годам. В Роттердамском исследовании выявлено, что ФП чаще встречается среди больных с деменцией и имеет более тесную взаимосвязь с болезнью Альцгеймера по сравнению с сосудистой деменцией. В последующем субанализе [37] для пациентов с постоянной формой ФП ОР возникновения всех типов деменции составляло 1,33 (95%ДИ 1,02-1,73), деменции при болезни Альцгеймера – 1,33 (95%ДИ 0,95-1,75). Для пациентов с пароксизмальной формой ФП также наблюдалась тенденция к повышению риска деменции, которая, однако, не достигала уровня статистической значимости – ОР для любой деменции 1,23 (95%ДИ 0,98-1,56) и ОР 1,18 (95%ДИ 0,91-1,54) для болезни Альцгеймера. В Роттердамском исследовании также было показано, что самый высокий риск возникновения любых типов деменции и деменции при болезни Альцгеймера имеют пациенты с наибольшей длительностью существования ФП в анамнезе.

В последние десятилетия накоплено большое количество доказательств основополагающей роли сосудистых факторов не только в генезе сосудистой деменции, но и в возникновении деменции при болезни Альцгеймера, а также смешанной деменции [12,13].

Механизмы развития когнитивных нарушений/деменции при фибрилляции предсердий

Существует ряд механизмов, которые, безотносительно к перенесенному инсульту и общим факторам риска, оказывают влияние на развитие КН и деменции при ФП. Одним из ведущих механизмов служит появление бессимптомных церебральных инфарктов, т.н. «немых» инфарктов, которые возникают значительно чаще, чем инсульт, имеющий хорошо известные клинические проявления, и которые особенно рас-

пространены у пациентов с ФП [41,42]. ФП ассоциирована с более чем двукратным увеличением риска развития «немых» инфарктов головного мозга [42]. В свою очередь, «немые» инфаркты взаимосвязаны с повышенным риском развития КН и деменции [43-45]. Так, в исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) [46] у больных, которым приблизительно через 12 лет была проведена повторная магнитная резонансная томография головного мозга, ФП ассоциировалась с когнитивным снижением лишь у тех пациентов, у которых обнаружены «бессимптомные» церебральные инфаркты.

Кроме того, при ФП увеличивается количество циркулирующих биомаркеров оксидативного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции [47-49]. Это в свою очередь связано с поражением мелких церебральных сосудов (так называемая «болезнь мелких сосудов»), именно через такой патогенетический механизм ФП способна приводить к снижению когнитивных функций и развитию сосудистой деменции, не ассоциированной с инсультом. Например, атрофия гиппокампа у пациентов с ФП может быть опосредована измененной церебральной перфузией из-за нерегулярных интервалов R-R, аномального или быстрого сердечного ритма и снижения артериального давления, вызванного ФП, поскольку гиппокамп представляет собой одну из наиболее чувствительных к уровню перфузии структур мозга [50-52]. Кроме того, в последние годы установлено, что у пожилых пациентов наличие ФП связано с уменьшением мозгового кровотока и перфузии головного мозга [53]. Эти данные могут, по крайней мере, отчасти объяснить взаимосвязь ФП с уменьшением объема вещества головного мозга и со снижением когнитивных функций.

Болезнь Альцгеймера является результатом накопления аномально сложенных бета-амилоидных и таубелков, образующих церебральные бляшки, которые оказывают цитотоксическое действие, приводящее к атрофии головного мозга. Есть мнение, что ФП и болезнь Альцгеймера имеют общие патогенетические звенья в отношении неправильного образования белка и амилоидогенеза [48,54]. Другие исследования показывают, что связующими звеньями между ФП и болезнью Альцгеймера являются гипоперфузия, воспаление, окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция [50,54,55]. Исходя из гипотезы о критическом пороге церебральной гипоперфузии, падение церебрального кровотока способно вести к накоплению бета-амилоида и служить одним из звеньев патогенеза болезни Альцгеймера [56]. Однако значимость данного механизма потенциально крайне мала в силу возможности поддержания мозгового кровотока на определенном уровне посредством ауторегуляции [57].

Интересным патогенетическим механизмом, связывающим ФП и КН, может являться формирование депозитов амилоидных фибрилл как в веществе головного мозга, так и в ткани предсердий вследствие нарушения структуры натрийуретических пептидов [47].

Обсуждается роль дополнительных факторов, таких как генетические мутации [39,57,58], клинические характеристики и общность факторов риска ФП и КН (например, пожилой возраст, наличие сахарного диабета, дислипидемии, хроническая болезнь почек, синдром обструктивного апноэ сна, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, злоупотребление алкоголем).

Контроль ритма сердца при фибрилляции предсердий: влияние на риск когнитивных нарушений /деменции

Одним из важных компонентов в ведении пациентов с ФП является контроль ритма сердца. Хотя на сегодняшний день прогностические преимущества поддержания синусового ритма остаются предметом дискуссий, такой подход способен обеспечить улучшение симптоматического и функционального статуса больного, его качество жизни, а также увеличить фракцию выброса левого желудочка и предотвратить дальнейшее ремоделирование левого предсердия [6,59]. Нет надежных данных, подтверждающих, что контроль ритма с помощью лекарств или «успешной» катетерной абляции может предотвратить КН у пациентов как с персистирующей, так и с пароксизмальной формами ФП [60-62]. Рецидивы срыва ритма могут быть бессимптомными, а прогностическое значение бессимптомных эпизодов в возникновении инсульта и КН изучено недостаточно [63,64].

