

Cognitive impairment and atrial fibrillation

Kognitívna porucha a fibrilácia predsiení

Dominik Koreň, Milan Mareta, Zuzana Gdovinová

Neurologická klinika UPJŠ LF a UNLP Košice, Slovenská republika

Koren D, Mareta M, Gdovinova Z. **Cognitive impairment and atrial fibrillation.** Cardiology Lett. 2024;33(4):248–258

Abstract. The most frequent consequences or complications in patients with atrial fibrillation (AF) include the occurrence of ischemic stroke, which is manifested by focal somatic neurodeficit, but often also by the development of non-somatic deficits, such as cognitive impairment. The aim of this review article is to summarize the current understanding of the relationship between FP and the development of cognitive impairment, while attention is paid to the implication of current knowledge in clinical practice in terms of therapeutic and preventive procedures. Fig. 3, Tab. 1, Ref. 76, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: cognitive disorder – post-stroke cognitive impairment – atrial fibrillation – stroke

Koreň D, Mareta M, Gdovinová Z. **Kognitívna porucha a fibrilácia predsiení.** Cardiology Lett. 2024;33(4):248–258

Abstrakt. K najčastejším dôsledkom, respektíve komplikáciám u pacientov s fibriláciou predsiení (FP) patrí vznik ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP), ktorá sa prejavuje fokálnym somatickým neurodeficitom, avšak často dochádza aj k rozvoju nesomatického deficitu, akým je kognitívna porucha (KP). Cieľom tohto prehľadového článku je sumarizovať súčasné chápanie vzťahu medzi FP a rozvojom KP, pričom pozornosť je venovaná implikácii súčasných poznatkov do klinickej praxe v zmysle terapeutických a preventívnych postupov. Obr. 3, Tab. 1, Lit. 76, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: kognitívna porucha – post-stroke cognitive impairment – fibrilácia predsiení – náhla cievna mozgová príhoda

Úvod do problematiky fibrilácie predsiení a kognitívnych porúch

Fibrilácia predsiení (FP) je najčastejším typom srdcovej arytmie. Je spôsobená abnormálnou elektrickou aktivitou srdcových predsiení a je spojená s vysokou mierou morbidity a mortality (1, 2). Vzhľadom na časové trvanie sa

FP klasifikuje na paroxysmálnu (menej ako sedem dní), perzistentnú (7 dní až rok), dlhodobu perzistentnú (viac než rok) a permanentnú (3). Klinický obraz FP môže byť asymptomatický alebo sa môže prejavovať ako bolesti hrudníka (stenokardie), dyspnoe, palpitácie, nevoľnosť, vertiginózne stavy, hyperhidróza a únava. Objektívne sa prejavuje tachykardiou (v prípade FP s rýchlym prevodom

Z Neurologickej kliniky UPJŠ LF a UNLP Košice, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 22. mája 2024; prijaté dňa 13. júna 2024

Adresa pre korešpondenciu: MUDr. Dominik Koreň, PhD., Neurologická klinika UPJŠ LF a UNLP Košice, Trieda SNP 1, 040 11 Košice, Slovenská republika, e-mail: dominik.kooren@gmail.com

na komory) alebo bradykardiou (4). Závažnou komplikáciou FP je ischemická náhla cievna mozgová príhoda (NCMP) (5). Mechanizmom vzniku NCMP v dôsledku FP je kardioembolizmus. Ten je vzhľadom na etiopatogenézu zodpovedný za asi 25 % všetkých prípadov ischemickej NCMP. FP je u pacientov po prekonanej NCMP detegovaná v rôznej miere, pričom závisí od toho, v akom štádiu sa realizuje jej skrining. V tejto súvislosti sa v literatúre udáva, že FP je odhalená počas EKG monitoringu v akútnom štádiu po NCMP u asi 8 % pacientov a následne v subakútnom štádiu, respektíve použitím 24 – 72-hodinového EKG Holter monitoringu u asi 11 % pacientov a použitím externých alebo implantovaných loop rekordérov u asi 11 % pacientov (6). NCMP sa všeobecne klinicky manifestuje prechodným (tranzitórny ischemický atak) alebo perzistujúcim fokálnym somatickým neurodeficitom (ložiskový infarkt mozgu), avšak často dochádza tiež k rozvoju kognitívnej poruchy (KP), ktorá bola v minulosti dlho prehladaným dôsledkom NCMP. KP vznikajúca po ischemickej NCMP sa označuje v anglickej literatúre ako *post-stroke cognitive impairment* (PSCI) a patrí do spoločnej skupiny vaskulárnych kognitívnych porúch (z angl. *vascular cognitive impairment*, VCI) (7). V ostatnom čase sa venuje čoraz väčšia pozornosť práve vplyvom ischemického poškodenia mozgu na kognitívne funkcie, pričom výskum sa zameriava na rizikové faktory, vedúce k ischemickej NCMP a k PSCI a na prevenciu vzniku KP (8). Jedným z najvýznamnejších rozoberaných faktorov je práve FP (9).

Klinicky významné poznámky

- FP zvyšuje 4 – 5-násobne riziko vzniku ischemickej NCMP.
- Pacienti po ischemickej NCMP v dôsledku FP majú dvojnásobne vyššie riziko vzniku KP v porovnaní s pacientmi s inou etiológiou NCMP.
- Vzťah medzi FP komplikovanou ischemickou NCMP a vznikom KP je dobre preukázaný.
- Významné patomechanizmy, podieľajúce sa na vzniku KP u pacienta s FP bez predchádzajúcej NCMP, sú tiché mikroinfarkty mozgu a mozgová hypoperfúzia.

Epidemiológia

Celosvetová prevalencia FP narastá a v roku 2019 predstavovala 59 miliónov jedincov (10). Predpokladá

sa, že počet jedincov s FP sa v nasledujúcich štyroch desaťročiach zvýši o 150 %. V súvislosti so starnutím populácie sa okrem predpokladaného rastu celosvetovej prevalence FP očakáva, že bude dochádzať aj k paralelnému nárastu prevalence KP, ktorá má do roku 2030 dosiahnuť úroveň 75 miliónov a do roku 2050 viac ako 153 miliónov prípadov celosvetovo (11, 12).

Pacienti s anamnézou FP majú štyri- až päťnásobne vyššie riziko vzniku ischemickej NCMP (13). Samotná NCMP zvyšuje riziko rozvoja KP (PSCI), pričom u pacientov po ischemickej NCMP v dôsledku kardioembolizmu pri FP je toto riziko viac ako dvojnásobne vyššie v porovnaní s rizikom u pacientov s inou etiológiou NCMP (14).

Pacienti s FP, ktorí nikdy neprekonali ischemickú NCMP, sú rovnako vystavení zvýšenému riziku vzniku KP, avšak mechanizmus jej vzniku v tejto časti populácie nie je úplne jasný (15).

