

PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO REIKŠMĖ KRAUJAGYSLINĖS DEMENCIJOS IŠSIVYSTYMOUI

Eglė Vaišnoraitė¹, Gabrielė Žūkaitė¹, Greta Pšemeneckienė^{1,2}

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Neurologijos klinika

Raktažodžiai: kraujagyslinė demencija; prieširdžių virpėjimas; kognityviniai sutrikimai.

Santrauka

Kraujagyslinė demencija (KD), kurią sukelia smegenų kraujagyslių liga ar sutrikusi smegenų kraujotaka, priskiriama kraujagyslinių kognityvinių sutrikimų grupei [1]. KD gali būti išeminio ar hemoraginio audinio pažeidimo tam tikrame smegenų regione rezultatas, kuris pasireiškia kliniškai reikšmingu pažinimo sutrikimu [2]. KD pasireiškimui svarbus paveldimumas, kuris koreliuoja su kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniais. Viena iš pagrindinių ligų, galinti prisidėti prie KD išsivystymo, yra prieširdžių virpėjimas (PV). PV tiesiogiai ar dėl komplikacijų sukelia smegenų hipoperfuziją. Dėl PV vartojami geriamieji antikoagulantai didina kraujavimo riziką. Visi šie veiksniai gali sąlygoti kognityvinių funkcijų sutrikimą ir demencijos vystymąsi.

Įvadas

Kraujagyslinė demencija (KD) yra demencijos forma, sukelta smegenų kraujagyslių ligos arba sutrikusios smegenų kraujotakos. KD priskiriama kraujagyslinių kognityvinių sutrikimų (KKS) grupei [1]. Kraujagyslinio kognityvinio sutrikimo diagnostikos ir gydymo protokole KKS apibrėžiamas kaip „sindromas, pasireiškiantis bent vieno domeno kognityviniu sutrikimu (pvz.: dėmesio, atminties, kalbos, suvokimo ar vykdomosios funkcijos) ir turintis pakankamai įrodymų, kad jo priežastis yra smegenų kraujotakos sutrikimas“ [3]. KD yra antra pagal dažnumą priežastis, sukelianti demencijos sindromą. Šios ligos paplitimas atitinka insulto riziką, o maždaug 20 proc. žmonių, kurie serga demencija, buvo diagnozuota būtent KD [2]. Pagrindinis KD bruožas yra pradėjusi trikti pažinimo funkcija su kliniškai nustatyta kraujagysline priežastimi. Tokie veiksniai kaip aukštasis išsilavinimas ir profesinis pasiekimas yra siejami su mažesne pažinimo blogėjimo rizika esant smegenų kraujagyslių pa-

tologijai [1]. Nors mechanizmai ir iki galo dar nesuprasti, pastebėta, kad prieširdžių virpėjimas (PV) yra vienas iš rizikos veiksnių, galinčių sukelti demenciją [4]. PV gali skatinti trombo formavimąsi ir sukelti klinikinį ar tylųjį insultą. Abu sąlygoja morfologinius smegenų pokyčius, skatinančius kognityvinių funkcijų prastėjimą ar demenciją. Daugelis kraujagyslių ligų ir rizikos veiksnių, galinčių jas sukelti, siejami su demencija ir pažinimo funkcijos sutrikimu [5].

Tyrimo tikslas – remiantis mokslinės literatūros duomenimis, išanalizuoti ir aptarti PV reikšmę KD išsivystymui.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Naudojantis mokslinėmis duomenų bazėmis PubMed, ClinicalKey, Google Scholar ir klinicine duomenų baze UpToDate, pagal reikšminius žodžius buvo rasta daugiau nei 64 700 publikacijų, tačiau sukonkretinus raktažodžius ir panaudojus įtraukimo kriterijus, atrinktas ir išanalizuotas 31 straipsnis PV, KD temomis. Paieška buvo atliekama pasitelkiant šiuos raktinius žodžius ir jų derinius: kraujagyslinė demencija, kognityvinis sutrikimas, prieširdžių virpėjimas.