Как известно, контроль ритма у пациентов с ФП может достигаться различными методами, одним из них является катетерная абляция. В связи с этим заслуживает внимание проспективное исследование T.J. Vunch с соавт. [65], в котором изучались долгосрочное влияние катетерной абляции на смертность, выраженность сердечной недостаточности, частоту инсультов и деменции среди обширного контингента пациентов. В группу больных с ФП, которым была проведена абляция, вошло 4212 человек, в сопоставимые по полу и возрасту группу пациентов с ФП без абляции и группу лиц без ФП в соотношении 1:4 были включены по 16848 человек. Средний период наблюдения в группах ранжировался от 3,1 до 6,0 лет. В общей популяции участников исследования (n=37908) средний возраст равнялся 65,0±13,0 лет, доля мужчин – 60,8%. В группе пациентов с ФП, перенесших абляцию, частота деменции при болезни Альцгеймера (0,2%) встречалась статистически значимо (p<0,0001) реже в сравне-

нии с больными с ФП без абляции (0,9%) и лицами без ФП (0,5%). Аналогичные статистически значимые результаты были получены для прочих типов деменции. Механизмы, лежащие в основе такого эффекта, точно не определены, поэтому необходимы дальнейшие клинические исследования в этой области. Кроме того, больные с ФП, прошедшие абляцию, имели меньший риск смерти и инсульта по сравнению с пациентами с ФП без абляции.

Назначение антикоагулянтов пациентам с фибрилляцией предсердий и когнитивными нарушениями /деменцией: фокус на приверженность к терапии

У лиц пожилого и старческого возраста вероятность правильного приема лекарственных средств снижается в 2,0-2,9 раза [66], одной из причин низкой приверженности к лечению в данной возрастной группе считают КН. В этой связи следует привести данные систематического обзора N. El-Saifi с соавт. [67], в котором у пациентов с деменцией изучалась приверженность к лечению с точки зрения ее уровня, исходов, predisposing факторов и возможных путей коррекции. В обзор вошло 18 исследований, преимущественно, ретроспективных, оценивающих приверженность к лечению, и 2 исследования, анализировавших потенциальные интервенционные методы ее улучшения. Основными критериями включения в обзор являлись:

- 1) проживание пациентов, участвующих в исследовании, в обществе (исключая пациентов в домах длительного ухода) и наличие у них деменции или КН в качестве основного заболевания;
- 2) возраст больных ≥65 лет, либо медианный/средний возраст ≥60 лет, либо наличие подгруппы в возрасте ≥65 лет;
- 3) суммарный балл по шкале MMSE<24 или его эквиваленты согласно иным когнитивным тестам.

Приверженность к лечению находилась в пределах 17-42%, а преждевременное прерывание лечения отмечалось в 37-80% случаев. После 6 мес терапии прерывали лечение 31-34% больных, через промежуток от 12 мес до 3 лет – 59% пациентов. Вероятность снижения приверженности к лечению возрастала при назначении 4 препаратов и более (отношение шансов [ОШ] 2,58; 95%ДИ 1,31-5,29). Кроме того, предиктором отсутствия приверженности к лечению служило назначение антихолинергических препаратов при болезни Альцгеймера (ОР 4,26; 95%ДИ 1,46-12,45) и снижение массы тела на фоне приема антихолинергических препаратов (ОР 3,77; 95%ДИ 1,15-12,33), а также женский пол (ОР 1,19; 95%ДИ 1,08-1,30) и наличие повышенного индекса коморбидности по Charlson (ОШ 0,903; 95%ДИ 0,859-0,950). Измене-

ние режима дозирования и количества препаратов представляли собой одни из немногих способов увеличения приверженности к лечению [67].

В другом небольшом исследовании ($n=111$; средний возраст больных 73,5 лет) у пациентов с ФП низкая приверженность к терапии антикоагулянтами у более пожилых лиц независимо ассоциировалась с наличием КН, выявленными с помощью Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) [1].

С этой точки зрения назначение антикоагулянтов пациентам с ФП и КН или деменцией является проблематичным вопросом, причем, в большей степени это касается варфарина. Данный факт хорошо продемонстрирован в описанном выше исследовании ACTIVE-W, где снижение числа баллов по шкале MMSE менее 26 у пациентов с ФП было взаимосвязано с увеличением как числа сосудистых осложнений, так и кровотечений. Причем, такие риски были в определенной степени обусловлены неадекватным уровнем МНО, поскольку при поправке на данный фактор указанные различия теряли свою статистическую значимость [68].

Бесспорно, при обсуждении антикоагулянтной терапии предпочтительно присутствие родственников или лиц, принимающих участие в уходе за пациентом, которые в дальнейшем смогут контролировать прием препаратов. Также следует отметить, что при назначении антагонистов витамина К наиболее проблематичным вопросом является поддержание МНО в целевом диапазоне и своевременная коррекция дозы. Не менее важна и приверженность к терапии ПОАК, которые имеют довольно короткий период клинического действия [69].

