

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФАРКТА МОЗГА НА АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОМ ЭТАПЕ

Н. В. Михеева — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры фармакологии; **О. В. Решетько** — ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой фармакологии, профессор, доктор медицинских наук; **Н. В. Фурман** — ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздрава России, заведующий лабораторией неотложной кардиологии, кандидат медицинских наук.

PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE DRUGS USED FOR SECONDARY PREVENTION OF BRAIN INFARCTION ON DISPENSARY STAGE

N. V. Miheyeva — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pharmacology, post-graduate student; **O. V. Reshet'ko** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science; **N. V. Furman** — Saratov Institute of Scientific Research for Cardiology, Head of Emergency Cardiology Laboratory, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 9.01.2014 г.

Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

Михеева Н. В., Решетько О. В., Фурман Н. В. Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных средств, применяемых для вторичной профилактики инфаркта мозга на амбулаторно-поликлиническом этапе. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 189–195.

Цель: проанализировать соответствие вторичной профилактики инфаркта мозга на амбулаторно-поликлиническом этапе современным клиническим рекомендациям (ESO 2008 г., АНА/ААА, 2009, 2010, Федеральному руководству по использованию ЛС, IX, 2009) и приверженность больных назначаемому лечению. **Материал и методы.** Проведено проспективное фармакоэпидемиологическое исследование, состоящее из двух этапов. На первом этапе были отобраны 106 пациентов неврологического отделения одного из стационаров Саратова, последовательно госпитализированных в период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2009 г. с диагнозом «инфаркт мозга». Второй этап исследования включал в себя наблюдение за данными больными в амбулаторном периоде лечения в течение трех лет. **Результаты.** Мужчины составили 53,8%, женщины 46,2%, средний возраст $64,9 \pm 10,3$ года. АГ в анамнезе была выявлена у 102 пациентов (96,2%), ФП у 33 (31,1%) пациентов. После выписки из стационара летальный исход наступил у 39 человек (36,8%). При выписке 83 (78,3%) пациентам рекомендован прием и АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина, антиагреганты назначены 76 (71,7%) пациентам. Варфарин при ФП назначен 1 (3,05%) пациенту. Статины рекомендованы 16 (15,1%) пациентам. Выявлено снижение среднего количества ЛС с доказанной эффективностью, которые получает один пациент в сутки, уже через 1 год от начала лечения. **Заключение.** Назначаемая терапия при выписке в целях вторичной профилактики инсульта не в полной мере соответствует современным клиническим рекомендациям.

Ключевые слова: инфаркт мозга, фармакоэпидемиология, факторы риска, вторичная профилактика.

Miheyeva NV, Reshet'ko OV, Furman NV. Pharmacoepidemiological analysis of the drugs used for secondary prevention of brain infarction on dispensary stage. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10(1): 189–195.

Aim. The secondary prevention of cerebral infarction on dispensary stage to current clinical guidelines was analyzed. Adherence of patients to prescribe medications was evaluated. **Material and methods.** 106 patients of hospital neurologic department with brain infarction were included in prospective pharmacoepidemiological study of the drugs used for secondary prevention of brain infarction on dispensary stage since 1 January 2009 to 31 December 2009. Duration of outpatient observation was 3 years. **Results.** All of the patients were of $64,9 \pm 10,3$ years old. Hypertension was diagnosed in 102 of them (96.2%), atrial fibrillation — in 33 (31.1%) patients. 39 (36.8%) patients died during 3 years after discharge from the hospital. ACE inhibitors/angiotensin II receptor antagonist were prescribed for 83 (78.3%) patients, antiplatelet- 76 (71.7%), statins — 16 (15.1%) patients in discharge from hospital. Warfarin was prescribed only for 1 (3.05%) patient with atrial fibrillation and ischemic stroke. consumption of drugs with evidence efficiency were diminished already after one year of observation in outpatient clinics. **Conclusion.** Therapy for secondary stroke prevention is not fully comply with current clinical guidelines.

Key words: ischemic stroke, pharmacoepidemiology, risk factors, secondary prevention.

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия; АцСк — ацетилсалициловая кислота; иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ОАК — оральные антикоагулянты; ФП — фибрилляция предсердий.

Введение. Инсульт остается одной из основных причин смерти в мире [1]. В России заболеваемость инсультом и смертность от него остаются одними из самых высоких по сравнению с другими странами [2, 3, 4]. Ежегодно у нас регистрируется более 400 тыс. инсультов [5]. Летальность при инсульте составляет 30–35% [2, 5, 6, 7]. В крупных городах заболеваемость достигает 3,4 случая на 1000 населения в год

[2, 3]. Среди всех инсультов чаще (70–85%) встречаются инфаркты мозга [8]. Вторичная профилактика инфаркта мозга представляет актуальную проблему не только современной неврологии и клинической фармакологии, но и здравоохранения в целом в связи с широкой распространенностью инфаркта мозга, высокой смертностью и грубой инвалидизацией при его развитии [7, 9, 10, 11]. После инфаркта мозга риск развития повторных нарушений мозгового кровообращения выше в течение первых нескольких недель и месяцев: у 2–3% выживших после первого инфаркта мозга повторный инсульт наступает в течение 30 дней; у 10–16% — в течение первого года, затем частота повторных инсультов составляет около 5% ежегодно, превышая в 15 раз частоту инсульта в общей популяции того же возраста и пола [12].