Tyrimo rezultatai

Kraujagyslinė demencija ir paveldėjimas. Yra du pagrindiniai KD sindromai: demencija po insulto ir KD nesant neseniai įvykusio insulto [1]. Stebimas galimas paveldėjimo ryšys tarp hipertenzijos, cukrinio diabeto, hiperlipidemijos ir vainikinių arterijų ligų bei polinkio susirgti insultu. S. Pendlebury ir P. Rothwell, pasitelkdami sisteminę apžvalgą ir meta-analizę, atliko tyrimą. Rezultatus išreiškė galimybių santykiu ir nustatė, kad KD pasireiškimui nesant neseniai įvykusio insulto, įtakos turi moteriška lytis (2,3), žemas išsilavinimo lygis (2,1), insultu sirgę giminaičiai (4,5), cukrinis diabetas (1,5), PV (1,9), išeminė širdies liga (1,8), buvęs praeinantis išeminis priepuolis (1,8) ir hipertenzija (1,8). Veiksnių, susijusių su po insulto atsiradusia demencija, tikimybių santykis pasiskirstė taip: moteriška lytis (1,3), žemas išsilavinimas (2,5), cukrinis diabetas (1,4), PV (2,0), buvęs

insultas (1,9) ir dauginiai insultai (2,5). Padidėjęs kraujospūdis buvo reikšmingas veiksnys tik demencijos išsivystymui, nesant prieš tai įvykusio insulto [2].

Kiti genetiniai veiksniai, susiję su smegenų kraujagyslių ligomis, yra uždegimas, intrakranijinė aterosklerozė ir aterosklerozė. Interleukinai, daugiausia IL-6, aktyvuoja ūmios fazės baltymus ir pažeidžia kraujagyslių homeostazę. Padidėjęs kraujo krešėjimas didina endotelio ląstelių adheziją ir sukelia kraujo–smegenų barjero (BBB, angl. Blood-brain barrier) pažeidimus [6]. BBB izoliuoja centrinę nervų sistemą (CNS) nuo sisteminės kraujotakos ir yra būtinas optimalios CNS mikroaplinkos palaikymui. BBB savo funkciją gali atlikti dėl sąveikos tarp endotelio ląstelių, pericitų ir astrocitų [7]. BBB pažeidžiamas, kai organizme pasireiškia uždegimas. Sumažėjęs smegenų skysčio kiekis, inicijuojama išeminė kaskada. Ši sukelia uždegimą slopinančių citokinų, chemokinų ir uždegimo mediatorių ekspresiją įvairiose smegenų ląstelėse [8]. Uždegiminiai veiksniai, patekę į smegenis, didina baltosios medžiagos pažeidimą (demielinizaciją, aksonų praradimą, oligodendrocitų degeneraciją), sukelia neurodegeneracinius procesus, ląstelių žūtį ir skatina neurogljos uždegiminius procesus [6].

Kraujagyslinės demencijos patogenezė. Anksčiau buvo manoma, kad pagrindinė KD priežastis – pasikartojantys insultai, būklė, vadinama multiinfarktinė demencija. Diagnostikai pasitelkus smegenų vaizdo technologijas, pastebėti dažnai pasireiškiantys baltosios medžiagos pažeidimai, nesusiję su insultais. Dėl šios priežasties, dėmesys pradėjo krypti į lėtai progresuojančius smegenų pokyčius, susijusius su smulkiųjų kraujagyslių liga (SKL) [6]. Pagrindiniai SKL tipai yra arteriosklerozė ir smegenų amiloidinė angiopatija. Arteriosklerozinė SKL pažeidžia galvos smegenų pamato branduolius ir spindulinį vainiką, nes ten yra mažesnė kraujagyslių kolateralizacija, lyginant su smegenų žieve [1]. Smegenų amiloidinės angiopatijos metu sutrinka autofaginis procesas, dėl kurio skatinamas amiloidinių apnašų susidarymas smegenų arterijose, mažinamas nenormalių baltymų agregatų klirensas ir kolapsuoja kraujagyslės [7].