Rizikové faktory

Vzťah medzi FP a demenciou je multifaktoriálny, pričom obidve nozologické jednotky majú spoločné rizikové faktory (nemodifikovateľné a modifikovateľné), ako sú vyšší vek, artérová hypertenzia, diabetes mellitus, hyperlipidémia, spánkové apnoe, ochorenie koronárnych artérií, srdcové zlyhávanie, chronické ochorenie obličiek, obezita, fyzická inaktivita, nikotinizmus a nadmerná konzumácia alkoholu (16, 17).

Niektoré z vyššie uvedených rizikových faktorov možno využiť aj na stratifikáciu rizikových pacientov vzhľadom na rozvoj kognitívnej poruchy. Skórovacie nástroje ako sú CHADS₂ a CHA₂DS₂-VASc sa skúmali aj vo vzťahu k rozvoju kognitívnej poruchy a je možné ich použiť ako prediktor rozvoja kognitívnej poruchy u pacientov s FP, pričom každé zvýšenie skóre o 1 bod zvyšuje 1,5-násobne riziko vzniku kognitívnej poruchy (18).

Patogenéza kognitívnej poruchy pri fibrilácii predsiení

Pacienti po prekonanej kardioembolickej ischemickej NCMP v dôsledku FP

K najčastejším dôsledkom, respektíve komplikáciám u pacientov s FP patrí výskyt ischemickej NCMP (19, 5).

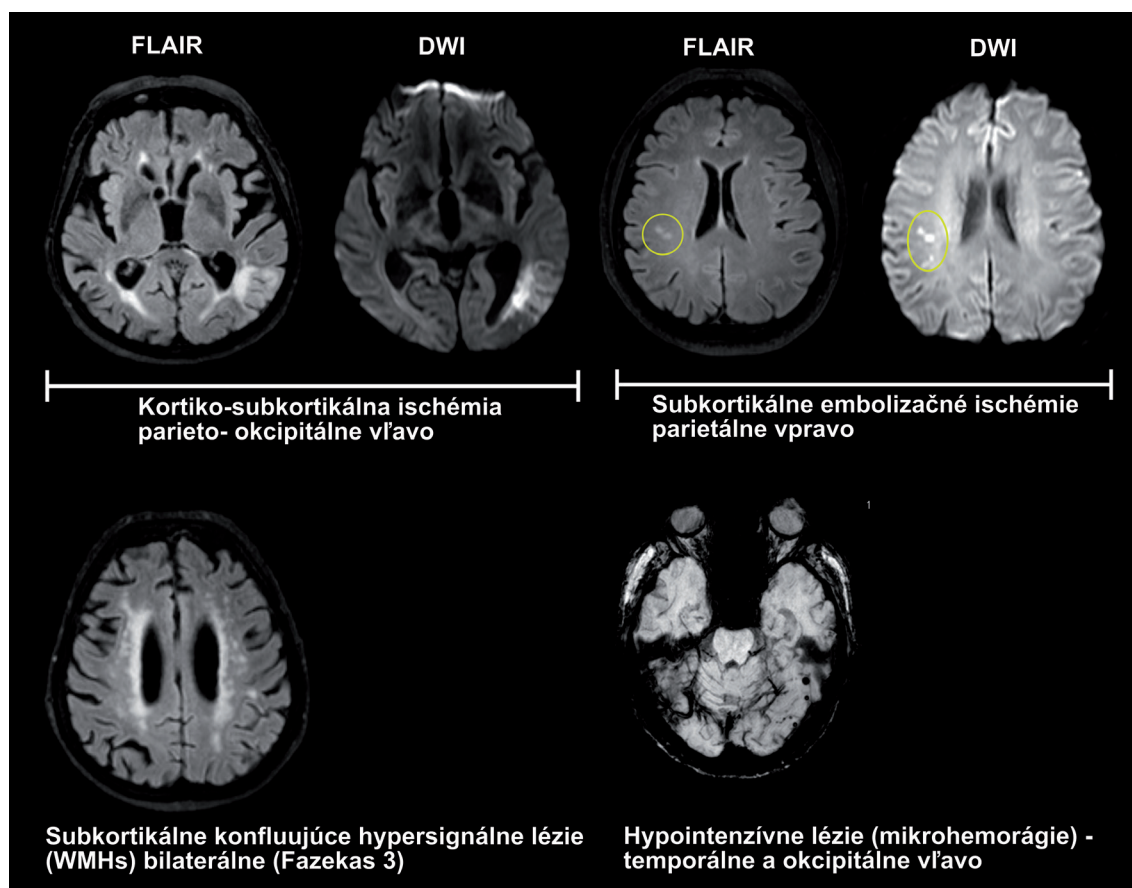
Primárnou príčinou vzniku KP je v tomto prípade ložiskové ischemické poškodenie mozgu v dôsledku kardioembolizmu. V dôsledku nepravidelnosti rytmu dochádza k zmenám prietoku krvi srdcom (turbulentné prúdenie), kedy stúpa riziko vytvorenia trombu. Ten je krvným prúdom zavlečený do mozgovej cirkulácie, kde spôsobuje oklúziu mozgovej artérie so vznikom ischemie a ireverzibilného poškodenia mozgového tkaniva (20). Vzhľadom na rozsah najčastejšie ide o pomerne rozsiahle kortiko-subkortikálne infarkty mozgu alebo o menšie mnohopočetné infarkty v rôznych povodiach mozgových artérií dobre detegovateľné pomocou MR vyšetrenia (**obrázok 1**) (19). V súvislosti s fyziológiou kognitívnych funkcií tak dochádza k poškodeniu neuronálnych sieťových systémov mozgu, čo má za následok difúzne funkčné zmeny, častokrát aj

vo vzdialenejších, ischemickým procesom nepoškodených, oblastiach mozgu (21, 7).

Pacienti s FP bez predchádzajúcej ischemickej NCMP

Existujú dôkazy o tom, že FP sa spája so vznikom, respektíve rozvojom KP, a to aj v prípade, že pacient nikdy neprekonal ischemickú NCMP, pričom riziko vzniku KP u pacienta s FP bez predchádzajúcej NCMP môže byť podľa analýzy z Rotterdamskej štúdie viac než dvojnásobné (22). Doposiaľ nie je jednoznačné, či súvislosť medzi FP (ktorá doposiaľ nevedla k ischemickej NCMP) a vznikom KP možno vysvetliť ich spoločnou patofyziológiou, alebo či je FP v tomto prípade priamym patofyziologickým činiteľom (23).

Bolo navrhnutých niekoľko možných patologických mechanizmov vzniku KP u pacientov s FP, ktorí nepre-



Obrázok 1 Na obrázku sú znázornené príklady rádiologických zobrazovacích MRI náleзов vo forme kortiko-subkortikálnej ischemie (vľavo hore), menších subkortikálnych embolizačných ischemií (vpravo hore), subkortikálnych mikroangiopatických zmien bielej hmoty (vľavo dole) a mikrohemorágií pri cerebrálnej amyloidovej angiopatii (vpravo dole).

