

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МОЗГА НА ФОНЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Н.В. Михеева¹, О.В. Решетько¹, Н.В. Фурман²

¹ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского
410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

² Саратовский Научно-Исследовательский институт кардиологии
410028, Саратов, ул. Чернышевского, 141

Цель. Анализ сложившейся практики лекарственной терапии инфаркта мозга на фоне фибрилляции предсердий (ФП) в неврологических отделениях стационаров Саратова.

Материал и методы. Проведено ретроспективное сплошное фармакоэпидемиологическое исследование. Анализировали истории болезни пациентов, госпитализированных в отделения неврологии с 01.01.2009 по 31.12.2011 гг.

Результаты. 66,7% больных с инфарктом мозга на фоне ФП была назначена ацетилсалициловая кислота. Варфарин назначался 3,9% больных, при этом целевое значение международного нормализованного отношения достигнуто только в 40% случаев. В то же время выявлено частое (у 96% пациентов) назначение препаратов с низким уровнем доказательности (метаболические, нейропротективные, вазоактивные средства). Для контроля частоты сердечных сокращений во время стационарного лечения в 39,3% случаев назначались β-адреноблокаторы или их комбинация с дигоксином – у 18,7% больных.

Заключение. В целом выбираемая врачами тактика фармакотерапии инфаркта мозга на фоне ФП не вполне соответствует современным рекомендациям. Достаточно часто для лечения используются препараты с низкой эффективностью и не имеющие доказательной базы.

Ключевые слова: инфаркт мозга; фибрилляция предсердий; фармакоэпидемиология; анти тромботические средства; вторичная профилактика.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(6):617–624

Pharmacoepidemiologic analysis of hospital treatment of patients with cerebral infarction and atrial fibrillation

N.V. Mikhееva¹, O.V. Reshetko¹, N.V. Furman²

¹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachia ul. 112, Saratov, 410012 Russia

²Saratov Research Institute of Cardiology. Chernyshevskogo ul. 141, Saratov, 410028 Russia

Aim. To analyze pharmacotherapy of cerebral infarction in patients with atrial fibrillation (AF) in real clinical practice of neurological departments of Saratov hospitals.

Material and methods. A retrospective longitudinal pharmacoepidemiologic study was carried out. Medical cards were analyzed in patients with cerebral infarction and atrial fibrillation treated in neurology departments from 01.01.2009 to 31.12.2011.

Results. Acetylsalicylic acid was prescribed to 66.7% of patients, warfarin – 3.9%. At that target level of international normalised ratio was reached only in 40% of patients. It has been shown frequent (96%) prescriptions of metabolic, neuroprotective and vasoactive drugs with low level of efficacy evidence. Beta-blockers (in 39.3% of patients) and their combination with digoxin (18.7%) were prescribed for heart rate control.

Conclusion. Generally, in real clinical practice doctor's choice of pharmacotherapy of cerebral infarction in patients with AF is not exactly in line with contemporary guidelines. These patients are frequently prescribed drugs with low efficacy and level of evidence.

Key words: cerebral infarction, atrial fibrillation, pharmacoepidemiology, antithrombotic agents, secondary prevention.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(6):617–624

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): natalya.mihееva@list.ru

Лечение больных инфарктом мозга на фоне ФП является актуальной и сложной проблемой клинической неврологии, кардиологии и фармакологии, имеющей существенное социальное значение [1–3]. Фармакоэпидемиологические исследования могут во многом помочь оптимизировать терапию, улучшить вторичную профилактику, выявить основные ошибки ведения этой группы больных и скорректировать их [4]. В настоящее время имеется большое количество исследований, рассматривающих отдельные лекарственные средства (ЛС) или фармакологические группы препаратов, применяемые при инфаркте мозга. Однако фармакоэпидемиологических исследу-

ований, в которых отражена структура врачебных назначений при инфаркте мозга на фоне фибрилляции предсердий (ФП) в реальной клинической практике, своевременность и адекватность вторичной профилактики на сегодняшний день нет.

В связи с вышесказанным изучение фармакоэпидемиологии лекарственных средств, применяемых при инфаркте мозга на фоне ФП, представляется актуальным.

Цель исследования: провести анализ сложившейся практики лекарственной терапии инфаркта мозга на фоне ФП в неврологических отделениях стационаров г. Саратов в 2009–2011 гг. и ее соответствия современным рекомендациям [АНА/ASA(2007–2011); ESO(2008); национальное руководство по неврологии под ред. Гусева Е.И. (2009); ACC/АНА/ESC(2006); Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий (2010)] [1, 5–11].