Приверженность к лечению крайне актуальна для всех пациентов с ФП, поскольку у большинства при дебюте первого инсульта имеет место недостаточный уровень антикоагуляции. В частности, по данным регистра Get With The Guidelines, сформированном уже в период, когда применение ПОАК стало рутинной практикой, из 94474 пациентов с анамнезом ФП (средний возраст 79,9 лет), госпитализированных с первым инсультом, лишь 7,6% находились на рациональной терапии варфарином ($\text{МНО} \geq 2$), а 8,8% получали ПОАК. Иными словами, 83,5% больных получали либо недостаточную дозу антикоагулянтов ($\text{МНО} < 2$; 13,5%), либо принимали антиагрегантные препараты (39,9%), либо им в принципе не было назначено антитромботическое лечение (30,3%), несмотря на исходно высокий риск тромбозомболических событий по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ (≥ 2 баллов), а это, в свою очередь, ассоциировалось с более тяжелым течением инсульта и повышенными показателями смертности [70].

С позиций повышения приверженности пациентов к лечению весьма важным фактором является упрощенная схема дозирования и приема препарата, в идеале – 1 р/сут. Этот принцип нашел свое подтверждение в мета-регрессионном анализе 29 исследований, посвященном изучению влияния кратности приема лекарственных препаратов на приверженность к лечению сердечно-сосудистых заболеваний. В нем было продемонстрировано, что многократный прием препаратов взаимосвязан с более низкой комплаентностью больных в сравнении с однократным. Двукратная и трехкратная схема терапии ассоциируется с меньшим количеством принятых доз препарата (соответственно, на 6,9% и 13,7%), более частым изменением кратности (на 14,0% и 27,5%, соответственно) и времени приема лекарственных средств (на 22,9% и 30,4%, соответственно) [71].

При оценке приверженности к антикоагулянтной терапии в небольшой выборке пожилых пациентов с неклапанной ФП ($n=103$; средний возраст 77,9 лет) прием препарата 2 р/сут являлся независимым предиктором снижения комплаентности (ОШ 2,88, 95%ДИ 1,003-8,286, $p=0,048$) [72].

При опросе пациентов с ФП ($n=266$) и лечащих врачей ($n=178$) было обнаружено, что пациенты, которым назначался антикоагулянт для однократного приема (ривароксабан, варфарин) демонстрировали большую приверженность к лечению, чем больные, получавшие препараты с двукратным режимом приема, и которые пропускали большее количество доз лекарственного препарата, в 30% случаев принимая указанные препараты 1 р/сут [73].

В ходе анализа базы данных аптечных сетей среди пациентов с диагнозом ФП, принимавших антигипертензивные или сахароснижающие препараты однократно ($n=8256$) и двукратно ($n=2441$) показатель наличия препаратов (75,3% против 70,4%, $p < 0,001$), а также число дней наличия препарата (56,5% против 49,6%, $p < 0,001$) на протяжении 12 мес был выше у больных, принимавших лекарственное средство 1 р/сут [74].

Учитывая вышесказанное, можно предположить, что назначение ривароксабана, принимаемого однократно в сутки, может быть ассоциировано с большей приверженностью пациентов к лечению по сравнению с другими ПОАК. Другим доводом в пользу указанного препарата является форма выпуска в календарной упаковке с напоминаниями о необходимости очередного приема, поскольку такая форма выпуска, как показано в Кокрейновском систематическом обзоре [75], ассоциируется с увеличением доли таблеток, которые пациенту необходимо было принять. В указанный систематический обзор вошло 12 рандомизированных клинических исследований ($n=2196$) с периодом на-

блюдения не менее месяца и наличием данных о приверженности к терапии к концу срока, по меньшей мере, у 80% участников исследования. В результате было обнаружено, что применение упаковок препарата с напоминанием о необходимости очередного приема ассоциируется с увеличением доли принятых таблеток (разница средних 11%, 95%ДИ 6-17%). Среди включенных в обзор исследований отмечалась существенная гетерогенность ($I^2=96,3\%$). Авторами также проводился мета-анализ данных влияния напоминаний об очередном приеме препарата на уровень артериального давления для антигипертензивных препаратов и на уровень гликированного гемоглобина – для сахароснижающих препаратов. Использование напоминаний ассоциировалось со статистически значимым снижением диастолического артериального давления (разница средних $-5,89$ мм рт.ст.; 95%ДИ от $-6,70$ до $-5,09$ мм рт.ст.; $p<0,00001$; $I^2=0\%$) и снижением содержания гликированного гемоглобина (разница средних $-0,72\%$; 95%ДИ от $-0,83\%$ до $-0,60\%$; $p<0,00001$; $I^2=92\%$).