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery, DWI – diffusion weighted imaging; WMHs – white matter hyperintensities. (Archív NK UNLP, Košice)

konali NCMP. Zvažované sú patomechanizmy ako tiché mikroinfarkty mozgu, cerebrálna hypoperfúzia, zápalové reakcie, či mikrohemorágie v dôsledku antikoagulačnej liečby užívannej pacientmi s FP (15).

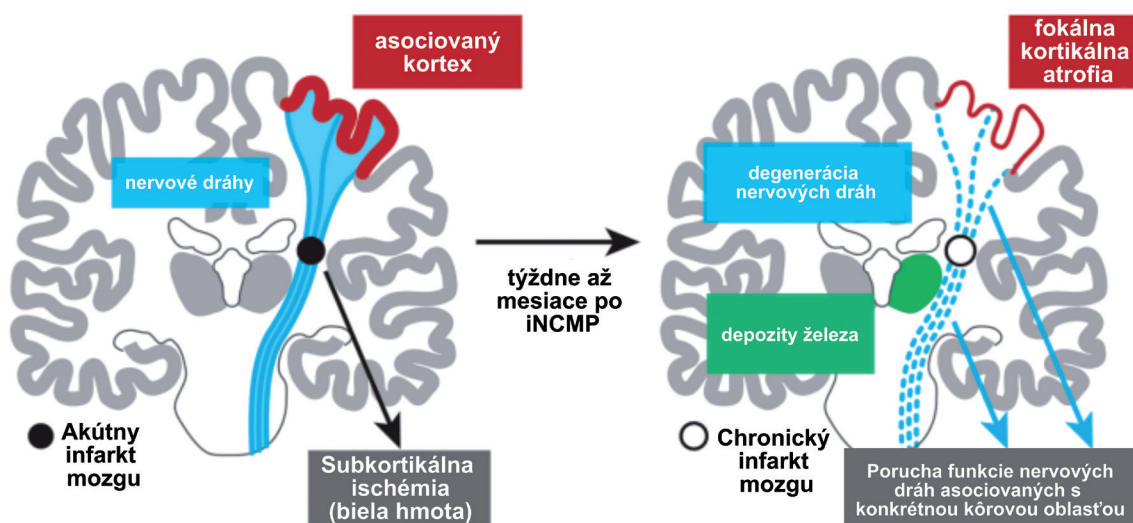
Tiché infarkty mozgu. Pozorovania ukazujú, že k rozvoju KP nedochádza len pri klinicky manifestnej NCMP (t. č. väčšie kortiko-subkortikálne infarkty mozgu), ale aj u jedincov s tzv. tichými infarktmi mozgu (z ang. „silent stroke“), pričom FP zvyšuje riziko vzniku tichých mikroinfarktov mozgu takmer trojnásobne oproti pacientom bez FP (24). FP môže byť sprevádzaná tzv. skrytým mozgovým mikro-kardioembolizmom so vznikom menších a početnejších areálov mozgovej ischémie, ktoré sa nemanifestujú somatickým ložiskovým neurodeficitom, ale v čase spôsobujú postupný pokles kognitívneho výkonu s rozvojom KP (25). Podľa meta-analýz sú pacienti s FP vystavení viac ako 2,6-násobnému riziku rozvoja tichých mikroinfarktov mozgu (24). Tieto zmeny sú zobraziteľné MRI vyšetrením mozgu na T2 vážených obrazoch (T2WI) ako obrazoch s potlačením signálu likvoru (FLAIR), a to vo forme hyperintenzívnych lézií bielej hmoty mozgu označovaných ako *white matter lesions* (WMH) (**obrázok 1**). Tieto zmeny sú morfológicky a topograficky podobné tým, ktoré vznikajú pri mikroangiopatii, teda ochorení malých ciev mozgu (*small vessel disease*, SVD) (26).

Hypoperfúzia. FP môže viesť k prechodnej (paroxysmálna FP) alebo chronickej (perzistentná FP) cerebrálnej hypoperfúzii a princípom je strata atrio-ventrikulárnej synchronie, čo má za následok zníženie pulzového objemu, srdcového výdaja a následne krvného tlaku (27). K zhoršeniu cerebrálnej perfúzie vedie tiež variabilita medzi jednotlivými srdcovými cyklami (28). Vzhľadom na trvanie FP pacienti s prermanentnou FP sú vystavení vyššiemu riziku mozgovej hypoperfúzie v porovnaní s pacientmi s paroxysmálnou FP. Toto riziko podporujú neinvazívne merania cerebrálnej perfúzie mozgu u pacientov s permanentnou FP, ktoré poukazujú na významný pokles perfúzie v porovnaní s očakávanými vekovo zodpovedajúcimi hodnotami mozgovej perfúzie (29). V súvislosti s mozgovou hypoperfúziou je dôležitá aj hodnota srdcovej frekvencie (SF). FP s nízkou (SF < 50 bpm) alebo naopak s vysokou komorovou odpoveďou (SF > 90 bpm) je spojená so významnou mierou mozgovej hypoperfúzie a takýto pacienti môžu mať až sedemnásobne zvýšené riziko vzniku KP v porovnaní

s pacientmi s FP s primeranou komorovou odpoveďou (30). Do diania pritom vstupujú aj pridružené kardio-vaskulárne faktory. Nezanedbateľným faktorom vplyvujúcim na uvedené zmeny mozgovej perfúzie je arteriálna hypertenzia, ktorej prevalencia a závažnosť (stupeň) sa vo vyššom veku zvyšujú (31). Vo všeobecnosti je známe, že u pacientov s arteriálnou hypertenziou dochádza k zmenám autoregulácie cerebrálneho krvného toku (*cerebral blood flow*, CBF). Pri normálnych podmienkach vaskulárne autoregulačné mechanizmy mozgových artérií dokážu udržiavať hodnotu CBF vo fyziologických hodnotách pri zmenách systolického tlaku krvi v rozmedzí od 60 do 150 mmHg (32). U pacientov s arteriálnou hypertenziou sa tieto hranice posúvajú smerom k vyšším hodnotám, čo robí týchto pacientov vulnerabilnejších proti poklesom tlaku krvi (33). Ďalším nezanedbateľným faktorom je pridružené poškodenie myokardu, ktoré vedie ku kardiálnej insuficiencii spojenej so zníženou ejekčnou funkciou ľavej komory (34).