Сведения об авторах:

Михеева Наталья Викторовна – аспирант СарГМУ им. В.И. Разумовского

Решетько Ольга Вилоровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии СарГМУ им. В.И. Разумовского

Фурман Николай Викторович – к.м.н., зав. лабораторией неотложной кардиологии Саратовского НИИ кардиологии

Материал и методы исследования

Проведено ретроспективное сплошное фармакоэпидемиологическое исследование. Анализировались истории болезней (форма 003/у) пациентов с диагнозом: «Инфаркт мозга, осложнившийся ФП», зафиксированной на ЭКГ, экстренно госпитализированных в неврологические отделения стационаров Саратова с 01.01.2009 по 31.12.2011 гг.

Критериями включения в исследование были случаи инфаркта мозга на фоне ФП, явившиеся причиной госпитализации, и верифицированные на основании нейровизуализации (КТ, МРТ) или типичной клинической картины.

Критерии исключения из исследования:

1. Случаи инфаркта мозга на фоне ФП, не подтвержденные при выписке (в т.ч. ФП, не зафиксированная на ЭКГ);
2. Случаи инфаркта мозга на фоне ФП, не явившиеся причиной обращения за медицинской помощью;
3. Случаи инфаркта мозга на фоне ФП, развившиеся при патологии сосудов головного мозга (микотическая аневризма, микроангиомы, кавернозные и венозные ангиомы, артериит, расслоение артерий), а также опухоли головного мозга (по данным КТ или МРТ);
4. Случаи геморрагического инсульта на фоне ФП;
5. Случаи инфаркта мозга на фоне ФП, возникшей в результате ревматического поражения клапанного аппарата сердца.

Для исследования была разработана индивидуальная регистрационная карта, в которой отмечались демографические данные пациентов; основной диагноз и его осложнения; сопутствующая патология, повышающая риск инфаркта мозга и ФП; форма аритмии; ранее проводимое лечение; первичные мероприятия при госпитализации, и препараты, назначенные больному для постоянной терапии инфаркта мозга на фоне ФП, с указанием длительности и режима их применения (доза, кратность, путь введения). Далее проводилась выкопировка сведений из первичной медицинской документации (медицинские карты стационарного больного) в индивидуальную регистрационную карту пациентов. Впоследствии полученная информация была перенесена в электронную базу данных.

Лекарственные средства кодировались в соответствии с классификацией АТС (Anatomical Therapeutic Chemical), диагнозы – по МКБ 10.

Анализовалась частота назначения ЛС по группам, предложенным в международных рекомендациях и национальном руководстве по неврологии по ведению пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения [5-9]. Анализировались стратегия антитромботической терапии в соответствии

со стратификацией риска по шкале CHADS₂, а также назначение других групп препаратов (антигипертензивных, антиаритмических, статинов, нейропротекторов и ноотропов) с целью вторичной профилактики инфаркта мозга на фоне ФП. Оценка адекватности терапии пациентов с инфарктом мозга на фоне ФП проводилась на основании сравнения назначений, сделанных врачами стационара, с действовавшими на тот период времени (2009-2011 гг.) рекомендациями [1, 5-14].

Критериями для выбора лекарственных средств с доказанной эффективностью явилась убедительность сведений об эффективности и безопасности лекарственного препарата класса I, уровня А на основании данных опубликованных метаанализов и рандомизированных клинических исследований.

Для всех больных, включенных в исследование, проводился описательный анализ, по некоторым показателям – подгрупповой анализ. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (%) частотами, для количественных переменных определялись среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения. Статистическая обработка материала проводилась при помощи статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc, США). Значимость результатов определялась с помощью критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p=0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$.

Результаты

В соответствии с критериями включения/исключения для анализа были отобраны 129 историй болезней.

Клинико-демографическая характеристика больных. Среди больных с инфарктом мозга на фоне ФП преобладали женщины – 67 человек (51,9%) в возрасте от 53 до 87 лет, средний возраст $71,9 \pm 8,3$ года, мужчин было 62 (48,1%) в возрасте от 49 до 86 лет, средний возраст $68,7 \pm 9,5$ года. В возрастной группе 49-59 года было выявлено 19 пациентов с инфарктом мозга на фоне ФП, что составило 14,7% от всех пациентов. Максимальное количество пациентов с ишемическим инсультом на фоне ФП – 70 больных (54,3%) было зарегистрировано в возрастной группе 60-74 лет. В возрасте 75 лет и старше данный диагноз наблюдался у 40 пациентов (31%). Пароксизмальная или персистирующая формы ФП были диагностированы у 30 пациентов (23,3%), постоянная форма – у 99 человек (76,7%).