Современное лечение больных, перенесших инфаркт мозга, предусматривает проведение ме-

Ответственный автор — Михеева Наталья Викторовна
Тел. (сот.): 8-917-327-69-14.
E-mail: natalya.miheeva@list.ru

роприятий, направленных на улучшение прогноза: длительный прием лекарственных препаратов, обладающих доказанной в клинических исследованиях эффективностью, соблюдение определенного образа жизни, подразумевающего уменьшение влияния на прогноз факторов риска, таких, как курение, избыточная масса тела, повышенное потребление соли и др., и мероприятия медицинской реабилитации [13, 14].

Одним из ключевых аспектов фармакотерапии является необходимость достаточно высокой приверженности больных лечению, максимально соответствующему современным клиническим рекомендациям [14–17].

По определению Всемирной организации здравоохранения, приверженность лечению — это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием лекарств, диету и/или изменение образа жизни [18]. Только 50% пациентов, имеющих хронические заболевания, привержены лечебным рекомендациям. В то же время высокая приверженность лечению достоверно положительно влияет на выживаемость пациентов [19]. Низкая приверженность является одной из важных причин неэффективности лечения у пациентов и ассоциируется с ухудшением исходов и увеличением затрат [20].

Вопрос реализации вторичной профилактики инфаркта мозга в России относительно малоизучен [21, 22], в отечественной литературе встречаются лишь единичные публикации, оценивающие приверженность основной терапии у пациентов, перенесших инфаркт мозга [16, 23, 24, 25].

Цель: проанализировать соответствие вторичной профилактики инфаркта мозга на амбулаторно-поликлиническом этапе современным клиническим рекомендациям (ESO 2008, AHA/ASA 2009, 2010, Федеральному руководству по использованию ЛС, IX, 2009) и приверженность больных назначаемому лечению.

Материал и методы. Проведено проспективное фармакоэпидемиологическое исследование [26], состоящее из двух этапов. На первом этапе отобраны 106 пациентов старше 18 лет неврологического отделения одного из стационаров Саратова, последовательно госпитализированных в период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2009 г. с диагнозом «инфаркт мозга», давших согласие на участие в исследовании. Критерии включения: случаи инфаркта мозга, явившиеся причиной госпитализации и верифицированные на основании нейровизуализации (КТ, МРТ) или типичной клинической картины. Критерии исключения: 1) случаи инфаркта мозга, не подтвержденные при выписке; 2) случаи инфаркта мозга, развившиеся при патологии сосудов головного мозга (фибро-мышечные дисплазии, аневризмы, микроангиомы, кавернозные и венозные ангиомы, артериит, расслоение артерий), а также опухоли головного мозга (по данным КТ или МРТ); 3) случаи геморрагического инсульта; 4) случаи инфаркта мозга на фоне ФП, возникшей в результате ревматического поражения клапанного аппарата сердца. От участия в исследовании отказались 7 человек.

В специально разработанной индивидуальной регистрационной карте отмечались демографические (пол, возраст) характеристики пациентов; анамнез; сопутствующие заболевания и осложнения; рекомендации, данные врачами при выписке больных.

Второй этап исследования включал в себя наблюдение за данными больными в амбулаторном пе-

риод лечения в течение трех лет. Пациентам было предложено прийти на визиты через 6 месяцев, 1 год и через 3 года от момента выписки. На визитах проводились контрольные осмотры и опрос пациентов. Для этой цели была разработана индивидуальная карта, в которой фиксировались данные о клиническом состоянии больного, наличии осложнений инфаркта мозга, обострениях сердечно-сосудистой патологии, данные о прохождении реабилитации и проводимом лечении (выясняли регулярность приема и дозы антигипертензивных, антитромботических, антилипидемических препаратов).

Полученные данные обрабатывались с помощью компьютерных программ Excel для Windows XP и Statistica 10.0. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (%) частотами, для количественных переменных определялись среднее арифметическое и стандартное отклонение. Для сравнения количественных показателей на разных этапах исследования использовался непараметрический метод Фридмана.

Результаты. Демографические характеристики госпитализированных больных инфарктом мозга представлены в табл. 1.

Таблица 1

Демографические характеристики больных инфарктом мозга

Пол	Число пациентов		Средний возраст, М±m, лет
	Абс.	%	
(n=106)			
Мужчины	57	53,8%	62,86±8,64
Женщины	49	46,2%	68,33±9,66

Каждый пятый пациент в проведенном исследовании был трудоспособного возраста.

Наиболее распространенными факторами риска у данной когорты больных явились: АГ, атеросклероз, гиперхолестеринемия и ИБС (рис. 1).

Поскольку целью настоящего исследования являлась оценка качества амбулаторного лечения больных инфарктом мозга, то анализировалась частота назначения ЛС по группам при выписке из стационара (рис. 2).