В рекомендациях также обращается особое внимание на преимущества однократного приема лекарственных препаратов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [74,76,77]. Большинство исследований, изучавших приверженность к терапии ПОАК, показывают, что режим дозирования 1 р/д предпочтительнее [14,78-81], особенно, у больных пожилого и старческого возраста в связи с наличием у них КН различной степени тяжести. Однократный режим приема среди зарегистрированных в Российской Федерации ПОАК имеет ривароксабан. Преимущества ривароксабана с точки зрения приверженности пациентов к лечению убедительно продемонстрированы в проспективном исследовании в условиях реальной клинической практики XANTUS (Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) [82]. XANTUS представляет собой первое международное проспективное исследование, в котором изучается применение ривароксабана у широкой когорты пациентов с неклапанной ФП и различным риском тромбоемболических осложнений (CHADS₂ от 0 до 6). Целями исследования XANTUS являлись оценка профиля безопасности и эффективности ривароксабана в отношении профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП ($n=6784$) из 311 Европейских центров, а также центров в России, Канаде и Израиле в повседневной клинической практике. Все решения о назначении и схеме использования препарата принимались лечащим врачом. За больными наблюдали в течение одного года или до 30 дней после преждевременного прекращения лечения. Исследование XANTUS доказало высокие показатели постоянства терапии и удовлетворенности лечением ривароксаба-

ном (препарат Ксарелто) [82]: 80% больных продолжали принимать препарат в течение года; более 75% пациентов были удовлетворены/очень удовлетворены лечением. В исследовании XANTUS Pooled частота преждевременного прекращения терапии не превышала 5%, что является косвенным свидетельством удобства приема препарата, а также его эффективности и безопасности [82].

В плане обсуждения вопросов приверженности к терапии ривароксабаном как представителя ПОАК необходимо также обсудить результаты проспективного неинтервенционного Дрезденского регистра: в нем так же, как и в исследовании XANTUS в рамках реальной клинической практики оценивались показатели эффективности профилактики инсульта у пациентов с ФП на фоне терапии ривароксабаном [83]. В регистр вошло 1204 пациента в возрасте от 70 до 81 года (медиана возраста 75 лет; 52,4% мужчин; у 92,6% больных – CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 баллов, у 62,3% пациентов – HAS-BLED ≥ 2 баллов). В конце периода наблюдения (около 2 лет, средний период наблюдения $796,2 \pm 207,3$ дней) лечение ривароксабаном продолжали получать 78,8% пациентов, что является очень хорошим показателем приверженности [83]. Результаты Дрезденского регистра соответствуют данным других исследований реальной клинической практики, в которых также выявлена хорошая приверженность к терапии ривароксабаном [84,85].

Как было отмечено выше, риск развития КН и деменции возрастает особенно сильно, если возникает повторный инсульт [18]. В этой связи у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе очень важно выбрать наиболее эффективную тактику профилактики повторного инсульта. Здесь заслуживают внимания данные специального субанализа исследования ROCKET AF, где оценивался профиль эффективности и безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином у пациентов, перенесших инсульт или ТИА [86]. Среди пациентов, вошедших в исследование ROCKET AF, 7468 (52%) перенесли либо инсульт ($n=4907$; 65%), либо ТИА ($n=2561$; 34%). Больные с инсультом или ТИА в анамнезе имели в среднем 4 балла по шкале риска инсульта при ФП CHADS₂, а пациенты, ранее не переносившие инсульт и ТИА – 3 балла по CHADS₂. Результаты субанализа показывают, что у больных с инсультом или ТИА в анамнезе отмечается статистически значимо более высокая частота основных осложнений (инсульт, системная эмболия) по сравнению с пациентами, не переносившими инсульт или ТИА до включения в исследование. Профиль эффективности применения ривароксабана у больных с ишемическим инсультом (ИИ) или ТИА в анамнезе (2,79% в группе ривароксабана и 2,96% в группе варфарина; ОШ

0,94, 95%ДИ 0,77-1,16) статистически значимо не отличался от профиля эффективности у пациентов без цереброваскулярного заболевания в анамнезе и в целом у всей популяции пациентов (1,44% в группе ривароксабана против 1,88% в группе варфарина; ОР 0,77; 95%ДИ 0,58-1,01; $p=0,23$), включенных в ROCKET AF. У больных с ИИ или ТИА в анамнезе терапия ривароксабаном не уступала по профилю эффективности использованию варфарина, более того, при этом наблюдался тренд к более высоким показателям эффективности ривароксабана. Летальные исходы, случаи смертей от сосудистого и несосудистого генеза у пациентов, перенесших ИИ или ТИА, имели тенденцию к снижению при применении ривароксабана в сравнении с варфарином; аналогичная ситуация имела место и у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе и в целом у всех пациентов, включенных в ROCKET AF. Частота смертельных кровотечений и внутримозговых кровотечений была ниже у пациентов с инсультом или ТИА в анамнезе при использовании ривароксабана в сравнении с варфарином (13,31% у ривароксабана против 13,87% у варфарина; ОР 0,96; 95%ДИ 0,87-1,07), аналогичная ситуация наблюдалась и у больных без цереброваскулярного заболевания в анамнезе и у всей популяции пациентов, вошедших в исследование ROCKET AF (16,69% против 15,19%; ОР 1,10; 95%ДИ 0,99-1,21; $p=0,08$) [86]. Результаты субанализа исследования ROCKET AF подтвердили, что у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, применение ривароксабана не уступало по профилю эффективности и безопасности варфарину, что позволяет рекомендовать ривароксабан для широкого применения в качестве препарата выбора профилактики повторного инсульта. При этом, в отличие от варфарина, лечение ривароксабаном не требует регулярного контроля МНО и титрации дозы препарата, что значительно упрощает и делает более удобным его применение как для пациента, так и для врача.