В структуре сопутствующей патологии и факторов риска хроническая форма ишемической болезни сердца (ИБС: стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз, атеросклеротический кар-

диосклероз) диагностировалась у 124 пациентов (96,1%) – в сочетании с артериальной гипертонией (АГ), у 4 (3,1%) – ИБС без АГ, у 1 больного (0,8%) – дилатационная кардиомиопатия. Признаки хронической сердечной недостаточности наблюдались у 93 пациентов (72,1%). Перенесенный инсульт зарегистрирован у 31 человека (24%), хроническая ишемия головного мозга – у 67 (51,9%), атеросклероз – 110 (85,3%), гиперхолестеринемия – у 73 (56,6%), сахарный диабет (СД) 2 типа – у 19 (14,7%), ожирение – у 17 больных (13,2%). В изучаемой популяции все больные были с высоким риском тромбоэмболических осложнений (2 и более балла по шкале CHADS2).

Догоспитальный этап. Анализ сроков госпитализации при инфаркте мозга на фоне ФП показал, что 50 пациентов (38,7%) обратились за медицинской помощью в первые 6 час заболевания, 33 пациента (25,6%) – от 6 до 24 час. Позже первых сут обратилось 46 пациентов (35,7%), из них 56,5% – позже 3-х сут.

Среднее время с момента вызова скорой медицинской помощи до госпитализации в стационар составило $84,1 \pm 36,5$ мин.

Только 20 пациентам (23,3%) на догоспитальном этапе проводилась медикаментозная терапия. В среднем каждому больному было назначено $2,75 \pm 1,13$ ЛС (из них $1,44 \pm 0,7$ ЛС с доказанной эффективностью: антиагреганты (ацетилсалициловая кислота – АСК) получили 5% больных, антигипертензивные – 25%. Из ЛС без доказанной эффективности преобладали назначения нейропротекторов (сульфат магния, актовегин, мексидол, пирацетам), которые были предписаны 55% больных.

Диагностическая визуализация. Визуализация головного мозга и сосудов, питающих его, являются решающим методом в диагностике инсульта (класс I-II, уровень доказательности А) [5-7]. Однако по результатам исследования нейровизуализация была выполнена 107 (82,9%) больным: КТ использовалась в 7,5% случаев, МРТ – в 92,5%. В первые сут нейровизуализация была проведена 34 пациентам (31,8% от общего числа обследованных).

Среди других методов диагностики (уровни доказательности в рекомендациях не указаны, а часть исследований вообще не представлена) эхоэнцефалоскопия использовалась в 67,4%, реоэнцефалография – в 11,6%, рентген костей черепа – в 4,7%, люмбальная пункция – в 3,1%, дуплексное исследование экстракраниальных и интракраниальных артерий – в 8,5%, дуплексное исследование брахиоцефальных артерий – в 1,6%. У больных с установленным диагнозом ФП необходимо проведение эхокардиографии (ЭХО-КГ; IIa, C) [1, 10], однако в

настоящем исследовании результаты выполненного ЭХО-КГ исследования имелись только у 31 (24%) пациента.

В ведении больных с инфарктом мозга необходим мультидисциплинарный подход с координацией усилий не только неврологов, но и специалистов другого профиля [5-7]. Всех больных с инсультом должен осмотреть терапевт или кардиолог. В реальной практике терапевтом был осмотрен 31 больной (24%), кардиологом 55 (42,6%), терапевтом и кардиологом – 11 пациентов (8,5%)

Обязательные лабораторные исследования. Всем пациентам с инсультом рекомендовано проведение ряда лабораторных исследований крови: развернутый общий анализ крови поводился в 100% случаев, биохимические показатели крови (креатинин, глюкоза, липиды) исследовались у 107 (82,9%) больных, активность креатинкиназы и уровень электролитов оценивались в единичных случаях, протромбиновое время и АЧТВ определялись у 112 (86,8%) пациентов, МНО – у 5 (3,9%). Из липидов оценивался только холестерин. У 73 (56,6%) больных была выявлена гиперхолестеринемия. Повышение уровня глюкозы наблюдалось у 23 (17,8%) пациентов, из них у 19 (14,7%) больных диагностирован СД 2 типа.

Лечение в стационаре. При поступлении одному больному с инфарктом мозга на фоне ФП было назначено $8,08 \pm 2,59$ препаратов (из них с доказанной эффективностью А – $2,74 \pm 1,35$). В ходе проведения стационарного лечения количество ЛС, которые получал один больной, уменьшилось до $5,57 \pm 1,99$ (из них с доказанной эффективностью – $3,71 \pm 1,68$).

Частота назначения основных групп препаратов больным инфарктом мозга на фоне ФП представлена в табл. 1.

Антиагреганты, ингибиторы АПФ (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II), диуретик (индапамид), статины – группы ЛС, обладающие доказанной эффективностью при инфаркте мозга. Антикоагулянты, антиаритмические ЛС, бета-адреноблокаторы (β -АБ), диуретик (спиронолактон) – группы ЛС, обладающие доказанной эффективностью при ФП и хронической сердечной недостаточности. Для полного и адекватного отражения фармакотерапии инфаркта мозга на фоне ФП рассмотрим каждую использовавшуюся фармакологическую группу препаратов отдельно.