Mikrohemorágie. Samotná FP nevedie primárne k vzniku mozgového krvácania, avšak krvavé komplikácie vo forme mikrohemorágií, či väčších mozgových krvácaní sú asociované jednoznačne s antikoagulačnou liečbou, ktorú pacienti s FP užívajú v rámci prevencie ischemickej NCMP (23). Mikrohemorágie poškodzujú kortikálne, ako aj subkortikálne štruktúry mozgu, čo vedie k vzniku alebo progresii KP (35). Pomocou MRI je možné mikrohemorágie pozorovať na špeciálnej sekvencii označovanej ven BOLD alebo susceptibility weight imaging (SWI), a to vo forme hyposignálnych lézií (**obrázok 1**). Vzhľadom na použitie antikoagulancií sú vzniku mikrohemorágií vystavení najmä pacienti s FP užívajúci warfarín (36). So zreteľom na krvavé komplikácie (mikrohemorágie a intracerebrálne hemorágie) majú nové orálne antikoagulanciá (NOACs) v porovnaní s warfarínom lepší bezpečnostný profil (37).

Zápalová teória. Zvažovanou a študovanou je teória, ktorá predpokladá, že zápalový proces môže participovať na vzniku, respektíve progresii FP a vice versa, t. j. FP môže potencovať zápalový proces (38, 39). Pozoruje sa vzťah medzi markermi zápalu (CRP, IL6) a rozvojom, respektíve perzistenciou FP (39). Na druhej strane zápalový proces vedie k vaskulopatii, potenciácii aterogenézy a hyperkoagulačnému stavu (40). V tomto kontexte sú k dispozícii literárne dôkazy o negatívnych dopadoch zápalovej reakcie na kogníciu,



Obrázok 2 Axonálne poškodenie v dôsledku subkortikálnych infarktů mozgu a „prislúchajúca“ fokálna kortikálna atrofia (upravené podľa 7)

pričom elevácia CRP a IL6 súvisí so zvýšeným rizikom rozvoja a progresie KP (41).

Atrofia mozgu. Mnohé štúdie poskytujú dôkazy, že cerebrovaskulárne, ischemické, ako aj hemoragické zmeny bielej hmoty mozgu vedú k rozvoju fokálnej kortikálnej atrofie (obrázok 2) (7). Existujú teórie, ktoré spájajú FP s atrofiou mozgu. Podľa dostupnej literatúry sa nepredpokladá priamy vplyv FP na rozvoj a progresiu úbytku mozgovnej hmoty. Spoločným menovateľom je v kontexte atrofie mozgu a FP znova vaskulárna patogenéza. Rozsiahlejšie ischemické zmeny bielej hmoty mozgu tak môžu viesť k difúznym atrofickým zmenám mozgového kortexu (42).

Klinická manifestácia PSCI

Vzorec KP alebo tzv. kognitívny profil pacienta s KP sa môže odlišovať v závislosti od etiológie (43, 44). Typický vzorec vaskulárnej kognitívnej poruchy, respektíve PSCI je definovaný predovšetkým poruchou v oblasti exekutívnych funkcií (dysexekutívny syndróm), oblasti jazyka (porucha abstrakcie, redukovaná fonemická či sémantická fluencia), motorických a konštrukčných schopností (porucha vizuo-spaciálnych funkcií) a v oblasti mnestických funkcií (mnestická porucha – pracovná a krátkodobá pamäť) (45, 46). Podľa toho do akej miery KP limituje pacienta v bazálnych a komplexných aktivitách denné-

ho života rozlišuje sa mierna kognitívna porucha (*mild cognitive impairment*, MCI) a ťažká neurokognitívna porucha (*severe neurocognitive impairment*) (47, 48). V koincidencii s poruchami kognitívnych funkcií sa môže vyskytovať neuropsychiatrická symptomatika vo forme porúch emotivity (depresia, úzkosť) a porúch správania (agresivita, apatia) (49).

Diagnostika PSCI

Diagnostika KP u pacientov po NCMP sa zakladá na objektívnom psychologickom vyšetrení pomocou kognitívnych testov. Za najvhodnejší test, ktorý odporúča medzinárodné konzorcium odborníkov, sa považuje Montrealský kognitívny test (*Montreal cognitive assessment*, MoCA) (50, 51). Tento test hodnotí viaceré položky – domény – kognitívnych funkcií, ako sú vizuospeciálne funkcie, exekutívne funkcie, jazyk, abstrakcia, pozornosť, pamäť a orientácia (52). PSCI ako samostatná nosologická jednotka je pritom definovaná ako KP vznikajúca v kauzálnnej (časovej) súvislosti s akútnym cerebrovaskulárnym poškodením (ischémia alebo hemorágia), pričom táto KP perzistuje aj v následnom období, zvyčajne šesť mesiacov po prekonanej NCMP (7).

Druhým podstatným krokom v diagnostike PSCI je neurovizuálne vyšetrenie, pričom MRI vyšetrenie by malo byť preferovaným zobrazovacím vyšetrením (53).

Liečba a manažment pacienta s PSCI a fibriláciou predsiení

Pacienti s FP majú vyššie riziko rekurencie ischemickej NCMP v porovnaní s pacientmi s inou etiológiou NCMP (54). Liečba a manažment pacienta s FP po ischemickej NCMP so stanovenou diagnózou PSCI sa zakladá na sekundárnej prevencii. Tá sa zameriava na redukciu, respektíve kontrolu rizikových faktorov ischemickej NCMP vrátane FP (55). Prevencia teda pozostáva z farmakologických, intervenčných a nefarmakologických postupov, ktoré sú zhrnuté v **tabuľke 1**.

K základným princípom nefarmakologickej prevencie vzniku a progresie kognitívnej poruchy patria pohybové intervencie, dietetické intervencie a kognitívny tréning. V rámci pohybových intervencií sa odporúča aeróbne cvičenie vo forme rýchlej chôdze, behu, plávania, bicyklovania, korčuľovania, bedmintonu, tenisu, aerobiku alebo zumb. Dôležité je postupné zvyšovanie objemu a intenzity aeróbnej pohybovej aktivity. Začať možno s akumulovanou dennou dávkou 30 minút aktivity s nízkou intenzitou, ktorú možno rozdeliť na dva 15-minútové, alebo tri 10-minútové intervaly. Pri nízkej intenzite záťaže by nemalo dochádzať k respiračnému dyskomfortu. Tepová frekvencia by sa mala pohybovať medzi 40 – 60 % maximálnej individuálnej tepovej frekvencie. Objem aeróbnej aktivity by sa mal v priebehu šiestich týždňov zvýšiť na 60 minút a postupne možno zvyšovať aj intenzitu záťaže (56, 57). Druhou formou pohybovej intervencie je anaeróbne cvičenie teda silový tréning. Sila a hmota svalu sa zvyčajne zvyšujú pri aktivite s vyššou záťažou, ktorá by mala už na začiatku tréningového procesu dosahovať aspoň 50 % maximálnej sily (jednorazového maxima). Pri takejto záťaži, by mal pacient vykonať v jednej sérii 8 – 12 opakovaní. Minimálne v iniciálnej fáze silového tréningu je dôležitá podpora a vedenie skúseného trénera či fyzioterapeuta. Na úvod možno uskutočniť 1 – 2 série po 10 – 12 cvikov so zameraním na správnosť ich vykonania. V úvodných štyroch až šiestich týždňoch postačuje vykonávať po jednej sérii z každého cviku na veľké svalové skupiny. U začiatočníkov môže aj relatívne malý objem silových cvičení viesť k významným pozitívnym zmenám. V priebehu ďalších štyroch až šiestich týždňov možno zvýšiť počet sérií pre každú svalovú skupinu na dva až tri. Pacienti