Важнейшим фактом в контексте обсуждения вопросов профилактики повторного инсульта является то, что именно в исследование ROCKET AF с ривароксабаном было включено самое большое количество больных, перенесших инсульт или ТИА [86-88].

Для пациентов с инсультом в анамнезе особенно важен однократный прием препарата в сутки. Известно, что почти у половины из них (46%) имеются КН, в том числе, нарушения памяти, а это повышает

вероятность забыть принять очередную дозу препарата [88,89]. Кроме того, у пациентов с инсультом в анамнезе снижается приверженность к лечению, в том числе, за счет постинсультной депрессии, которая является примерно у каждого третьего из них (35%) [88,89]. Клинико-фармакологические исследования I-II фаз продемонстрировали, что ривароксабан ингибирует синтез тромбина до 24 ч после приема [90], эти данные и явились основанием для выбора режима приема 1 таблетка 1 р/сут.

Представленные выше данные позволяют говорить о ривароксабане как о потенциальном препарате для первичной и вторичной профилактики инсульта и его осложнений при отсутствии соответствующих противопоказаний. Среди его важных с практических позиций особенностей выделяются прием 1 р/сут, положительный опыт применения у пациентов 75 лет и старше, а также благоприятный профиль безопасности, включая более низкий риск смертельных и внутримозговых кровотечений в сравнении с варфарином.

Заключение

Таким образом, принимая во внимание описанные в обзоре данные, можно заключить, что в настоящее время известны многообразные механизмы влияния ФП на формирование КН и деменции, в связи с чем для профилактики данных состояний у пациентов с ФП разработан определенный алгоритм диагностических и лечебных мероприятий. Он включает в себя выявление первичного статуса КН, мероприятия по охране здоровья, а также рациональную антикоагулянтную терапию с доказанным профилем безопасности у больных с высоким риском инсульта, особенно, среди пожилых пациентов и больных, перенесших инсульт или ТИА. Правильный подход к реализации на практике данного алгоритма может улучшить качество жизни пациента и будет способствовать коррекции коморбидной патологии и проведению реабилитационных мероприятий.

Конфликт интересов. Помощь в публикации статьи оказана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

Disclosures. Assistance in publishing the article was provided by Bayer, but it did not affect the authors' own opinion.

PP-XAR-RU-0240-1

References / Литература

1. Jankowska-Polańska B, Katarzyna L, Lidia A et al. Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13(7):559-65. DOI:10.11909/j.jissn.1671-5411.2016.07.006.
2. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K., et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129(8):837-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.00511.
3. Orkaby A.R., Ozonoff A., Reisman J.I., et al. Continued Use of Warfarin in Veterans with Atrial Fibrillation After Dementia Diagnosis. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(2):249-56. DOI:10.1111/jgs.14573.
4. Björck S., Palaszewski B., Friberg L., Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke.* 2013;44(11):3103-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.002329.