Антитромботическая терапия. Пациентам после перенесенного инфаркта мозга на фоне ФП рекомендована терапия пероральными антикоагулянтами (ОАК) (I, A) [1-3, 5, 8-13]. Терапию ОАК в стационаре получали 4 пациента (3,1%), а 1 больной

Таблица 1. Частота назначения основных групп препаратов на разных этапах стационарного лечения больным инфарктом мозга на фоне ФП (n=129)

Группы препаратов	Первые сутки	С первых 48 час до выписки
Антиагреганты, n (%)	86 (66,7)	89 (69)
Антикоагулянты/ОАК, n (%)	19 (14,7)/0	29 (22,5)/5 (3,9)
ИнгибиторыАПФ/БРА II, n (%)	90 (69,8)	101 (78,3)
Статины, n (%)	6 (4,7)	11 (8,5)
Диуретики, n (%)	46 (35,7)	80 (62)
Антиаритмические средства, n (%) (СГ, амиодарон, верапамил, дилтиазем)	28 (21,7)	70 (54,3)
β-адреноблокаторы, n (%)	68 (52,7)	96 (74,4)
ДигидропиридиновыеАК, n (%)	9 (7)	24 (18,6)
Ноотропы, метаболические и вазоактивные средства, n (%)	91 (70,5)	125 (96,9)

ОАК – пероральные антикоагулянты; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; СГ – сердечные гликозиды; АК – антагонисты кальция

(0,8%) принимал ОАК совместно с антиагрегантами, что может повышать риск геморрагических осложнений. До госпитализации ОАК принимал 1 больной, однако при поступлении целевое значение МНО (2,0-3,0) у него не было достигнуто. Варфарин назначался на 8±5,9 сут стационарного лечения, что соответствует современным рекомендациям [1-3, 5-7, 10-13]. Целевое значение МНО в стационаре было достигнуто у 2 пациентов (40% случаев). Всем 5 больным (3,9%), получающим ОАК в стационаре, рекомендовано было продолжить терапию на амбулаторном этапе (табл. 1). Противопоказаний к терапии ОАК у пациентов выявлено не было, однако 124 (96,1%) больным ОАК не назначались.

Раннее назначение нефракционированного низкомолекулярного гепарина и гепариноидов таким пациентам не рекомендуется (I, A) [1, 5, 7, 14]. Однако в реальной практике данная терапия проводилась в первые сут стационарного лечения инфаркта мозга (табл. 1).

Пациентам, которые не могут или не хотят принимать ОАК, рекомендуется раннее назначение АСК (I, A) [1-3, 8, 9, 12], а согласно ESO (2008) таким больным показана терапия низкими дозами АСК в сочетании с дипиридамолом (класс IV, GCP) [5]. Однако только 89 (69%) больных получали антиагрегантную терапию в течение всего периода нахождения в стационаре: 87 (67,4%) пациентам назначалась рациональная терапия АСК, а 2 (1,6%) пациента получали нерациональную терапию антиагрегантами: монотерапию дипиридамолом (0,8%) и комбинацию АСК+клопидогрел (0,8%). Последняя комбинация увеличивает число геморрагических осложнений [2, 3, 9, 15]. Остальным 35 (27,1%) пациентам антиагреганты вообще не назначались, без указания в историях болезней причин или имеющих противопоказаний у данных больных. Средняя доза АСК, назначенная в первые сут, составила 204,27 мг.

Антигипертензивная терапия. Доля пациентов, получающих различные варианты антигипертен-