Tikslus kardiometabolinių rizikos veiksnių ir demencijos patofiziologinis ryšys vis dar nenustatytas. Manoma, kad kardiovaskuliniai rizikos veiksniai, tokie kaip arterinio kraujospūdžio pokyčiai bei smegenų perfuzija turi įtakos neurodegeneracijai. Plėtojama teorija, kad širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) bei smegenų kraujagyslių ligos pasireiškia dėl tų pačių genetinių priežasčių [9]. Žmonių, kurių gyvenime pasireiškia įvairios ŠKL, didesnė rizika susirgti demencija ateityje. Pagrindinis mechanizmas, jungiantis kardiovaskulinę sveikatą ir smegenis, yra sumažėjęs kraujo kiekis smegenims, sukeliantis deguonies ir maistinių medžiagų trūkumą smegenų ląstelėms, dėl ko gali įvykti jų žūtis [10].

Prieširdžių virpėjimas ir demencija. Prieširdžių virpėjimas (PV) yra viena iš labiausiai paplitusių širdies aritmijų pasaulyje. Vien JAV maždaug 2,5 milijono žmonių serga PV, o vyrams ši liga pasireiškia 1,5 karto dažniau nei moterims [11]. Prevencijos ir gydymo metodų pažanga padėjo sumažinti sergamumą ir mirtingumą nuo širdies ir kraujagyslių ligų, tačiau ne nuo PV. Atvirksčiai, manoma, kad ateinančiais metais PV dažnis tik didės [12,13]. PV yra gerai žinomas išeminio insulto ir širdies nepakankamumo rizikos veiksnys. Pastaruoju metu daugėja įrodymų, kad PV neigiamai veikia pažinimo funkciją bei skatina demencijos išsivystymą.

PV dažniausiai išsivysto pacientams, turintiems kairiojo prieširdžio kardiopatiją. Išsivystęs PV didina ne tik klinikinių bei subklinikinių infarktų riziką, tačiau ir tiesiogiai bei per išsivysčiusias komplikacijas sąlygoja smegenų hipoperfuziją. Geriamieji antikoagulantai didina kraujavimo riziką. Visi šie veiksniai sukelia pažinimo funkcijų sutrikimą, didina lengvo pažinimo sutrikimo progresavimą ir demencijos išsivystymo riziką [12]. X. Wang su kolegomis 2021 metais publikuotame straipsnyje aprašė skirtingą demencijos riziką tarp PV ir prieširdžių plazdėjimu sergančių pacientų. Atlikus analizę paaiškėjo, kad demencijos rizika buvo didesnė sergantiems PV nei prieširdžių plazdėjimu. Tarp pacientų, vartojusių geriamuosius antikoagulantus, sergančiųjų PV kumuliacinis demencijos dažnis buvo žymiai didesnis, nei sergančiųjų prieširdžių plazdėjimu [14]. Didelė dalis metaanalizių bei mokslinių tyrimų patvirtina teigiamą efektyvaus ir tinkamo gydymo antikoaguliantais poveikį, mažinant tromboembolinių komplikacijų ir demencijos išsivystymo riziką [4].

Didelė problema – prognostinių veiksnių trūkumas, kurie padėtų prognozuoti sergančiųjų PV demencijos išsivystymo riziką. Viename iš 2016 m. atliktų tyrimų (ištirti 1135 demencijos atvejai, iš jų 241 kraujagyslinės demencijos ir 894 Alzheimerio ligos atvejai) buvo siekta įvertinti prieširdžių virpėjimo sąlygojamą riziką sirgti kraujagysline demencija. Tyrimo metu siekta nustatyti, ar CHA₂DS₂-VASc skalė (vertinama rizika sirgti insultu PV sergantiems pacientams) galėtų būti naudinga rizikos sirgti KD įvertinimui. Tyrimo metu nustatyta, kad CHA₂DS₂-VASc balo padidėjimas 1 tašku padidino riziką sirgti KD 54 procentais (95% pasikliautinas intervalas 1,41 – 1,69; $p < 0,001$) [14]. Šio tyrimo rezultatai nestebina, kadangi vienas iš CHA₂DS₂-VASc skalės komponentų yra amžius, kuriam didėjant didėja rizika susirgti ne tik PV (sergamumas 2 kartus padidėja tarp vyresnių kaip 60 metų žmonių), bet ir KD [12,15].