by mali vykonávať 2 – 3 tréningy do týždňa. Dôležité je pritom progresívne zvyšovanie záťaže (58, 57). V rámci dietetických intervencií sú veľmi presvedčivé literárne dôkazy o efektívnosti komplexných stravovacích vzorov vo forme pestrých jedálničkov. Za najúčinnnejší sa považuje mediteránsky vzor stravovania. Mediteránske jedlá podľa Mediterranean Diet Foundation by mali obsahovať nasledujúce komponenty: olivový olej (v každom jedle), ovocie (> 2 porcie v každom jedle), zelenina (> 2 porcie v každom jedle), chlieb a obilniny (1 – 2 porcie v každom jedle), strukoviny (> 2 porcie týždenne), orešky (1 – 2 porcie denne), ryby a morské plody (> 2 porcie týždenne), vajčka (2 – 4 porcie týždenne), hydina (2 porcie týždenne), mliečne výrobky (dvakrát denne). Naopak, v rámci jedálnička by sa mala obmedziť konzumácia červeného mäsa (< 2 x týždenne) a sacharidov (< 2 x týždenne) (59, 60). Kognitívny tréning sa zakladá na trénovaní deficitných domén kognitívnych funkcií a podpore, respektíve posilňovaní zachovaných domén kognitívnych funkcií. Viesť by ho mal skúsený psychológ vo forme individuálnych alebo skupinových tréningov. Pacienti by mali byť zároveň inštruovaní a trénovaní tak, aby boli schopní kognitívne cvičenia vykonávať denne aj

Tabuľka 1 Príklady možností sekundárnej farmakologickej a nefarmakologickej intervencie (upravené podľa 54, 55, 56)

Sekundárna prevencia PSCI u pacientov s FP	
Farmakologické intervencie	
Faktor	Princíp liečby a cieľ
Fibrilácia predsiení	Adekvátna antikoagulačná liečba Korekcia srdcovej frekvencie: antiarytmiká a katéetrová ablácia
Artériová hypertenzia	Antihypertenzívna liečba
Hypercholesterolémia	Liečba statínmi
Diabetes mellitus	Adekvátna korekcia glykémie
Nefarmakologické intervencie	
Faktor	Princíp liečby a cieľ
Diéta a stravovanie	Mediteránske stravovanie
Sedavý životný štýl a obezita	Pravidelný pohybový režim a fyzická aktivita (3 – 4 x týždenne)
	s adekvátnym vzostupom srdcovej frekvencie. Redukcia telesnej hmotnosti
Kognitívna rezerva	Kognitívny tréning a domáce kognitívne cvičenia
Nikotinizmus	Redukcia nikotinizmu
Alkoholizmus	Abstinencia

v domácom prostredí. Téma nefarmakologických intervencií predstavuje komplexnú problematiku a vyžaduje si spoluprácu rôznych špecialistov. Detailné princípy nefarmakologických intervencií v rámci prevencie, vzniku a progresie KP sú dostupné na stránke Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky, sekcia preventívne postupy, vo forme platného preventívneho postupu „Odporúčaný postup pre výkon prevencie: Nefarmakologická prevencia a liečba neurodegeneratívnych ochorení. Pohybové, kognitívne a nutričné intervencie v prevencii demencií“ (61).

Pacienti s FP bez predchádzajúcej prekonanej ischemickej NCMP, by mali byť vzhľadom na epidemiologické dáta a zvýšené riziko vzniku, respektíve progresie KP v tejto populácii rovnako liečení, a to na princípoch primárnej (ak KP nie je ešte prítomná), respektíve sekundárnej prevencie (ak KP už je prítomná).

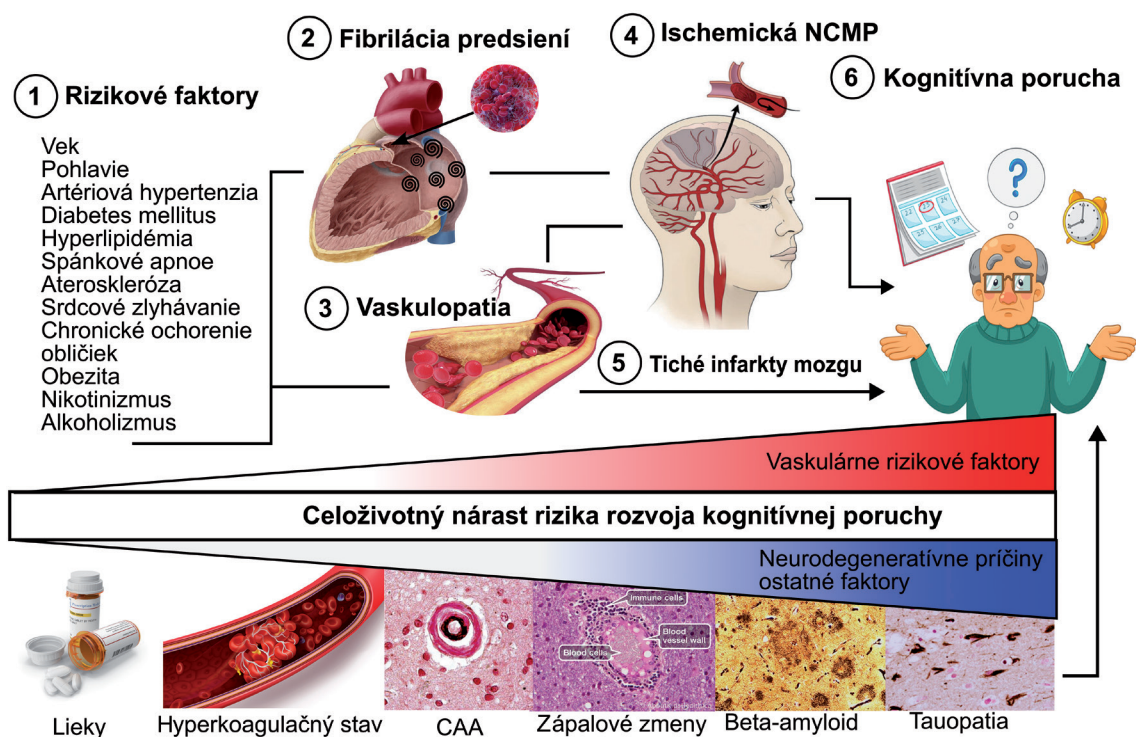
Predmetom záujmu v rámci prevencie kognitívnej poruchy u pacientov s fibriláciou predsiení je tiež otázka kontroly srdcového rytmu, ako aj kontroly srdcovej frekvencie.