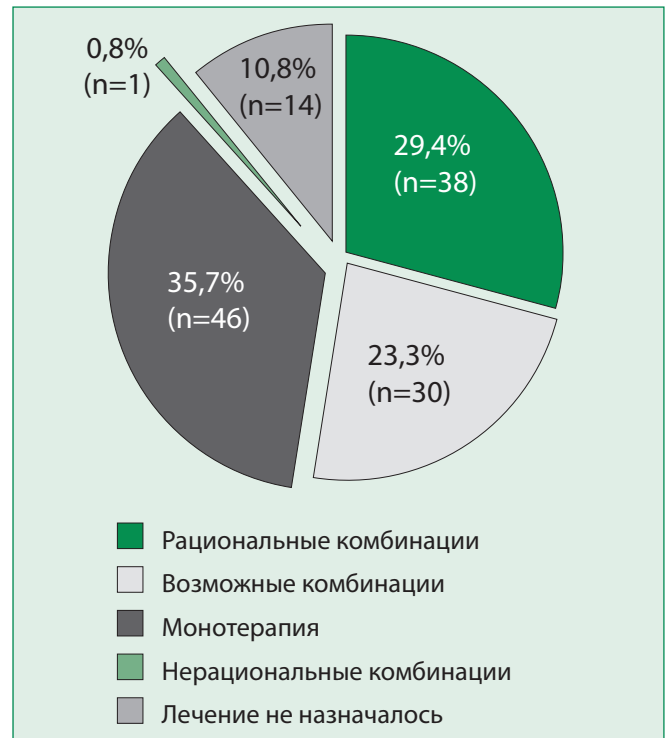


Рисунок 1. Доля пациентов, получающих различные варианты антигипертензивной терапии в первые сутки стационарного лечения

зивной терапии в первые сут стационарного лечения представлена на рис. 1.

Комбинированная антигипертензивная терапия назначалась 69 (53,5%) пациентам, монотерапия – 46 (35,7%) и 14 (10,8%) больных антигипертензивные препараты не получали. В первые сут стационарного лечения среди рациональных комбинаций наиболее часто назначаемой была иАПФ+диуретик+β-АБ – у 20 (15,5%) больных. Монотерапия АГ в первые сут проводилась преимущественно иАПФ – у 32 (24,8%) или β-АБ11 (8,5%) пациентов. Самым часто назначаемым иАПФ, как при комбинированной, так и при монотерапии был эналаприл – 69 (53,5%). В реальной практике нифедипин был назначен одному (0,8%) больному, однако не-

обходимо избегать его использования вследствие быстрого снижения уровня АД [5].

Наиболее часто используемыми диуретиками в комбинированной терапии с другими классами препаратов являлись индапамид и спиронолактон, которые назначались 31 (24,%) и 32 (24,8%) пациентам, соответственно.

Антигиперлипидемическая терапия. Статины с целью вторичной профилактики во время стационарного лечения назначались 11 (8,5%) больным (табл. 1) с инфарктом мозга и ФП, в то время как ИБС и гиперлипидемия были диагностированы у 128 (99,2%) и 73 (56,6%) больных, соответственно. Аторвастатин рекомендовался 9 (7%) больным, симвастатин – 2 (1,6%) пациентам, остальным пациентам терапия статинами не назначалась, коррекции доз не проводилось.

Нейропротективная, вазоактивная и метаболическая терапия. В настоящее время отсутствуют рекомендации по лечению острого ишемического инсульта при помощи нейропротективных препаратов (класс I, уровень A) [5, 7, 14].

В ходе исследования было выявлено частое назначение препаратов, предположительно улучшающих мозговой кровоток, обладающих метаболическим, нейропротективным, вазоактивным действием, с низким уровнем доказательности (C, D) [5, 7, 12, 14] (табл. 1). Самым часто назначаемым ноотропом на разных этапах лечения был пирацетам – его получали 64 (49,6%) пациента в первые сут лечения, 96 (74,4%) – во время пребывания в стационаре. Препараты с комплексным метаболическим и вазоактивным действием назначались 40 (31%) и 78 (60,5%) больным соответственно, антиоксиданты – 40 (31%) и 62 (48,1%), поливитамины – 11 (8,5%) и 28 (21,7%) пациентам соответственно.

Антиаритмическая терапия. В проведенном исследовании для контроля ЧСС в стационаре анти-

аритмические препараты назначались 112 (86,8%) пациентам: 60 (53,6%) больным проводилась монотерапия, а 52 (46,4%) назначалось сочетание антиаритмических препаратов (рис. 2). Для комбинированной антиаритмической терапии применялось сочетание β -АБ с дигоксином (данная комбинация является рациональной – класс I, уровень C), учитывая наличие сердечной недостаточности у всех пациентов, которым назначалось данное сочетание препаратов, или амиодароном (указанная комбинация является возможной при неэффективности монотерапии).

Среди применявшихся β -АБ преимущество отдавалось метопролола тартрату – 69,8% всех назначений (n=96). Бисопролол применялся в 29,2% (n=28) и карведилол – в 1% случаев.

Обсуждение

Демографические данные о возрастном-половом составе изучаемой группы пациентов согласуются с результатами других эпидемиологических исследований [16].

По данным проведенного исследования фармакотерапия больных инфарктом мозга на фоне ФП остается недостаточно рациональной с позиции доказательной медицины. Это объясняется несовершенством оказания догоспитальной и стационарной помощи больным, что отражено и в других работах, посвященных данному вопросу [4, 17].