PV ir KD yra klinikinės būklės su panašiais rizikos veiksniais, kurių paplitimas priklauso nuo amžiaus. Šių dviejų ligų sąsajų mechanizmai nėra iki galo išaiškinti ir greičiausiai yra daugiaveiksniai [4].

Sergančiųjų kraujagysline demencija prieširdžių virpėjimo gydymas. Kaip jau minėta, vyresnio amžiaus žmonių rizika sirgti PV didėja, todėl kyla ir daugiau antikoaguliacinio gydymo pasirinkimo sunkumų, nes turi būti atsižvelgiama į gretutines ligas bei daug ir įvairių vaistų vartojimą. Tokių pacientų dažnai padidėjusi kraujavimo riziką dėl sutrikusios kepenų bei inkstų funkcijos, vartojamų NVNU ar antiagregantų. Gydytojo tikslas – išlaikyti pusiausvyrą tarp galimo kraujavimo ir insulto, nes abu šie įvykiai yra KD išsivystymo rizikos veiksnys [16]. Pagal naujausias ESC (angl. European Society of Cardiology) gaires rekomenduojama pacientams, sergantiems PV, nustatyti ne tik insulto riziką pagal CHA₂DS₂-VASc skalę, tačiau ir kraujavimo riziką, naudojant HAS-BLED skalę [15].

Pietų Korėjoje atliktame tyrime palygintas PV gydymas, naudojant perkateterinę abliaciją ir peroralinius medikamentus. Perkateterinė abliacija sumažino demencijos dažnį 27 proc., palyginus su konservatyviu gydymu. Abliacija buvo susijusi su 23 proc. mažesniu Alzheimerio ligos ir 50 proc. KD paplitimu [17].

D. Kim su bendraautorais 2021 m. publikuotoje sisteminėje literatūros apžvalgoje teigia, kad kol kas nėra paskelbtų atsitiktinių imčių tyrimų, vertinančių geriamųjų antikoagulantų veiksmingumą užkirsti kelią sergančiųjų PV demencijai. Vis daugiau publikuojamų naujausių duomenų rodo, kad geriamieji antikoagulantai gali sumažinti demencijos riziką [18]. Švedijoje atliktas visos šalies kohortinis tyrimas parodė, kad pacientams, kurie buvo gydomi geriamaisiais antikoaguliantais, demencijos išsivystymo rizika sumažėjo 29 procentais. Tyrime nustatyta, kad PV sergančių pacientų, esant mažai insulto rizikai (CHA₂DS₂-VASc balas vyrų 0, moterų 1) vartojusių geriamuosius antikoaguliantus, buvo mažesnė demencijos išsivystymo rizika, todėl manoma, kad geriamieji antikoagulantai tinkami net ir mažos rizikos pacientams, sergantiems PV bei norintiems išvengti demencijos [19,20]. Jungtinėje Karalystėje atliktame tyrime nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys (rizikos santykis 0,89) tarp geriamųjų antikoagulantų vartojimo bei mažesnės KD rizikos, tačiau statistiškai reikšmingas ryšys nesusiformavo tarp geriamųjų antikoagulantų vartojimo bei Alzheimerio ligos išsivystymo rizikos. Šie rezultatai patvirtino hipotezę, kad PV indukuoti tylieji smegenų infarktai prisideda prie kraujagyslinės demencijos išsivystymo [21].

Renkantis geriamuosius antikoaguliantus, PV sergantiems pacientams labiau rekomenduojami NGAK nei varfarinas, kadangi pastarasis kelia didesnę mikrokraujavimo riziką, ypač tiems, kurių INR labilus, o tai didina lėtinį smegenų pažeidimą ir kognityvinę disfunkciją. Du JAV atlikti tyrimai patvirtino, kad NGAK vartojantys pacientai demencija serga rečiau, palyginus su vartojančiais varfariną. Šiame tyrime