Подавляющему большинству больных были назначены антигипертензивные препараты, что соответствует высокой частоте АГ в анамнезе обследованных больных. При выписке из стационара монотерапия АГ была назначена в 27,4% случаев (29 человек из 106), а 66% больных получали комбинированную антигипертензивную терапию (70 из 106). Назначение нерациональных комбинаций антигипертензивных препаратов (бета-адреноблокатор+препарат центрального действия, два диуретика, иАПФ+калийсберегающий диуретик, иАПФ+два диуретика) составило 5,6% случаев (4 из 70). Большинству больных по результатам проведенного нами исследования при выписке рекомендовались иАПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина и диуретик индапамид в 78,3 и 22,6%.

Второй по частоте назначения стала группа ноотропных препаратов и препаратов с метаболическим действием, которые были назначены почти 86% больных. Частота назначения ЛС с вазоактивными, нейротропными и метаболическими свойствами

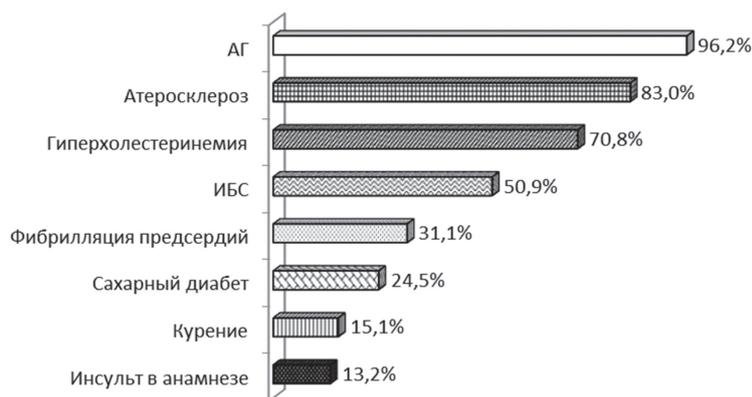


Рис. 1. Частота встречаемости факторов риска у больных с перенесенным инфарктом мозга

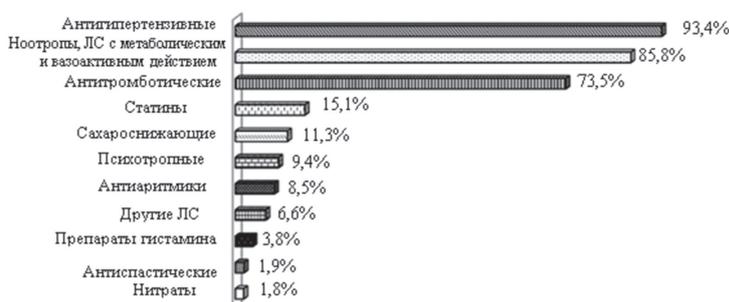


Рис. 2. Частота назначения ЛС по группам пациентам при выписке из стационара. Группа «другие ЛС» включала: ферменты, гормональные ЛС, бронхолитики, антибиотики, хондропротекторы

пациентам с инфарктом мозга при выписке представлена в табл. 2.

Анти тромботическая терапия рекомендована 73,5% больных (78 из 106). Монотерапия антиагрегантами назначалась в 70,8% случаев (75 человек из 106), ОАК — в 0,9% (1 из 106), комбинации ОАК+антиагреганты и дипиридабол+АцСК — по 0,9% случаев (1 из 106).

В проведенном исследовании ФП диагностирована у 33 больных (31,1% больных). При этом только 3,05% пациентов (1 человек из 33) была назначена терапия ОАК — варфарином; 3,05% больных (1 из 33) — комбинированная терапия варфарин+АцСК. Монотерапию АцСК получали 60,6% (20 человек из 33), а 33,3% анти тромботическая терапия вообще не предписывалась.

Статины рекомендовались 15,1% (16 больных из 106) пациентам с инфарктом мозга, в то время как гиперлипидемия была диагностирована в 70,8% случаев (75 человек из 106).

На втором этапе исследования выявлено, что после выписки из стационара в течение трех лет летальный исход наступил в 36,8% случаев (39 человек). В большинстве случаев причинами смерти явились повторные инсульты в 71,8% (28 человек), в 15,4% (6 человек) заболевания сердечно-сосудистой системы, в 12,8% (5 человек) случаев причиной смерти явились заболевания других систем органов.

В ходе исследования через 6 месяцев выявлено, что 32,1% (34 человека из 106) не наблюдались в поликлиниках по месту жительства после стационарного лечения. Оставшиеся 67,9% (72 человека) на-

Таблица 2

Частота назначения ЛС с вазоактивными, нейропротективными и метаболическими свойствами пациентам с инфарктом мозга при выписке

Группы ЛС	Количество назначений	% больных, получающих ЛС (n=106)
Ноотропы (пирацетам, N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, гопантевая кислота, глицин, холина альфосцерат, полипептиды коры головного мозга скота)	83	78,3
С комплексным метаболическим и вазоактивным действием (винпоцетин, бенциклан, гинкго двулопастного листьев экстракт, актовегин)	35	33
С антиоксидантным действием (этилметилгидроксипиридина сукцинат, тиоктовая кислота, цитофлавин)	32	30,2
Поливитамины	2	1,9%
Всего	152	-

блюдались в поликлиниках по месту жительства, но в основном у врача-терапевта. Через 1 год 79,8% (67 человек из 84) периодически посещали участкового терапевта и невролога, а через 3 года эта цифра составила 72% (59 человек из 82).