Большее половины пациентов обращались в стационар за медицинской помощью спустя 6 час с момента развития острой сосудистой катастрофы, т.е. число пациентов, поступивших в пределах «терапевтического окна» для применения тромболитических препаратов было небольшим. Подобные результаты получены и в других исследованиях [4, 17]. Позднее обращение больных за медицинской помощью, вероятно, связано с низкой осведомлен-

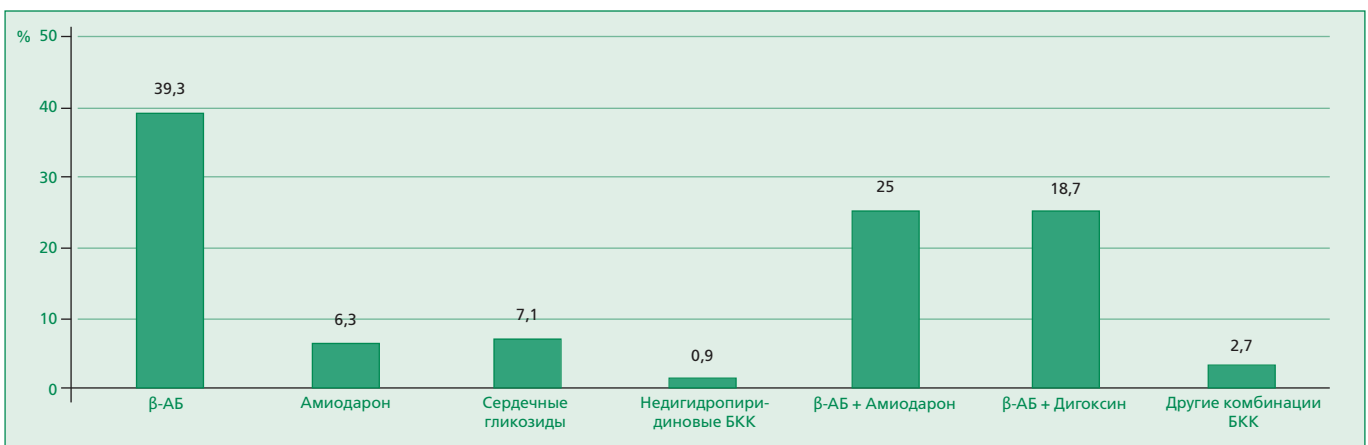


Рисунок 2. Частота назначения различных вариантов антиаритмической терапии в стационаре больным инфарктом мозга на фоне ФП

ностью пациентов и их родственников о первых признаках мозгового инсульта. Поэтому при организации действенной и эффективной системы оказания медицинской помощи больным инсультом огромную роль может играть повышение осведомленности населения о первых признаках и симптомах заболевания [5, 7, 14].

Пациентам с подозрением на инсульт рекомендуется проведение нейровизуализации (КТ/МРТ) в экстренном порядке сразу по прибытии в клинику [5, 7, 14], результаты которой определяют дальнейшую тактику терапии, однако в реальной практике в первые часы нейровизуализация была выполнена только 1/3 больных.

Тромболитическая терапия с помощью тканевых активаторов плазминогена, вводимых в течение 4,5 час после начала инсульта, значительно улучшает исход у пациентов с острым ишемическим инсультом [5-7, 14], однако в настоящем исследовании тромболитическая терапия не назначалась.

Если среди больных с ФП ежегодный риск развития инсульта составляет 5%, то у больных, уже перенесших кардиоэмболический инсульт, он повышается до 12% [3, 18]. Для прогнозирования и оценки риска ишемического инсульта у больных с ревматической ФП в проведенном исследовании использовалась шкала CHADS₂, по оценке которой все больные были с высоким риском тромбоэмболических осложнений, поэтому обязательным компонентом терапии инфаркта мозга на фоне ФП должно было стать использование непрямых антикоагулянтов [1-3, 5, 8-13, 19, 20]. Однако в реальной практике в настоящем исследовании варфарин практически не использовался. Частота назначения оптимальных режимов антикоагуляции в клинической практике остается низкой, что подтверждено работами и других авторов [21]. Вероятно, это объясняется тем, что применение варфарина сопряжено со значительными практическими сложностями, и многие врачи, понимая, что их пациенты не смогут в будущем контролировать МНО, воздерживались от назначений антитромботической терапии или рекомендовали прием заведомо значительно менее эффективной АСК [22]. В настоящее время используется новая шкала CHA₂DS₂-VASc, включающая дополнительные факторы (VASc) – сосудистые заболевания, возраст, пол, которые могут повлиять на решение о назначении антикоагулянтной терапии [13, 23]. Кроме того, в последнее время появился ряд новых антикоагулянтов, эффективных для вторичной профилактики инсульта у больных как с пароксизмальной, так и с постоянной формой ФП: апиксабан (класс I; уровень доказательности А), дабигатран (класс I; уровень доказа-

тельности В) и ривароксабан (класс IIa; уровень доказанности В) [2, 3, 13, 24-27], не уступающие варфарину по эффективности и превосходящие его по удобству использования (нет необходимости контролировать МНО и часто титровать дозу препарата), а в ряде случаев даже по параметрам безопасности (апиксабан). Следует отметить, однако, что дороговизна этих препаратов препятствует их широкому применению даже в экономически развитых странах [28].