rivaroksabanas buvo susijęs su mažesne demencijos rizika nei dabigatranas [22,23]. 2021 metų ESC gairėse apiksabano nauda buvo didžiausia, lyginant su vitamino K antagonistais (tiek apsauga nuo insulto ir sisteminės embolijos, tiek kraujavimo rizika (intrakranijinio, didžiojo kraujavimo) buvo statistiškai patikimai mažesnė skiriant NGAK) [24]. Apiksabanas FORTA klasifikacijoje yra A klasės kategorijoje kaip saugiausias ir labiausiai tinkamas medikamentas gydyti PV sergančius pacientus [25]. Reikėtų atsižvelgti ir į dozės parinkimo kriterijus, esant polinkiui į kraujavimą. Apiksabano dozę reikėtų mažinti perpus, jei yra sunkus IFN (KrKl 15–29 ml/min) arba bent du iš trijų kriterijų: amžius ≥ 80 metų, kūno svoris ≤ 60 kg, kreatininas ≥ 133 $\mu\text{mol/l}$ [24].

Kraujagyslinės demencijos gydymas. Svarbus aspektas gydant KD yra rizikos veiksnių, tokių kaip ŠKL pasireiškimas, valdymas. Nors tai gali atrodyti labiau kaip prevencijos priemonė, šiems pacientams reikšminga taikyti agresyvias antrines insulto prevencijos priemones. Jei pacientui diagnozuota hipertenzija ar cukrinis diabetas, reikia vadovautis šių ligų gydymo gairėmis, kadangi netinkamai gydomos ar negydomos šios ligos, gali prisidėti prie KD eigos apsunkinimo [26].

Farmakologinis gydymas yra diskutuotinas, kadangi sukelia daug nepageidaujamų reiškinių (NP). Cholinesterazės inhibitoriai ir N-metil D-aspartato antagonistas memantinas gali palengvinti sergančiųjų KD kognityvinius simptomus ir jų progresavimą, tačiau yra rizika, kad sukels tokius NP kaip sunkus virškinamojo trakto sutrikimas, simptominė bradikardija, sumišimas, svaigulys, pusiausvyros sutrikimas ir kt. [27].

Pastaruoju metu atkreiptas dėmesys į nefarmakologinio gydymo, konkrečiau į fisetino (3,7,3'4'-Tetrahidroksiflavino) galimybes spręsti neurologinio elgesio ir kognityvinių funkcijų sutrikimus. Fisetinas yra flavanoidas, sintetinamas augaluose kaip antrinis metabolitas ir sudaro didelę polifenolių grupę [28]. Didžiausia fisetino koncentracija randama braškėse, obuoliuose ir persimonuose. Šis flavanoidas pasižymi priešvėžinėmis, uždegimo slopinamosiomis, neuroprotekcinėmis ir atminties gerinimo savybėmis. M. Cordaro ir bendraautorų atliktame tyrime su pelėmis buvo pastebėta, kad fisetinas turėjo apsauginį poveikį, silpnindamas reaktyviųjų deguonies formų (ROS) gamybą, uždegimą ir apoptozę, inhibuodamas ROS sukeltos NF- κ B/NLRP3 infliamosomos aktyvaciją kartu su Nrf2/HO-1 aktyvacija. Kai sutrinka ROS balansas, pasireiškia oksidacinis stresas, susijęs su KD patogenezė. Nrf-2 kelias yra labai svarbus vystantis uždegiminiams ir neurodegeneraciniams sutrikimams [29]. Šio tyrimo rezultatams antrina ir R. Reddy bei kolegų atlikta apžvalga, kurioje pažymima, kad fisetinas veikia kelis skirtingus molekulinis kelius, skirtingai nuo

sintetinių vaistų. Atkreipiamas dėmesys į fisetino gebėjimą skatinti sinaptinį plastiškumą, turintį teigiamą efektą kognityvinei funkcijai [28].