5. Haim M., Hoshen M., Reges O., et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(1):e001486. DOI:10.1161/JAHA.114.001486.
6. Diener H.C., Hart R.G., Koudstaal P.J., et al. 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.
7. Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S., Golovina O.V. Atrial fibrillation as Risk Factor for Development of Cognitive Function Impairment and Dementia. Potential of Anticoagulant Therapy in Their Prevention. *Kardiologiya*. 2018;58(9):76-88 (In Russ.) [Остроумова О.Д., Черныяева М.С., Головина О.В. Фибрилляция предсердий как фактор риска развития когнитивных нарушений и деменции. Возможности антикоагулянтной терапии в их профилактике. *Кардиология*. 2018;58(9):76-88]. DOI:10.18087/cardio.2018.9.10173.
8. Kwok C.S., Loke Y.K., 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.
9. Kalantarian S., Stern T.A., Mansour M., Ruskin J.N. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158:338-46. DOI:10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00007.
10. Dagres N., Chao T.F., Fenelon G., et al.; ESC Scientific Document Group. 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? *Europace*. 2018;20(9):1399-421. DOI:10.1093/eurpace/euy046.
11. Purandare N. Prevention of dementia: Role of vascular risk factors and cerebral emboli. *Indian J Psychiatry*. 2009;51(1):S39-43.
12. Duron E., Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):363-81. DOI:10.2147/VHRM.S1839.
13. Viswanathan A., Rocca W.A., Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*. 2009;72(4):368-74. DOI:10.1212/01.wnl.0000341271.90478.8e.
14. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S., et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace*. 2018;19:1-12. DOI:10.1093/eurpace/euy054.
15. Diagnostic and statistical manual of mental diseases (DSM-V). 5th ed. London: American Psychiatric Association; 2013.
16. Zakharov V.V. Cognitive Impairment no Dementia: Classification, Major Causes, and Treatment. *Efektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya i Psihiatriya*. 2016;(1):22-30 (In Russ.) [Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. Эффективная фармакотерапия. *Неврология и Психиатрия*. 2016;(1):22-30].
17. Jessen F., Amariglio R.E., van Bortel M., et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia* 2014;10(6):844-52. DOI:10.1016/j.jalz.2014.01.001.
18. Yahnho N.N., Zaharov V.V., Lokshina A.B., et al. Dementia: guidelines for doctors. Moscow: MED press-inform; 2011. (In Russ.) [Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., и др. Деменция: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2011].
19. Damulin I.V. Cognitive disorder. Some issues of clinical picture, diagnosis, therapy. Moscow; 2012. (In Russ.) [Дамулин И.В. Когнитивные расстройства. Некоторые вопросы клиники, диагностики, лечения. М.; 2012].
20. Prince M., Bryce R., Albanese E., et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's and Dementia* 2013;9(1):63-75. DOI:10.1016/j.jalz.2012.11.007.
21. Tham W., Auchus A.P., Thong M., et al. Progression of cognitive impairment after stroke: one-year results from a longitudinal study of Singaporean stroke patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 2002;203-204:49-52. DOI:10.1016/S0022-510X(02)00260-5.
22. Pasquier F., Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *Journal of Neurology* 1997;244(3):135-42. DOI:10.1007/s004150050064.
23. Levin O.S., Usoltseva N.I. Risk factors and dynamics of cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke. *Klinicheskaya Nevrologiya*. 2007;2:3-5 (In Russ.) [Левин О.С., Усольцева Н.И. Факторы риска и динамика когнитивных нарушений в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Клиническая Неврология*. 2007;2:3-5].
24. Levin O.S., Usoltseva N.I., Dudarova M.A. Cognitive disorders in the early rehabilitative period of ischemic stroke. *Russian Medical Journal*. 2009;4:20-5 (In Russ.) [Левин О.С., Усольцева Н.И., Дударова М.А. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Российский Медицинский Журнал*. 2009;4:20-5].
25. Zakharov V.V., Vakhnina N.V. Stroke and cognitive disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;(2):8-16. (In Russ.) [Захаров В.В., Вахнина Н.В. Инсульт и когнитивные нарушения. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. 2011;(2):8-16].
26. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210.
27. Trubin V., Nikolaeva N., Paleeva M., Gavidfatova S. The elderly population of Russia: problems and prospects. *Social Bulletin*. 2016;(5):3-45 (In Russ.) [Трубин В., Николаева Н., Палеева М., Гавдифатова С. Пожилое население России: проблемы и перспективы. *Социальный Буллетень*. 2016;(5):3-45].
28. Silva R.M.F.L.D., Miranda C.M., Liu T., et al. Atrial Fibrillation and Risk of Dementia: Epidemiology, Mechanisms, and Effect of Anticoagulation. *Front Neurosci*. 2019;13:18. DOI:10.3389/fnins.2019.00018.
29. Santangeli P., Di Biase L., Bai R., et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm* 2012;9(11):1761-8. DOI:10.1016/j.hrthm.2012.07.026.