При анализе проводимого лечения выяснилось, что через 6 месяцев после выписки 91,5% (97 из 106) больных проводили лечение ЛС, а 8,5% (9 из 106) не принимали ЛС. Однако в 33% (32 из 97) случаев лечение являлось нерегулярным. Через 1 год после выписки лечение проводили 88,1% (74 из 84) больных, через 3 года — 86,5% (71 из 82) больных. Однако регулярно принимали рекомендованную терапию только 65,5% больных (55 из 84) через 1 год и 64,6% (53 из 82) через 3 года после выписки. В целом среди опрошенных больных отмечена тенденция к снижению приверженности к терапии с течением времени, однако достоверных различий не выявлено. Кроме того, наблюдалась прямая зависимость: пациенты, регулярно принимающие лекарственные средства, как правило, наблюдались в поликлиниках по месту жительства.

Частота применения ЛС по группам больными инфарктом мозга в течение трех лет с момента выписки из стационара представлена в табл. 3.

В течение периода наблюдения отмечалось достоверное уменьшение частоты потребления антигипертензивных ЛС ($p < 0,05$). Кроме того, по сравнению с выпиской уже через 6 месяцев отмечалось достоверное ($p = 0,0003$) увеличение числа пациентов, проводивших монотерапию АГ, и достоверное ($p < 0,0001$) уменьшение числа больных, принимавших комбинированную антигипертензивную терапию к 6-му месяцу лечения.

На протяжении трех лет из антигипертензивных ЛС больные наиболее часто принимали иАПФ, диуретики, БАБ. В частности, через 3 года наблюдения доля иАПФ в структуре потребления антигипертензивных ЛС составила 27,1%, БАБ — 23,2%, диуретиков — 21,3%, БКК — 9%, остальные группы препаратов назначались гораздо реже.

К третьему году лечения у пациентов отмечалась тенденция к снижению приверженности к приему антиагрегантов и антикоагулянтов, рекомендуемых для профилактики повторных инфарктов мозга. Однако достоверных различий ($p > 0,05$) в приеме антитромботической терапии через 3 года по сравнению с вы-

пиской выявлено не было: через 3 года антиагреганты принимали 63,4% (52 из 82) пациентов, сочетали прием ОАК (варфарин был заменен на дабигатран-этексилатамезилат) и антиагрегантов (АцСк) 1,2% (1 из 84), АцСк + дипиридамол 1,2% (1 из 82) пациентов.

При рассмотрении группы пациентов с инфарктом мозга, резвившимся на фоне ФП, за 3 года по сравнению с выпиской достоверно возросло число больных, получавших монотерапию антиагрегантами (АцСк) ($p = 0,001$); ОАК+антиагреганты продолжал принимать 1 человек, клопидогрел в сочетании с АцСк — 1 человек.

С течением времени отмечалось достоверное уменьшение приверженности пациентов приему статинов ($p < 0,05$), несмотря на то что препараты статинов в профилактике осложнений атеросклероза уменьшают частоту неблагоприятных исходов по рекомендациям ESO 2008 г. (класс I, уровень A) [27].

К первому и третьему годам лечения больных с инфарктом мозга по сравнению с выпиской отмечалось достоверное ($p < 0,005$) снижение потребления ЛС с метаболическим и вазоактивным действием, ноотропов — препаратов без доказанной эффективности [28, 29]. В настоящее время нет фармакологических средств с предполагаемым нейропротективным действием, которые продемонстрировали эффективность в лечении больных после перенесенного ишемического инсульта [30]. Однако, несмотря на это, частота их применения высока и составляет 67,1% на третьем году наблюдения.

С течением времени отмечается достоверное снижение среднего количества ЛС, принимаемых одним пациентом в сутки, уже через 6 месяцев от рекомендованной терапии при выписке ($p < 0,05$) (табл. 4).

Указанная тенденция сохраняется через 1 год и 3 года после выписки. Среднее количество ЛС с доказанной эффективностью, которые получает один пациент в сутки, также достоверно снижается через 1 год и 3 года от начала лечения.

Обсуждение. По данным проведенного исследования, реальная клиническая практика терапии инфаркта мозга достаточно далека от современных клинических рекомендаций. В проводимых международных исследованиях, например в крупном эпидемиологическом исследовании PURE, также было показано, что большая часть больных, перенесших мозговой

Таблица 3

Частота применения ЛС по группам больными инфарктом мозга в течение трех лет с момента выписки из стационара

Группы ЛС	Число пациентов при выписке (n=106)		Число пациентов через 6 мес. (n=106)		Число пациентов через 1 год (n=84)		Число пациентов через 3 года (n=82)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Антигипертензивные	99	93,4	94	88,7	75	89,3	67	81,7 ¹
Антитромботические	78	73,5	73	68,8	56	66,7	54	65,8
Статины	16	15,1	10	9,4	6	7,1	6	7,3 ⁴
ЛС с метаболическим и вазоактивным действием, ноотропы	91	85,8	85	80,2	62	73,8 ²	55	67,1 ^{3,5}
Сахароснижающие	12	11,3	12	11,3	10	11,9	10	12,2
Антиаритмические	9	8,5	9	8,5	7	8,3	8	9,8
Другие ЛС	25	23,6	19	17,9	18	21,4	22	26,8

Группа «другие ЛС» включала: ферменты, гормональные ЛС, бронхолитики, антибиотики, хондропротекторы, нитраты, психотропные, антиспастические, препараты гистамин.