Поддержание АД на оптимальном уровне является одним из наиболее эффективных мероприятий по вторичной профилактике инфаркта мозга. Согласно рекомендациям ESO (2008) необходимо снижение уровня АД после острейшего периода инсульта, включая пациентов с нормальным уровнем артериального давления (класс I, уровень А) [5]. К настоящему времени изучено влияние на заболеваемость и смертность после инсульта некоторых антигипертензивных препаратов: периндоприла в сочетании с индапамидом [29], эпросартана [30]; нитрендипина [30, 31], кандесартана [32] и рамиприла [33]. По данным проведенного исследования самым часто назначаемым антигипертензивным препаратом на стационарном этапе лечения был иАПФ эналаприл, однако его влияние на заболеваемость и смертность после инсульта не изучено. Монотерапия периндоприлом или комбинация периндоприл в сочетании с индапамидом и другие препараты с доказанной эффективностью при ишемическом инсульте вообще не рекомендовались, что следует отнести к недостаткам проводимой антигипертензивной терапии.

Гиперхолестеринемия и другие нарушения липидного обмена способствуют развитию атеросклероза, который является одной из главных причин инсульта. Статины рекомендуются больным, перенесшим некардиоэмболический инсульт, а также больным с кардиоэмболическим инсультом при наличии показаний, например, ИБС, СД [2, 5, 6, 8, 9, 12, 13] с целью снижения частоты развития повторного инсульта и основных сердечно-сосудистых заболеваний [34], однако по данным нашего исследования назначение статинов было недостаточным.

Стоит отметить, что обсуждение вопросов нейропротекции в отечественной медицине в целом носит иной характер по сравнению с зарубежными источниками: так, например, в исследованиях Flicker L. et al. и PASS не была доказана эффективность пирацетама для лечения деменции, когнитивных расстройств и лечения острого инсульта спустя 12 час [35], однако в реальной практике пирацетам назначался свыше 70% больных. В нашей стране врач ежедневно сталкивается с упоминаниями десятков «нейропротективных» препаратов, многие из кото-

рых отличаются некоторым благоприятным действием в экспериментальных работах (например, оказывают нейромодуляторное, нейротрофическое, антиоксидантное, противовоспалительное действие, угнетают апоптоз и т.п.). Однако они не способны проявить достоверный, убедительный, клинически значимый эффект в организованных должным образом крупных клинических исследованиях [5, 7, 14, 36, 37].

Стоит отметить, что в проведенном исследовании для плановой терапии, направленной на контроль ЧСС у больных с ФП, преимущественно использовалась монотерапия β -АБ или комбинация β -АБ с дигоксином, что соответствует современным рекомендациям по ведению пожилых больных.

Таким образом, терапия больных при инфаркте мозга на фоне ФП в стационаре не в полной мере соответствует современным представлениям и рекомендациям по лечению данной патологии. Назначение ЛС без доказанной эффективности приводит к увеличению финансовых потерь государства и населения. Только внедрение принципов доказательной медицины и фармакоэкономики позволит добиться максимально разумного расходования ограниченных финансовых средств, выделяемых на лекарственное обеспечение.

Заключение

Большее половины пациентов (61,3%) госпитализируются позже 6 час с момента развития инфаркта мозга, что отсрочивает проведение диагностических и лечебных мероприятий. Кроме того, бригады скорой медицинской помощи оказывают медикаментозную помощь только каждому четвертому больному. Частота проведения диагностической процедуры с доказанной эффективностью – нейровизуализации головного мозга (КТ или МРТ) – в первые часы от поступления больного в стационар составляет 31,8%. В 96,1% случаев больные с высоким риском по CHADS₂ не получают ОАК. Вместо варфарина 69% пациентов в стационаре назначались антиагреганты, остальные 27,1% больных антитромботическую терапию вообще не получали. На высоком уровне – 96% – остается частота назначения ЛС с недоказанной эффективностью – ноотропов и ЛС с метаболическим и вазоактивным действием. Полученные данные свидетельствуют о необходимости обеспечения и реализации современных методов лечения инфаркта мозга на основании соблюдения рекомендаций и доказательного подхода в назначаемой фармакотерапии.