30. Udompanich S., Lip G.Y., Apostolakis S., Lane D.A. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review. *QJM*. 2013;106(9):795-802. DOI:10.1093/qjmed/hct129.
31. Kalantarian S., Ruskin J.N. Atrial fibrillation and cognitive decline: phenomenon or epiphenomenon? *Cardiology Clinics*. 2016;34(2):279-85. DOI:10.1016/j.ccl.2015.12.011.
32. Graves K.G., May H.T., Jacobs V., et al. Atrial fibrillation incrementally increases dementia risk across all CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc strata in patients receiving long-term warfarin. *American Heart Journal*. 2017;188:93-8. DOI:10.1016/j.ahj.2017.02.026.
33. Ott A., Breteler M.M., de Bruyne M.C., et al. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke*. 1997;28(2):316-21. DOI:10.1161/01.str.28.2.316.
34. Kilander L., Andren B., Nyman H., et al. Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function: a cross-sectional study in elderly men. *Stroke*. 1998;29(9):1816-20. DOI:10.1161/01.str.29.9.1816.
35. Thacker E.L., McKnight B., Psaty B.M., et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Neurology*. 2013;81(2):119-25. DOI:10.1212/WNL.0b013e31829a33d1.
36. Bunch T.J., Weiss J.P., Crandall B.G., et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm*. 2010;7(4):433-7. DOI:10.1016/j.hrthm.2009.12.004.
37. de Bruijn R.F., Heeringa J., Wolters F.J., et al. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. *JAMA Neurol*. 2015;72(11):1288-94. DOI:10.1001/jamaneurol.2015.2161.
38. Coma M., Gonzalez-Moneo M.J., Enjuanes C., et al. Effect of permanent atrial fibrillation on cognitive function in patients with chronic heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(2):233-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2015.10.038.
39. Proietti M., Recchia A., Riva E., et al. Relationship between atrial fibrillation and cognitive decline in individuals aged 80 and older. *European Journal of Internal Medicine*. 2017;46:6-10. DOI:10.1016/j.ejim.2017.08.010.
40. Mielke M.M., Rosenberg P.B., Tschanz J., et al. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69(19):1850-8. DOI:10.1212/01.wnl.0000279520.59792.fe.
41. Vermeer S.E., Den Heijer T., Koudstaal P.J., et al. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003;34(2):392-6. DOI:10.1161/01.str.0000052631.98405.15.
42. Kalantarian S., Ay H., Gollub R.L., et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2014;161(9):650-8. DOI:10.7326/M14-0538.
43. Gaita F., Corsinovi L., Anselmino M., et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(21):1990-7. DOI:10.1016/j.jacc.2013.05.074.
44. Vermeer S.E., Prins N.D., den Heijer T., et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(13):1215-22. DOI:10.1056/NEJMoa022066.
45. Choudhury N.A., DeBaun M.R., Rodeghier M., et al. Silent cerebral infarct definitions and full-scale IQ loss in children with sickle cell anemia. *Neurology*. 2018;90(3):e239-e246. DOI:10.1212/WNL.0000000000004832.
46. Chen L.Y., Lopez F.L., Gottesman R.F., et al. Atrial fibrillation and cognitive decline—the role of sub-clinical cerebral infarcts: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2014;45(9):2568-74. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.005243.
47. Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L., et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18(10):1455-90. DOI:10.1093/eurpace/euw161.
48. Goette A., Bukowska A., Lendeckel U. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces tachycardia-induced atrial adhesion molecule expression. *Circulation*. 2008;117(6):732-42. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730101.
49. Goette A., Iatzenson A., Hoffmanns P., et al. Increased expression of P-selectin in patients with chronic atrial fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2000;23(11, pt2):1872-5. DOI:10.1111/j.1540-8159.2000.tb07041.x
50. Poggiani A., Inzitari D., Pantoni L. Atrial fibrillation and cognition: epidemiological data and possible mechanisms. *Stroke* 2015;46(11):3316-21. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.008225.
51. Knecht S., Oelschlaeger 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.
52. Petersen P., Kastrup J., Videbæk R., Boysen G. Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1989;9(3):422-5. DOI:10.1038/jcbfm.1989.62.
53. Gardarsdottir M., Sigurdsson S., Aspelund T., et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace*. 2018;20(8):1252-8. DOI:10.1093/eurpace/eux220.
54. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet. Neurology*. 2013;12(5):483-97. DOI:10.1016/S1474-4422(13)70060-7.
55. Poggiani A., Pasi M., Pescini F., et al. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2016;36(1):72-94. DOI:10.1038/jcbfm.2015.116.
56. De la Torre J.C. Alzheimer disease as a vascular disorder: Nosological evidence. *Stroke*. 2002;33:1152-62. DOI:10.1161/01.STR.0000014421.15948.67.
57. Dietzel J., Haeusler K.G., Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace*. 2018;20:408-19. DOI:10.1093/eurpace/eux031.