Примечание: Достоверность разницы показателей по сравнению с выпиской: ¹ — $p = 0,0133$; ² — $p = 0,0382$; ³ — $p = 0,0023$; ⁴ — $p = 0,0495$; достоверность разницы показателей по сравнению с этапом через 6 мес.: ⁵ — $p = 0,041$.

Таблица 4

Среднее количество ЛС, принимаемых одним пациентом в сутки, в течение трех лет с момента выписки из стационара

Назначение ЛС	При выписке (ср. знач.±σ)	Через 6 мес. (ср. знач.±σ)	Через 1 год (ср. знач.±σ)	Через 3 года (ср. знач.±σ)
Среднее количество ЛС/сут.	4,60 ± 1,25	4,02±1,43 ¹	3,38±1,47 ²	3,27±1,54 ³
Среднее количество ЛС с доказанной эффективностью/сут.	3,01 ±1,32	3,06±1,23	2,29±1,07 ⁴	2,15±1,01 ⁵

Примечание: Достоверность разницы показателей по сравнению с выпиской: ¹ — $p = 0,023$; ² — $p = 0,014$; ³ — $p = 0,010$; ⁴ — $p = 0,031$; ⁵ — $p = 0,021$.

инсульт, не получают той терапии, которая реально могла бы продлить их жизнь [31]. В условиях реально проводимого лечения прогноз жизни пациентов может отличаться от такового, зарегистрированного в крупных контролируемых исследованиях [25].

В Люберецком районе Московской области создан регистр больных мозговым инсультом, результаты которого продемонстрировали, что назначаемая терапия в целях вторичной профилактики мозгового инсульта не полностью соответствует современным клиническим рекомендациям. Одной из целей ЛИС-2 явилась оценка реально получаемой больными терапии при выписке из стационара и ее влияния на отдаленные исходы заболевания [25].

В проведенном нами исследовании демографические характеристики пациентов согласуются с данными международных [32] и отечественных исследований [16, 33], однако по сравнению с результатами исследования ЛИС-2 [25] соотношение мужчин и женщин несколько отличались.

В Саратове инфаркт мозга на фоне АГ развивался чаще, чем в других регионах. Так, если в Саратове АГ зарегистрирована у 96,2% пациентов с инфарктом мозга, то в Смоленской области АГ зафиксирована у 77,8% больных с острым нарушением мозгового кровообращения [34], в Тверской области у 65,2% [35], в Уфе у 85% пациентов [36], в Люберцах у 87,0% [25]. Это может свидетельствовать о недостаточном контроле АГ в регионе, а следовательно, о недостаточной первичной профилактике инфаркта мозга. Кроме того, по сравнению с данными исследования ЛИС-2 [25], в Саратове у больных с инфарктом мозга также чаще регистрировалась и гиперхолестеринемия, что, вероятно, связано с малой приверженностью пациентов к терапии препаратами статинов.

Риск повторного инсульта максимален в первые дни заболевания, поэтому вторичную профилактику нужно начинать как можно раньше [27]. Согласно рекомендациям ESO 2008 г., она основана на коррекции всех факторов риска и включает обязательное проведение медикаментозного лечения: назначение антигипертензивных, антитромботических и антилипидемических (статинов) препаратов.

Многочисленные регистры инсульта, проводимые в РФ, практически не затрагивали проблему назначения лекарственных препаратов с доказанным действием. Как в настоящей публикации, так и по первым результатам исследования ЛИС-2 выявлена относительно невысокая частота назначения при выписке основных групп лекарственных средств с доказанным положительным влиянием на прогноз жизни больных. Оценка рекомендованной терапии в данных исследованиях сделана исключительно по данным медицинской документации.

Согласно рекомендациям ESO 2008 г., снижение уровня АД после острейшего периода инсульта проводится всем пациентам, включая пациентов с нор-

мальным уровнем АД (класс I, уровень A) [27], однако 6,6% (7 из 106) пациентов антигипертензивная терапия вообще не назначалась. Назначение нерациональных комбинаций антигипертензивных препаратов составило 5,6%.

По данным, полученным в нашем исследовании, с целью коррекции АД большинству пациентов на амбулаторный этап рекомендовались иАПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина (78,3%) и диуретик индапамид (22,6%), что согласуется с данными исследования ЛИС-2 (75,1 и 25,1% соответственно).

Пациентам, перенесшим инсульт, рекомендуется прием антиромботических средств: комбинация АцсК и дипиридамола, или клопидогреля, и только в качестве альтернативы возможно использование АцсК (класс I, уровень A) [27]. Однако на практике антиромботическая терапия была рекомендована 73,5% больных (78 из 106), из них 70,8% (75 человек из 106) пациентов назначалась АцсК. Современный и более эффективный препарат клопидогрель больным не рекомендовался, что тоже следует отнести к недостаткам антиромботической терапии. АцсК — наиболее доступное антиагрегантное средство, что объясняет высокий процент ее назначений. В настоящем исследовании антиагреганты назначались реже (71,7%) по сравнению с данными исследования ЛИС-2 (84,5%).