Prístupy zamerané na kontrolu srdcového rytmu naznačujú, že dosiahnutie sínusového rytmu u pacientov s FP môže viesť k zlepšeniu srdcového výdaja a cerebrálnej perfúzie, čo predstavuje potenciál aj na zníženie rizika rozvoja KP. Efekt katérovej ablácie ako potenciálnej intervencie na zníženie rizika vzniku, respektíve progresie KP nie je úplne jasný, avšak existuje niekoľko presvedčivých štúdií, ktoré sa danou problematikou zaoberali a ich výsledky poukázali na pozitívny prínos katérovej ablácie vzhľadom na dlhodobý výsledný stav kognitívnych funkcií, avšak chýbajú dáta podložené randomizovanými kontrolovanými štúdiami. Aktuálne sú aktívne randomizované kontrolované štúdie, ktoré sa danou problematikou zaoberajú a sú to napríklad The Cognitive Impairment in Atrial Fibrillation study (DIAL-F) (ClinicalTrials.gov NCT01816308) alebo Neurocognition and Greater Maintenance of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation (NOGGIN AF, project number 1R01AG07418501) (62, 63, 64). Pre efekt elektrokardioverzie je menej literárnych dôkazov. Štúdie v prípade kardioverzie poukazujú predovšetkým na nevýhodu rizika výskytu kardioembolizmu počas tejto intervencie a vzniku tichých mikroinfarktov mozgu (65). Farmakoverzia antiarytmikami sa ukazuje ako najmenej rizikový spôsob úpravy srdcového rytmu, ktorý môže viesť k zníženiu rizika rozvoja kognitívnej poruchy (66, 67, 68).

Optimálna kontrola srdcovej frekvencie pri prevencii vzniku kognitívnej poruchy môže mať rovnako pozitívny efekt. V desaťročnej kohortovej štúdii boli sledovaní pacienti so strednou ($> 50 / < 90$ úderov za minútu) a pacienti s nízkou (< 50 úderov za minútu) alebo vysokou (> 90 úderov za minútu) komorovou frekvenčnou odpoveďou. Skupina pacientov so strednou srdcovou frekvenciou počas fibrilácie mala významnejšie nižšie riziko rozvoja kognitívnej poruchy v porovnaní s pacientmi s vysokou alebo nízkou srdcovou frekvenciou (69). Dáta z inej štúdie naznačujú, že stratégia kontroly frekvencie zameraná na dosiahnutie srdcovej frekvencie približne 60 úderov za minútu môže byť prospešná pre cerebrálnu perfúziu a kognitívny výkon u pacientov s permanentnou fibriláciou predsiení (70). Smernice Európskej kardiologickej spoločnosti uvádzajú, že u pacientov s FP, by sa mala srdcová frekvencia korigovať optimálne na hodnotu < 110 úderov za minútu (71).

Diskusia

Jednoznačne sa preukázalo, že FP je významný faktor vzniku ischemickej NCMP. Patomechanizmus vzniku KP u pacientov bez predchádzajúcej NCMP je popisovaný pomocou pomerne presvedčivých teórií (15). Avšak, dôkazy o spojitosti FP a KP bez vzniku klinicky manifestného mozgového infarktu sú už menej jednoznačné. Vyplýva to z možných chýb, respektíve limitácií dostupných klinických štúdií. Existujú presvedčivé dôkazy, ktoré podporujú vznik tichých mikroinfarktov mozgu a vznik MRI zobraziteľných WMHs, avšak je ťažké dokázať v akej miere sú popisované zmeny bielej hmoty mozgu spôsobené FP a akou mierou tu participuje mikroangiopatia (72, 73). So zvyšujúcim sa vekom pacienta dochádza ku kumulácii patologických procesov a mechanizmus vzniku poškodenia mozgu, ktorý vedie k vzniku KP, sa stáva multifaktoriálnym (74). So zvyšujúcim vekom pribúda počet kardiovaskulárnych rizikových faktorov (small vessel disease pri mikroangiopatii, mikrohemorágie pri cerebrálnej amyloidovej angiopatii) a zvyšuje sa pravdepodobnosť rozvoja neurodegeneratívnych procesov (Alzheimerova choroba, demencia s Lewyho telieskami, Parkinsonova choroba) (75). Na vzniku a progresii KP môžu tiež participovať konkomitantná farmakoterapia a polypragmázia. Iden-



Obrázok 3 So zvyšujúcim sa vekom pribúdajú rizikové faktory KVS ochorení, ako aj faktory zvyšujúce riziko vzniku kognitívnej poruchy (1). FP môže byť faktor, ktorý vedie priamo k ischemickému poškodeniu mozgu (2 a 4) a následne k vzniku kognitívnej poruchy – PSCI (6). Na druhej strane môže FP viesť k tichým mikroinfarktom (5) a mozgovej hypoperfúzií, pričom so zvyšujúcim sa vekom stúpa riziko vzniku mikroangiopatie s rozvojom WMHs (3), zápalových zmien, CAA s rozvojom mikrohemorágií mozgu a k vzniku neurodegeneratívneho poškodenia mozgu spojeného s akumuláciou patologických foriem proteínov ako je beta-amyloid a tau-proteín. Vo vyššom veku býva izolovaná príčina KP ojedinelá a naopak častejšie ide o kombinovanú – multifaktoriálnu – etiopatogézu. Stav kognitívnych funkcií môže byť v neposlednom rade modifikovaný aj niektorými liekmi.

CAA – cerebrálna amyloidová angiopatia, KP – kognitívna porucha, KVS – kardiovaskulárne, PSCI – post stroke cognitive impairment, FP – fibrilácia predsiení, WMHs – white matter hyperintensities (Upravené podľa 60)

tifikovaných bolo viac ako 100 bežne predpisovaných liečiv, ktoré môžu zhoršovať kognitívne funkcie. Za ostatné dve desaťročia sa miera preskripcie týchto preparátov takmer stonásobila. Z nich benzodiazepíny, hypnotiká, opiáty a niektoré protizáchvatové lieky sú spojené so zvýšenou incidenciou vzniku KP ako nežiaduceho účinku (76). Komplexnosť diskutovanej problematiky je zhrnutá na **obrázku 3**.