Kita nefarmakologinio KD gydymo galimybė – akupunktūra. Pastaraisiais metais tyrėjai vis daugiau dėmesio atkreipia į akupunktūros teigiamą poveikį sergantiems KD. Z. Zhang ir kolegos atliko sisteminę apžvalgą bei meta analizę ir rado, kad tyrimuose su gyvūnais buvo pastebėtas teigiamas poveikis tirtų gyvūnų neuronams. Gydymui pasitelkiant akupunktūrą, gerinamas deguonies ir gliukozės metabolizmas bei sukliamas antioksidacinis ir antiapoptozinis efektas [30]. Šiems rezultatams pritaria ir 2022 metais G. Li ir bendraautorijų sisteminės analizės bei metaanalizės išvados: žiurkėms, kurioms nustatyta KD, akupunktūra ryškiai pagerina kognityvines funkcijas. Kaip veikimo mechanizmą tyrėjai įvardijo sumažintą oksidacinę stresą bei neuronų uždegimą, pagerėjusį sinaptinį plastiškumą ir padaugėjusį neurotransmiterijų kiekį [31].

Šios nemedikamentinės KD gydymo priemonės yra tik vienos iš galimų, tačiau objektyvių duomenų dar trūksta, todėl tyrimus reikia tęsti toliau.

Išvados

1. Kraujagyslinės demencijos išsivystymui įtakos gali turėti daug veiksnių, tačiau viena iš pagrindinių ligų, galinti prisidėti prie kraujagyslinės demencijos progresavimo, yra prieširdžių virpėjimas.

2. Antikoagulantai gali sulėtinti kognityvinių funkcijų regresavimą, tačiau svarbu tinkamai parinkti dozę bei rasti pusiausvyrą tarp kraujavimų ir insulto išsivystymo rizikos, nes abu šie veiksniai ir netinkama antikoagulantų dozė yra kraujagyslinės demencijos vystymosi rizikos veiksniai.

3. Farmakologinis kraujagyslinės demencijos gydymas yra diskutuotinas dėl nepageidaujamo poveikio pasireiškimo.

Literatūra

1. Smith EE, Wright BC. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of vascular dementia. UpToDate 2020.
2. Bir SC, Khan MW, Javalkar V, Toledo EG, Kelley RE. Emerging Concepts in Vascular Dementia: A Review. *Journal Stroke Cerebrovascular Diseases* 2021;30(8):105864. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105864>
3. Kraujagyslinio kognityvinio sutrikimo diagnostikos ir gydymo protokolas. Vilnius: Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija, 2015. Atnaujinta 2022;3.
4. da Silva R, Miranda C, Liu T, Tse G., Roever L. Atrial Fibrillation and Risk of Dementia: Epidemiology, Mechanisms, and Effect of Anticoagulation. *Front Neurosci* 2019;13:18. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00018>
5. Diener HC, Hart RG, Koudstaal PJ, Lane DA, Lip GYH. Atrial

- Fibrillation and Cognitive Function: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(5):612-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.077>
6. Cipollini V, Troili F, Giubilei F. Emerging Biomarkers in Vascular Cognitive Impairment and Dementia: From Pathophysiological Pathways to Clinical Application. *Int J Mol Sci* 2019;20(11). <https://doi.org/10.3390/ijms20112812>
 7. Wang XX, Zhang B, Xia R., Jia QY. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:9601-14.
 8. Rajeev V, Fann D, Dinh Q, et al. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment. *PubMed* 2022;12(4):1639-58. <https://doi.org/10.7150/thno.68304>
 9. Wolters F, Ikram M. Epidemiology of Vascular Dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:1542-9. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.311908>
 10. Brain J, Tully P, Turnbull D, et al. Risk factors for dementia in the context of cardiovascular disease: A protocol of an overview of reviews. *PLoS One* 2022;17(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0271611>
 11. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang YC, Henault LE, Selby J, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285(18):2370-5. <https://doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>
 12. Alonso A, de Larriva APA. Atrial Fibrillation, Cognitive Decline and Dementia. *European Cardiology Review* 2016;11(1):49. <https://doi.org/10.15420/ecr.2016.13:2>
 13. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114(2):119-25. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140>
 14. Chou RH, Chiu CC, Huang CC, Chan WL, Huang PH, Chen YC, et al. Prediction of vascular dementia and Alzheimer's disease in patients with atrial fibrillation or atrial flutter using CHADS2 score. *Journal Chinese Medical Association* 2016;79(9):470-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.02.007>
 15. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498.
 16. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet* 2015;386(10004):1698-706.

- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00463-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00463-8)
17. A-Fib Treatment Reduces Patients' Dementia Risk - WebMD <https://www.webmd.com/heart-disease/atrial-fibrillation/news/20201014/a-fib-treatment-reduces-patients-dementia-risk>
 18. Kim D, Yang PS, Joung B. Lower dementia risk with anticoagulation and ablation in patients with atrial fibrillation. *International Journal Arrhythmia* 2021;22(1):1-7. <https://doi.org/10.1186/s42444-021-00044-w>
 19. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39(6):453-60. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx579>
 20. Friberg L, Andersson T, Rosenqvist M. Less dementia and stroke in low-risk patients with atrial fibrillation taking oral anticoagulation. *Eur Heart J* 2019;40(28):2327-35. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz304>
 21. Mongkhon P, Fanning L, Lau WCY, Tse G, Lau KK, Wei L, et al. Oral anticoagulant and reduced risk of dementia in patients with atrial fibrillation: A population-based cohort study. *Heart Rhythm* 2020;17(5 Pt A):706-13. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.01.007>
 22. Jacobs V, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, et al. Long-Term Population-Based Cerebral Ischemic Event and Cognitive Outcomes of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin Among Long-term Anticoagulated Patients for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;118(2):210-4. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.04.039>
 23. Chen N, Lutsey PL, Macle hose RF, Claxton JS, Norby FL, Chamberlain AM, et al. Association of Oral Anticoagulant Type With Risk of Dementia Among Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2018;7(21). <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009561>
 24. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haessler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. Oxford University Press 2021;23:1612-76. <https://doi.org/10.1093/europace/euab157>
 25. Pazan F, Collins R, Gil VM, Hanon O, Hardt R, Hoffmeister M, et al. A Structured Literature Review and International Consensus Validation of FORTA Labels of Oral Anticoagulants for Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older Patients (OAC-FORTA 2019). *Drugs Aging* 2020;37(7):539. <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00771-0>
 26. Smith E, Wright C. Treatment of vascular cognitive impairment and dementia. *UpToDate* 2022.
 27. Uwagbai O, Kalish V. *Vascular Dementia*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022.
 28. Ravula AR, Teegala SB, Kalakotla S, Pasangulapati JP, Perumal V, Boyina HK. Fisetin, potential flavonoid with multifarious targets for treating neurological disorders: An updated review. *Eur J Pharmacol* 2021;910:174492. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174492>
 29. Cordaro M, D'Amico R, Fusco R, et al. Discovering the Effects of Fisetin on NF- κ B/NLRP-3/NRF-2 Molecular Pathways in a Mouse Model of Vascular Dementia Induced by Repeated Bilateral Carotid Occlusion. *Molecular Pathology and Biomarkers of Neurodegenerative Diseases* 2022;10(6):1448-1448. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061448>
 30. Zhang ZY, Liu Z, Deng HH, et al. Effects of acupuncture on vascular dementia (VD) animal models: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2018;18(302). <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2345-z>
 31. Li G, Shi Y, Yang Ch, et al. Efficacy of acupuncture in animal models of vascular dementia: A systematic review and network meta-analysis. *Front Aging Neurosci* 2022;14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.952181>

ROLE OF ATRIAL FIBRILLATION IN THE DEVELOPMENT OF VASCULAR DEMENTIA

E. Vaišnoraitė, G. Žūkaitė, G. Pšemenekienė

Keywords: vascular dementia; atrial fibrillation; cognitive impairment.

Summary

Vascular dementia (VaD) is a type of dementia, which is caused by cerebrovascular disease or impaired blood flow to the brain and falls inside the spectrum of vascular cognitive impairment [1]. VaD can be caused by ischemic or hemorrhagic tissue damage in a certain brain region and manifest in clinically significant cognitive impairment [2]. Heredity is an important factor for VaD to become present and it goes in parallel to cardiovascular disease risk factors. One of the main cardiovascular illnesses that can help induce VaD is atrial fibrillation (AF). AF itself or through the complications cause hypoperfusion of the brain. Moreover, anticoagulants, consumed because of AF increase the risk of bleeding. All these factors can determine the impairment of the cognitive functions and the development of dementia.

Correspondence to: eglevaisn@gmail.com

Gauta 2023-02-09