Известно, что при развитии инфаркта мозга на фоне ФП всем пациентам должны быть предписаны ОАК (класс I, уровень A) [37, 38]. Однако, несмотря на то что в проведенном исследовании ФП была диагностирована у 33 больных (31,1%), только 6,1% пациентов (2 человека из 33) была назначена терапия ОАК. Обращает на себя внимание, что как в проведенном исследовании, так и в исследовании ЛИС-2 [25] терапия ОАК, рекомендованная больным после перенесенного инфаркта мозга, связанного с ФП (класс I, уровень A), практически не назначалась.

По данным литературы, у больных с ФП, перенесших инфаркт мозга, использование АцсК снижает относительный риск развития инсульта на 19%, а применение варфарина — на 68% [37, 46]. Однако больные с кардиоэмболическим инфарктом мозга рекомендованную терапию варфарином не проводили. Напротив, отмечено возрастание частоты применения монотерапии АцсК после выписки из стационара. Возможной причиной отсутствия терапии варфарином была высокая стоимость лечения и необходимость регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО), сложности организации терапии [47].

Следует отметить, что в проведенном исследовании статины при выписке назначались чаще (15,1%) по сравнению с данными, полученными в ЛИС-2 (0,6%), однако частота их назначения остается недостаточной, так как согласно рекомендациям статины необходимо назначать всем пациентам, перенесшим некардиоэмболический инсульт, для снижения риска сосудистых событий (класс I, уровень A) [27, 39, 40].

В ходе исследования выявлено частое назначение препаратов, предположительно улучшающих мозговой кровоток, обладающих метаболическим, нейропротективным, вазоактивным действием, с низким уровнем доказательности (C, D) [28, 29, 40]. Чрезмерное назначение подобных лекарственных средств, также было отмечено в ЛИС-2, где частота назначения винпоцетина составила 69,6%, а пирацетама 60,2%. Следует подчеркнуть, что у значительной части из широко используемых лекарственных средств с вазоактивными, нейропротективными и метаболическими свойствами вообще не имелось доказательной базы применения у пациентов с данной нозологией.

Обсуждение вопросов нейропротекции в отечественной медицине в целом носит иной характер по сравнению с зарубежными источниками. Так, в исследованиях Flicker L. et al. и PASS не была доказана эффективность пирацетама для лечения деменции, когнитивных расстройств и лечения острого инсульта спустя 12 часов [29, 41]. В нашей стране врач ежедневно сталкивается с упоминаниями десятков «нейропротективных» препаратов, многие из которых отличаются некоторым благоприятным действием в экспериментальных работах (например, оказывают нейромодуляторное, нейротрофическое, антиоксидантное, противовоспалительное действие, угнетают апоптоз и т.п.), но не способны проявить достоверный, убедительный, клинически значимый эффект в организованных должным образом крупных клинических исследованиях [42–45].

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали, что назначаемая терапия при выписке в целях вторичной профилактики инсульта не в полной мере соответствует современным клиническим рекомендациям.

Заключение. Проводимое амбулаторное лечение не вполне соответствует современным рекомендациям по ведению больных, перенесших инфаркт мозга. Уровень назначения ЛС с доказанной эффективностью остается недостаточным, кроме этого, на высоком уровне остается предписание ЛС с недоказанной эффективностью — ноотропов и ЛС с метаболическим и вазоактивным действием. Не все пациенты регулярно принимают ЛС. Возможно, это связано с тем, что данное лечение требует немалых материальных затрат и является длительным. Недостаточное назначение ЛС с доказанной эффективностью и относительно низкая приверженность больных могут быть причиной низкой эффективности проводимой терапии и высокой летальности. Уменьшение приверженности к рекомендованной терапии — ЛС с доказанной эффективностью — происходит к первому и третьему году с момента заболевания, а среднее количество ЛС, принимаемых одним больным в сутки, снижается уже через 6 месяцев с момента выписки.

Основным препаратом, применяемым больными после перенесенного инфаркта мозга в качестве антитромботического средства, остается АцС. Статины назначаются и, соответственно, принимаются редко. Для повышения эффективности терапии необходимы устранение различий между общепринятыми рекомендациями по вторичной профилактике инфаркта мозга и ее реальным состоянием; совершенствование организационных мер по диспансерному ведению больных, перенесших инфаркт мозга; организация просветительской работы по повышению информированности больных о данном заболевании.