Záver

Fibrilácia predsiení je významným rizikovým faktorom vzniku KP, a to najmä u pacientov s ischemickou NCMP. Dostupné poznatky z klinických štúdií a meta-

analýz prinášajú niektoré dôležité klinické implikácie, a to najmä v oblasti manažmentu a liečby pacienta s FP. Efektívna prevencia vzniku, ako aj progresie KP u pacienta s FP by mali byť založené na adekvátnej antikoagulačnej liečbe znižujúcej riziko mozgovej mikroembolizácie a embolizácie, korekcie srdcového rytmu a srdcovej frekvencie s cieľom dosiahnutia eufrekvencie (50 – 90/bpm), adekvátnej liečbe artériovej hypertenzie s cieľovými hodnotami tlaku krvi zodpovedajúcimi veku pacienta, optimálnej liečbe srdcového zlyhávania (ak je prítomné), korekcie ostatných KVS rizikových faktorov, ako sú diabetes mellitus a hypercholesterolémia. V neposlednom rade je potrebné aplikovať komplexné nefarmakologické intervencie a optimalizovať životný štýl pacienta adekvátnymi režimovými opatreniami.

Literatúra

- Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Hernandez AF, Walkey AJ, Benjamin EJ, et al. Clinical course of atrial fibrillation in older adults: the importance of cardiovascular events beyond stroke. *Eur Heart J*. 2014;35:250-256.
- Nesheiwat Z, Goyal A, Jagtap M. Atrial Fibrillation. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 26, 2023.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962.
- Gleason KT, Nazarian S, Dennison Himmelfarb CR. Atrial Fibrillation Symptoms and Sex, Race, and Psychological Distress: A Literature Review. *J Cardiovasc Nurs*. 2018;33:137-143.
- Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res*. 2017;120:1501-1517.
- Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine (Abingdon)*. 2020;48:561-566.
- Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, van Veluw SJ, Biffi A, Muering M, et al. Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. *Circ Res*. 2022;130:1252-1271.
- Huang YY, Chen SD, Leng XY, Kuo K, Wang ZT, Cui M, et al. Post-Stroke Cognitive Impairment: Epidemiology, Risk Factors, and Management. *J Alzheimers Dis*. 2022;86:983-999.
- Lo JW, Crawford JD, Desmond DW, Godefroy O, Jokinen H, Mahinrad S, et al. Profile of and risk factors for poststroke cognitive impairment in diverse ethnoregional groups. *Neurology*. 2019;93:e2257-e2271.
- Linz D, Gawalko M, Betz K, Hendriks JM, Lip GYH, Vinter N, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, screening and digital health. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;37:100786. Published 2024 Feb 1. doi:10.1016/j.lanepe.2023.100786
- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013; 9:63–75.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007
- GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022;7:e105-e125. doi:10.1016/S2468-2667(21)00249-8
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*. 1987;147:1561-1564.
- Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;76:914-922.
- Chopard R, Piazza G, Gale SA, Campia U, Albertsen IE, Kim J, et al. Dementia and Atrial Fibrillation: Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Implications. *Am J Med*. 2018;131:1408-1417.
- Miller J D, Aronis K N, Chrispin J, Patil KD, Marine JE, Martin SS, et al. Obesity, exercise, obstructive sleep apnea, and modifiable atherosclerotic cardiovascular disease risk factors in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2899-2906.
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission (published correction appears in *Lancet*. 2023;402(10408):1132). *Lancet*. 2020;396(10248):413-446.
- Liao JN, Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Chen SJ, Tuan TCh, et al. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation—a nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol*. 2015;199:25-30.
- Kamel H, Healey JS. Cardioembolic Stroke. *Circ Res*. 2017;120:514-526.
- Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke*. 2016;47:895-900.
- Lim JS, Lee JJ, Woo CW. Post-Stroke Cognitive Impairment: Pathophysiological Insights into Brain Disconnectome from Advanced Neuroimaging Analysis Techniques. *J Stroke*. 2021;23:297-311.
- Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke*. 1997;28:316-321.
- Rivard L, Friberg L, Conen D, Healey JS, Berge T, Boriani G, et al. Atrial Fibrillation and Dementia: A Report From the AF-SCREEN International Collaboration (published correction appears in *Circulation*. 2022;145:e842). *Circulation*. 2022;145:392-409.
- Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, Lee H, Retzepi K, Mansour M, et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161:650-658.
- Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, Raimondo C, Pianelli M, Toso E, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1990-1997.
- Kühne M, Krisai P, Coslovsky M, Rodondi N, Müller A, Beer JH, et al. Silent brain infarcts impact on cognitive function in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2022;43:2127-2135.
- Dietzel J, Haeusler KG, Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace*. 2018;20:408-419.
- Kerr AJ, Simmonds MB, Stewart RA. Influence of heart rate on stroke volume variability in atrial fibrillation in patients with normal and impaired left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1998;82:1496-1500.
- Gardarsdottir M, Sigurdsson S, Aspelund T, Rokita H, Launer LJ, Gudnason V, et al. Atrial fibrillation is associated with decreased total cerebral blood flow and brain perfusion. *Europace*. 2018; 20:1252-1258.
- Saglietto A, Scarsoglio S, Ridolfi L, Gaita F, Anselmino M. Higher ventricular rate during atrial fibrillation relates to increased cerebral hypoperfusions and hypertensive events. *Sci Rep*. 2019; 9:3779.
- Lacruz ME, Kluttig A, Hartwig S, Löer M, Tiller D, Greiser KH, et al. Prevalence and Incidence of Hypertension in the General Adult Population: Results of the CARLA-Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(22):e952.
- Fantini S, Sassaroli A, Tgavalekos KT, Kornbluth J. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques

- and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophotonics*. 2016;3:031411.
33. Shekhar S, Liu R, Travis OK, Roman RJ, Fan F. Cerebral Autoregulation in Hypertension and Ischemic Stroke: A Mini Review. *J Pharm Sci Exp Pharmacol*. 2017;2017:21-27.
 34. Shi Y, Thrippleton MJ, Makin SD, Marshall I, Geerlings MI, de Craen AJM, et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36:1653-1667.
 35. Zhang J, Liu L, Sun H, Li M, Li Y, Zhao J, et al. Cerebral Microbleeds Are Associated With Mild Cognitive Impairment in Patients With Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008453.
 36. Saito T, Kawamura Y, Sato N, Kano K, Takahashi K, Asanome A, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants do not increase cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015; 4:1373-1377.
 37. Wagner B, Hert L, Polymeris AA, Schaedelin S, Lieb JM, Seiffge DJ, et al. Impact of type of oral anticoagulants in patients with cerebral microbleeds after atrial fibrillation-related ischemic stroke or TIA: Results of the NOACISP-LONGTERM registry. *Front Neurol*. 2022;13:964723.
 38. Zhou X, Dudley SC Jr. Evidence for Inflammation as a Driver of Atrial Fibrillation. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:62.
 39. Wersching H, Duning T, Lohmann H, Mohammadi S, Stehling C, Fobker M, et al. Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function. *Neurology*. 2010; 74:1022-1029.
 40. Khan AA, Lip GYH. The prothrombotic state in atrial fibrillation: pathophysiological and management implications. *Cardiovasc Res*. 2019;115:31-45.
 41. Tian Z, Ji X, Liu J. Neuroinflammation in Vascular Cognitive Impairment and Dementia: Current Evidence, Advances, and Prospects. *Int J Mol Sci*. 2022;23:6224.
 42. De Guio F, Duering M, Fazekas F, De Leeuw FE, Greenberg SM, Pantoni L, et al. Brain atrophy in cerebral small vessel diseases: Extent, consequences, technical limitations and perspectives: The HARNESS initiative. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40:231-245.
 43. Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999;53:670-678.
 44. Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a006171.
 45. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, Joutel A, Pendlebury ST, Julie A Schneider JA, et al. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3326-3344.
 46. Aam S, Einstad MS, Munthe-Kaas R, Lydersen S, Ihle-Hansen H, Knapskog AB, et al. Post-stroke Cognitive Impairment-Impact of Follow-Up Time and Stroke Subtype on Severity and Cognitive Profile: The Nor-COAST Study. *Front Neurol*. 2020;11:699.
 47. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256:183-194.
 48. American Psychiatric Association. DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. American Psychiatric Association; Washington, DC: 2013.
 49. Santos MAO, Bezerra LS, Correia CDC, Bruscky IS. Neuropsychiatric symptoms in vascular dementia: Epidemiologic and clinical aspects. *Dement Neuropsychol*. 2018;12:40-44.
 50. Freitas S, Simões MR, Alves L, Vicente M, Santana I. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): validation study for vascular dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012;18:1031-1040.
 51. Chiti G, Pantoni L. Use of Montreal Cognitive Assessment in patients with stroke. *Stroke*. 2014;45:3135-3140.
 52. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005;53:695-699.
 53. Živanović M, Aracki Trenkić A, Milošević V, Stojanov D, Mišić M, Radovanović M, et al. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of dementia. *Biomol Biomed*. 2023;23:209-224.
 54. Flach C, Muruet W, Wolfe CDA, Bhalla A, Douiri A. Risk and Secondary Prevention of Stroke Recurrence: A Population-Based Cohort Study. *Stroke*. 2020;51:2435-2444.
 55. Hatala R. Rhythm control in asymptomatic 'early' atrial fibrillation: birth of a new paradigm? *Eur Heart J*. 2022;43:1231-1233.
 56. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson ChW, McTiernan A, et al., Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial *Arch Neurol*. 2010;67:71-79.
 57. Erickson KI, Hillman C, Stillman CM, Ballard RM, Bloodgood B, Conroy DE, et al. Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. 2018 PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE*. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Jun;51:1242-1251.
 58. Bayles MP, Swank AM, eds. (American College of Sports Medicine). ACSM Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Wolters Kluwer; 2018;978-1-4963-3907-2
 59. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. "Definition of the Mediterranean Diet; a Literature Review." *Nutrients* 2015;7:9139-9153.
 60. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulos A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. 2011;14:2274-2284.
 61. Preventívne postupy MZSR: <https://www.standardnepostupy.sk/novy-zoznam-schvalenych-preventivnych-postupov-ppv/>
 62. Tischer TS, Nitschke D, Krause I, Kundt G, Öner A, D'Ancona G, et al. Prevalence and Progression of Cognitive Impairment in Atrial Fibrillation Patients after Treatment with Catheter Ablation or Drug Therapy. *Cardiol. Res. Pract*. 2019;2019:4-7.
 63. Jin MN, Kim TH, Kang KW, Yu HT, Uhm JS J. Atrial Fibrillation Catheter Ablation Improves 1-Year Follow-Up Cognitive Function, Especially in Patients with Impaired Cognitive Function. *Circ. Arrhythmia Electrophysiol*. 2019;12:e007197.
 64. Hsieh YC, Chen YY, Chien KL, Chung FP, Lo LW, Chang SL, et al. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Reduces the Risk of Dementia and Hospitalization during a Very Long-Term Follow-Up. *Int. J. Cardiol*. 2020;304:75-81.
 65. Vázquez M, Santos E, Rodríguez I, Pato A, Vilar M, Arias JC, et al. Assessment of Silent Microembolism by Magnetic Resonance Imaging After Cardioversion in Atrial Fibrillation. *Rev. Española Cardiol*. 2012;65:139-142.
 66. Lin JC, Li CH, Chen YY, Weng CJ, Chien YS, Wu SJ, et al. Rhythm Control Better Prevents Dementia than Rate Control Strategie-

- gies in Patients with Atrial Fibrillation—A Nationwide Cohort Study. *J. Pers. Med.* 2022;12:12.
67. Damanti S, Pasina L, Cortesi L, Rossi PD, Cesari M. Atrial Fibrillation: Possible Influences of Rate and Rhythm Control Strategy on Cognitive Performance. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2018;66:2178–2182.
 68. Bodagh N, Yap R, Kotadia I, Sim I, Bhalla A, Somerville P, et al. Impact of Catheter Ablation versus Medical Therapy on Cognitive Function in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2022;65:271–286.
 69. Cacciatore F, Testa G, Langellotto A, Galizia G, Della-Morte D, Gargiulo G, et al. Role of Ventricular Rate Response on Dementia in Cognitively Impaired Elderly Subjects with Atrial Fibrillation: A 10-Year Study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2012;34:143–148.
 70. Saglietto A, Scarsoglio S, Ridolfi L, Gaita F, Anselmino M. Higher Ventricular Rate during Atrial Fibrillation Relates to Increased Cerebral Hypoperfusions and Hypertensive Events. *Sci. Rep.* 2019;9: 3779.
 71. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360–1420.
 72. Custodio N, Montesinos R, Lira D, Herrera-Pérez E, Bardales Y, Valeriano-Lorenzo L. Mixed dementia: A review of the evidence. *Dement Neuropsychol.* 2017;11:364–370.
 73. Alber J, Alladi S, Bae HJ, Barton DA, Beckett LA, Bell JM, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): Knowledge gaps and opportunities. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2019;5:107–117.
 74. Series H, Esiri M. Vascular dementia: a pragmatic review. *Advances in Psychiatric Treatment*, 2012; 18:372–380.
 75. Luchesi BM, Melo BRS, Balderrama P, Martins Gratão AC, Nishihara Chagas MH, Iost Pavarini SC, et al. Prevalence of risk factors for dementia in middle- and older- aged people registered in Primary Health Care. *Dement Neuropsychol.* 2021;15:239–247.
 76. Do D, Schnittker J. Utilization of Medications With Cognitive Impairment Side Effects and the Implications for Older Adults' Cognitive Function. *J Aging Health.* 2020;32:1165–1177.