58. Rollo J., Knight S., May H.T., et al. Incidence of dementia in relation to genetic variants at PITX2, ZFXH3, and ApoE ε4 in atrial fibrillation patients. *PACE*. 2015;38:171-7. DOI:10.1111/pace.12537.
59. Mitchell A.R. Is rate more important than rhythm in treating atrial fibrillation? *No. BMJ*. 2009;339:b3174. DOI:10.1136/bmj.b3174.
60. Ganesan A.N., Shipp N.J., Brooks A.G., et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e004549. DOI:10.1161/JAHA.112.004549.
61. Gaita F., Scaglione M., Battaglia A., et al. Very long-term outcome following transcatheter ablation of atrial fibrillation. Are results maintained after 10 years of follow up? *Europace*. 2018;20(3):443-50. DOI:10.1093/europace/eux008.
62. Kawaji T., Shizuta S., Morimoto T., et al. Very long-term clinical outcomes after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: a large single-center experience. *International Journal of Cardiology*. 2017;249:204-13. DOI:10.1016/j.ijcard.2017.09.02.
63. Haeusler K.G., Kirchhof P., Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43(1):265-70. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.627067.
64. Herrm J., Fiebich J.B., Koch L., et al. Neuropsychological effects of MRI-detected brain lesions after left atrial catheter ablation for atrial fibrillation: long-term results of the MACPAF study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6(5):843-50. DOI:10.1161/CIRCEP.113.000174.
65. Bunch T.J., Crandall B.G., Weiss J.P., 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(8):839-45. DOI:10.1111/j.1540-8167.2011.02035.x.
66. Salas M., In't Veld B.A., van der Linden P.D., et al. Impaired cognitive function and compliance with antihypertensive drugs in elderly: the Rotterdam Study. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70:561-6. DOI:10.1067/mcp.2001.119812.
67. El-Saifi N., Moyle W., Jones C., Tuffaha H. Medication Adherence in Older Patients With Dementia: A Systematic Literature Review. *J Pharm Pract*. 2018;31:322-34. DOI:10.1177/0897190017710524.
68. Flaker G.C., Pogue J., Yusuf S., et al. Cognitive Function and Anticoagulation Control in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3:277-83. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.884171.
69. Raparelli V., Proietti M., Cangemi R., et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2017;117:209-18. DOI:10.1160/TH16-10-0757.
70. Xian Y., O'Brien E.C., Liang L., et al. Association of Preceding Antithrombotic Treatment With Acute Ischemic Stroke Severity and In-Hospital Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2017;317:1057. DOI:10.1001/jama.2017.1371.
71. Coleman C.I., Roberts M.S., Sobieraj D.M., et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:669-80. DOI:10.1185/03007995.2012.677419.
72. Rossi A.P., Facchinetti R., Ferrari E., et al. Predictors of self-reported adherence to direct oral anticoagulation in a population of elderly men and women with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46:139-44. DOI:10.1007/s11239-018-1679-1.
73. Andrade J.G., Krahn A.D., Skanes A.C., et al. Values and Preferences of Physicians and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Receive Oral Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention. *Can J Cardiol*. 2016;32:747-53. DOI:10.1016/j.cjca.2015.09.023.
74. Laliberté F., Nelson W.W., Lefebvre P., et al. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther*. 2012;29:675-90. DOI:10.1007/s12325-012-0040-x.
75. Mahtani K.R., Heneghan C.J., Glasziou P.P., Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(9):CD005025. DOI:10.1002/14651858.CD005025.pub3.
76. Bae J.P., Dobesh P.P., Klepser D.G., et al. Adherence and dosing frequency of common medications for cardiovascular patients. *The American Journal of Managed Care*. 2012;18(3):139-146.
77. Weeda E.R., Coleman C.I., McHorney C.A., et al. Impact of once- or twice-daily dosing frequency on adherence to chronic cardiovascular disease medications: a meta-regression analysis. *International Journal of Cardiology*. 2016;216:104-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.04.082.
78. Yao X., Abraham N.S., Alexander G.C., et al. Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(2):e003074. DOI:10.1161/JAHA.115.003074.
79. Beyer-Westendorf J., Ehken B., Evers T. Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(8):1150-7. DOI:10.1093/europace/euv421.
80. McHorney C.A., Crivera C., Laliberté F., et al. Adherence to non-vitamin-K antagonist oral anticoagulant medications based on the Pharmacy Quality Alliance measure. *Current Medical Research and Opinion*. 2015;31(12):2167-73. DOI:10.1185/03007995.2015.1096242.
81. Crivera C., Nelson W.W., Bookhart B., et al. Pharmacy quality alliance measure: adherence to non-warfarin oral anticoagulant medications. *Current Medical Research and Opinion*. 2015;31(10):1889-95. DOI:10.1185/03007995.2015.1077213.
82. Camm A.J., Amarenco P., Haas S et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1145-53. doi:10.1093/eurheartj/ehv466.
83. Hecker J., Marten S., Keller L., et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2016;115:939-49. DOI:10.1160/TH15-10-0840.
84. Laliberté F., Cloutier M., Nelson W.W., et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Current Medical Research and Opinion*. 2014;30(7):1317-25. DOI:10.1185/03007995.2014.907140.
85. Nelson W.W., Song X., Coleman C.I., et al. Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Current Medical Research Opinion*. 2014;30(12):2461-9. DOI:10.1185/03007995.2014.933577.
86. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R. et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet. Neurology*. 2012;11(4):315-22. DOI:10.1016/S1474-4422(12)70042-X.
87. Parfyonov V.A., Verbitskaya S.V. Secondary ischemic stroke prevention in patients with atrial fibrillation: results of the ROCKET AF study. *Meditsinskiy Sovet*. 2014;(5):6-11 (In Russ.) [Парфенов В.А., Вербицкая С.В. Вторичная профилактика ишемического инсульта при фибрилляции предсердий. Результаты исследования ROCKET AF. Медицинский Совет. 2014;(5):6-11].
88. Kelly-Hayes M., Beiser A., Kase C.S., et al. The influence of gender and age on disability following ischemic stroke: the Framingham study. *Journal Stroke Cerebrovascular Diseases*. 2003;12(3):119-26. DOI:10.1016/S1052-3057(03)00042-9.
89. Graff J., von Hentig N., Misselwitz F., et al. Effects of the oral, direct factor xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;47(11):1398-407. DOI:10.1177/0091270007302952.
90. Stroke & Cognition. *Navagate Esus*. [cited Feb 10, 2019]. Available from: <http://www.phri.ca/research/stroke-cognition/navagate-esus/>.

About the Authors:

Olga D. Ostroumova – MD, PhD, Head of Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University

Alexey I. Kochetkov – MD, PhD, Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontology Clinical Research Center, Pirogov Russian National Research Medical University; Assistant, Chair of Aging Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University

Stella P. Korchagina – MD, Neurologist, Moscow City Clinical Hospital №52

Tatiana M. Ostroumova – MD, PhD, Assitant, Chair of Nervous Diseases and Neurosurgery, Sechenov University

Marina S. Chernyaeva – MD, PhD, General practitioner, War Veterans Hospital №2

Andrey A. Kirichenko – MD, PhD, Professor, Head of Chair of therapy, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна – д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Сеченовский Университет

Кочетков Алексей Иванович – к.м.н., н.с., лаборатория клинической фармакологии и фармакотерапии, Российский геронтологический научно-клинический центр, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ассистент, кафедра болезней старения, факультет дополнительного профессионального образования, РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Корчагина Стелла Павловна – врач-невролог, ГКБ №52

Остроумова Татьяна Максимова – к.м.н, ассистент, кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, Сеченовский Университет

Черняева Марина Сергеевна – к.м.н., врач-терапевт, ГВВ №2

Кириченко Андрей Аполлонович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, РМАНПО