Основываясь на результатах проведенного исследования, можно предположить, что только полное

соблюдение последних стандартов и современных клинических рекомендаций позволит изменить сложившуюся ситуацию, улучшить прогноз у пациентов с инфарктом мозга, облегчить течение заболевания.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

References (Литература)

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics — 2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 27 (1): e6–e245.
2. Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Epidemiology of stroke in Russia. *Neurology and psychiatry. Stroke* 2003; 8: 4–9. Russian (Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России. *Неврология и психиатрия. Инсульт* (Прил.) 2003; 8: 4–9).
3. Gusev EI, Shimrigk G, Haas N. Results of three years follow-up of patients with ischemic stroke (based on the data bank for stroke). *Journal of Neurology* 2002; 5:10–14. Russian (Гусев Е.И., Шимригк Г., Хаас Н. Результаты трехлетнего казахнистического наблюдения за больными с ишемическим инсультом (по материалам банка данных по инсульту). *Неврологический журнал* 2002; 5: 10–14).
4. Boqueria LA, Stupakov IN, Gudkova RG. Successes and problems of the Russian heart surgery. *Health* 2012; 3: 24–33. Russian (Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Гудкова Р.Г. Успехи и проблемы российской кардиохирургии. *Здравоохранение* 2012; 3: 24–33).
5. Vilensky BS. Strokeprevention, diagnosisandtreatment. St. Petersburg: Foliant, 2002; p. 336–337. Russian (Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб.: Фолиант, 2002; с. 336–337).
6. Vorlou ChP, Dennis MS, van Gein J, et al. Stroke: A Practical Guide for the management of patients. St. Petersburg: Politekhnik, 1998; 629 p. Russian (Ворлоу Ч.П., Денис М.С., ван Гейн Ж. и др. Инсульт: практическое руководство для ведения больных. СПб.: Политехника, 1998; 629 с.).
7. Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, et al. Poor circulation in the brain and spinal cord. In: *Diseasesofthenervousystem: a guide for physicians*. Moscow: Medicine, 2005. Vol. 1; p. 231–302. Russian (Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А. и др. Нарушение кровообращения в головном и спинном мозге. В кн.: *Болезни нервной системы: рук-во для врачей*. М.: Медицина, 2005; Т. 1; с. 231–302).
8. Parfenov VA. Antiplatelet agents in the treatment and secondary prevention of ischemic stroke. *Neurology and psychiatry* 2007; 10: 812–817. Russian (Парфенов В.А. Антиагрегационные средства в лечении и вторичной профилактике ишемического инсульта. *Неврология и психиатрия* 2007; 10: 812–817).
9. Suslina ZA, Piradov MA. Stroke: diagnosis, treatment and prevention. Moscow: MED pressInform, 2008; 288 p. Russian (Суслина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика. М.: МЕД пресс-информ, 2008; 288 с.).
10. Suslina ZA, Tanashyan MM, Ionov VG. Ischemic stroke, blood, vascularwall, antithrombotictherapy. Moscow: MedicalBook, 2005; 248 p. Russian (Суслина З.А., Танашиян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, анти тромботическая терапия. М.: Медицинская книга 2005; 248 с.).
11. Feigin V, Vibers D, Brown R. Stroke: A clinical guide. Moscow: Binom; St. Petersburg: Dialect, 2005; 608 p. Russian (Фейгин В., Виберс Д., Браун Р. Инсульт: клиническое рук-во. М.: Бином, 2005; 608 с.).
12. Skvortsov VI, Chazova IE, Stakhovskaya LV. Secondary stroke prevention. Moscow: PAGRI, 2002; 120 p. Russian (Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В.; Вторичная профилактика инсульта. М.: ПАГРИ, 2002; 120 с.).
13. Guide lines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular Diseases* 2008; 25 (5): 457–507.
14. Fonyakin AV, Geraskina LA, Shandalin VA. Prevention of cardiovascular complications after stroke: standards, reality and prospects. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* 2010; 1: 24–29. Russian (Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Шандалин В.А. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений

после ишемического инсульта: стандарты, действительность и перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2010; 1: 24–29).

15. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378 (9798): 1231–1243.

16. Shandalin VA, Fonyakin AV, Geraskina LA. Secondary prevention of ischemic stroke: from recommendations to real clinical practice. *Neurology, neuropsychiatry, Psychosomatics* 2012; 2: 35–41. Russian (Шандалин В.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта: от рекомендаций — к реальной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2012; 2: 35–41).

17. Saposnik G, Goodman SG, Leiter LA, et al. Applying the evidence: do patients with stroke, coronary artery disease, or both achieve similar treatment goals? *Stroke* 2009; 40: 1417–1424.

18. World Health Organisation: adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva: WHO, 2003.

19. Simpson DT, Eurich SR, Majumdar RS, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *British Medical Journal* 2006; 333: 15.

20. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353: 487–497.

21. Parfenov VA. Secondary prevention of ischemic stroke. *Russian Journal of Medicine* 2005; 12: 819–823. Russian (Парфенов В.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта. *Русский медицинский журнал* 2005; 12: 819–823).

22. Parfenov VA. Prevention of ischemic stroke: re-optimization of antiplatelet therapy. *Russian Journal of Medicine* 2009; 20: 361–365. Russian (Парфенов В.А. Профилактика повторного ишемического инсульта, оптимизация антитромбоцитарной терапии. *Русский медицинский журнал* 2009; 20: 361–365).

23. Gusev EI, Boiko AN, Sidorenko TV, et al. Commitment and other primary therapy in patients with post-stroke depression. *Journal of Neurology* 2011; 16 (4): 54–59. Russian (Гусев Е.И., Бойко А.Н., Сидоренко Т.В. и др. Приверженность основной терапии у больных с постинсультной депрессией. *Неврологический журнал* 2011; 16 (4): 54–59).