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

Литература

- Oganov RG, Salimov VA, Boqueria LA, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of patients with atrial fibrillation. *Vestnik Aritmologii* 2010;59:53-77. Russian (Оганов Р.Г., Салимов В.А., Бокерия Л.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник Аритмологии* 2010;59:53-77).
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-2236.
- Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Non-valvular Atrial Fibrillation: A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:3442-53.
- Ostrovskaja VO. Evaluation clinical practice: patients with acute cerebral ischemia. *Lekarstvenny Vestnik* 2012;6(46)6:31-38. Russian (Островская В.О. Оценка реальной клинической практики: лечение пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. *Лекарственный Вестник* 2012;6(46)6:31-38).
- European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
- Gusev EI, Kononov AN, Skvortsov VI, et al. Neurology. National leadership. Moscow: GEOTAR Media; 2009. Russian (Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцов В.И., Гехт А.Б. Неврология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009).
- Adams RJ, Zoppo G, Albers MJ, et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2007;38:1659-711.
- Adams RJ, Albers G, Albers MJ, et al. Update to the AHA/ASA Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2008;39:1647-52.
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:227-76.
- 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). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
- Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:104-23.
- Chuchalin AG, Belousov YB, Yasnetsov VV. Federal guidelines on the use of drugs (formulary system). Issue X. Moscow: Echo; 2009. Russian (Чучалин А.Г., Белоусов Ю.Б., Яснецов В.В. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск X. М.: Эхо; 2009).
- Martsevich SY, Kutishenko NP, Tolpygina SN, et al. Efficacy and safety of drug therapy for primary and secondary prevention of cardiovascular disease Recommendations, RSC 2011. *Ration Pharmacother Cardiol* 2011;7(5):2-72. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Толпыгина С.Н. и др. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ВНОК, 2011. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2011;7(5):2-72).
- Jauch EC, Saver JL, Adams RJ, et al. 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.
- The ACTIVE Investigators Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-78.
- Suslina ZA, Varakin YY, Vereshchagin NV. Cerebrovascular diseases: Epidemiology. Framework for prevention. Moscow: MEDpress-Infom, 2009. Russian (Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕД-пресс-информ, 2009).
- Bidenko MA, Shprakh VV. Assessment of the quality of medical care according to cerebral stroke hospital register in Irkutsk. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal* 2009;2:68-70. Russian (Биденко М.А., Шпрах В.В. Оценка качества медицинской помощи больным мозговым инсультом по данным госпитального регистра в г. Иркутске. *Сибирский Медицинский Журнал* 2009;2:68-70).
- Shahparonov NV, Kadykov AS. Features rehabilitation in elderly patients with stroke. *Consilium Medicum Ukraina* 2010;4(4):32-5. Russian (Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С. Особенности реабилитации больных пожилого возраста, перенесших инсульт. *Consilium Medicum Ukraina* 2010;4(4):32-35).
- Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L. A. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
- Suslina ZA, Fonyakin AV, Geraskina LA, et al. Practical cardioneurology. Moscow: IMA-Press; 2010. Russian (Суслина З.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А. и др. Практическая кардионеврология. М.: ИМА-ПРЕСС; 2010).
- McBride D, Brüggengjürgen B, Roll S, et al. Anticoagulation treatment for the reduction of stroke in atrial fibrillation: a cohort study to examine the gap between guidelines and routine medical practice. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2007;24(1):65-72.
- Belousov YB, Mareev VY, Yavelov IS, et al. Clinical and economic analysis of the effectiveness of dabigatranetexilate compared with warfarin in terms of prevention of cardiovascular complications in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Ration Pharmacother Cardiol* 2012;1:37-44. Russian (Белоусов Ю.Б., Мареев В.Ю., Явелов И.С. и др. Клинико-экономический анализ эффективности дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012;1:37-44).
- Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137(2):263-72.
- Granger ChB, Alexander JH, McMurray JVV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-92.
- Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-17.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
- Kurbanov RD, Zakirov NU, Irisov DB, et al. Prediction of Thromboembolism in Patients with long-lasting atrial fibrillation. *Evrzyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal* 2014;1:90-94. Russian (Курбанов Р.Д., Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Хусанов Ш.С. Прогнозирование развития тромбэмболических осложнений у больных с длительно существующими формами фибрилляции предсердий. *Евразийский Кардиологический Журнал* 2014;1:90-4).
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
- Schrander J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosaran compared with noretidinepine for secondary prevention (MOSES study). *Stroke* 2005;36:1218-26.
- Hanley D.F., Hacke W. Advances in Stroke 2003. *Critical Care and Emergency Medicine Neurology*. *Stroke* 2004;35:365-6.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Original Contributions The ACCESS Study Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003;34:1699-703.
- The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
- De Deyn PP, Reuck JD, Deberdt W, et al. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) Group. *Stroke* 1997;28(12):2347-52.
- 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).
- Recommendations for Imaging of Acute Ischemic Stroke. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke* 2009;40:3646-78.

Поступила: 12.10.2014
Принята в печать: 20.10.2014