24. Vasilevska OV, Safina DD, Silantjeva IV. Causes of inefficiency secondary prevention of ischemic stroke. *Kazansky Medical Journal* 2012; 93 (5): 744–748. Russian (Василевская О.В., Сафина Д.Д., Силантьева И.В. Причины неэффективности вторичной профилактики ишемического инсульта. *Казанский медицинский журнал* 2012; 93 (5): 744–748).

25. Boytsov SA, Martsevich SJ, et al. Lubertsy mortality study of patients after stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and evaluation of drug therapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013; 9 (2): 114–122. Russian (Бойцов С.А., Марцевич С.Ю. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 9 (2): 114–122).

26. Petrov VI. Applied pharmacoepidemiology. Moscow: GEOTAR-Media, 2008; 384 p. Russian (Петров В.И. Прикладная фармакоэпидемиология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 384 с.

27. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular Diseases* 2008; 25 (5): 457–507.

28. Gusev EI, Konovalov AN, Skvortsova VI, et al. Neurology: national leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2009; 1112 p. Russian (Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. Неврология: нац. рук-во. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 1112 с.).

29. Flicker L, Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; 2. Art. No.: CD001011.

30. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44: 870–947.

31. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the

PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378 (9798): 1231–1243.

32. Dohoung Kim, Seung-Hoon, Lee et al. Secondary prevention by stroke subtype: a nationwide follow-up study in 46108 patients after acute ischaemic stroke. *European Heart Journal* 2013; doi:10.1093/eurheartj/eh185

33. Ostrovsky VO. Evaluation of clinical practice: patients with acute cerebral ischemia. *Herbal Gazette* 2012; 6 (46): 31–38. Russian (Островская В.О. Оценка реальной клинической практики: лечение пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. *Лекарственный вестник* 2012; 6 (46): 31–38).

34. Alfimova GY, Maslov NN. Register stroke in the Smolensk region. In: Materials 5th Interregional Scientific and Practical Conference "Actual issues of Neurology". *Bulletin of Siberian Medicine* 2008; 5: 19–23. Russian (Алфимова Г.Ю., Маслова Н.Н. Регистр инсульта в Смоленской области. В сб.: Материалы 5-й Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии». *Бюллетень сибирской медицины* 2008; 5: 19–23).

35. Chichanovskaya LV. Epidemiology of cerebral stroke in the Tver region. In: Proceedings of the international conference "Topical issues of public health policy". Tver, 2002; p. 25–28. Russian (Чичановская Л.В. Эпидемиология церебральных инсультов в Тверском регионе. В сб.: Материалы международной конференции «Актуальные вопросы политики общественного здоровья». Тверь, 2002; с. 25–28).

36. Kachemaeva OB, Borisova NA. Epidemiological characteristics of stroke in Ufa, according to the register. *Neurological herald them Bekhterev* 2007; 39 (1): 45–48. Russian (Качемаева О.В., Борисова Н.А. Эпидемиологическая характеристика инсульта в г. Уфе по данным регистра. *Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева* 2007; 39 (1): 45–48).

37. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation: recommendations RKO VNOA and ASSKH, 2012. Moscow: 2012. Russian (Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012 г. М., 2012).

38. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, 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). *European Heart Journal* 2010; 31 (19): 2369–2429.

39. Suslin ZA, Varakin YY. Epidemiological aspects of studying stroke. *Timeto sum up. Anal Clinical and Experimental Neurology* 2007; 1 (2): 22–28. Russian (Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. *Аналы клинической и экспериментальной неврологии* 2007; 1 (2): 22–28).

40. Chuchalin AG, Belousov YB, Yasnetsov VV. Federal guidelines on the use of drugs (formulary system). Moscow: Echoes 2009; X: 944 p. Russian (Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б., Яснецов В.В. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). М.: Эхо, 2009; Вып. X: 944 с.).

41. De Deyn PP, et al. Treatment of Acute Ischemic Stroke With Piracetam. *Stroke* 1997; 28: 2347–2352.

42. Ratmanova A. Ischemic stroke and neuroprotection: the search continues. *Medicine Review* 2008; 3 (03): 38–44. Russian (Ратманова А. Ишемический инсульт и нейропротекция: поиск продолжается. *Medicine Review* 2008; 3 (03): 38–44).

43. Recommendations for Imaging of Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke* 2009; 40: 3646–3678.

44. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB. Stroke Council of the American Heart Association; American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2005; 36 (4): 916–923.

45. European Stroke Initiative (EUSI) Recommendations for Stroke Management: Update 2003. *Cerebrovascular Diseases* 2003; 16: 311–337.

46. Parfenov VA. Risk factors for ischemic stroke and secondary prevention. *Neurology, neuropsychiatry, Psychosomatics* 2010; 3: 40–45. Russian (Парфенов В.А. Факторы риска повторного ишемического инсульта и его профилактика. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2010; 3: 40–45).

47. Zateyschikov DA, Isayev MJ. Questions organization anticoagulation. *Clinical Practice* 2012; 3: 51–62. Russian (Затейшиков Д.А., Исаева М.Ю. Вопросы организации лечения антикоагулянтами. *Клиническая практика* 2012; 3: 51–62).