

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ. В.И. РАЗУМОВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Михеева Наталья Викторовна

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ
АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ
ФАРМАКОТЕРАПИИ ИНФАРКТА МОЗГА**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
О.В. Решетько

Волгоград – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Патогенетические аспекты развития инфаркта мозга	10
1.2. Современные представления о терапии инфаркта мозга	17
1.3. Фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования лечения инфаркта мозга	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	46
3.1. Фармакоэпидемиология ЛС, применяемых при стационарном лечении инфаркта мозга	46
3.1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных, включенных в исследование	46
3.1.2. Особенности фармакоэпидемиологии ЛС, применяемых на догоспитальном этапе лечения инфаркта мозга	52
3.1.3. Влияние рекомендаций Европейской Организации Инсульта на фармакотерапию инфаркта мозга	58
3.1.4. Особенности фармакоэпидемиологии ЛС, применяемых при инфаркте мозга, в стационарах разного типа	98
3.1.5. Влияние возраста больных на фармакотерапию инфаркта мозга в стационаре	124
3.1.6. Особенности фармакоэпидемиологии ЛС, применяемых при стационарном лечении инфаркта мозга, развившемся на фоне фибрилляции предсердий	136
3.2. Фармакоэпидемиология ЛС, применяемых на амбулаторном этапе лечения инфаркта мозга	151
3.3. Фармакоэкономический анализ лечения инфаркта мозга на стационарном этапе	162
3.3.1. Анализ структуры затрат на фармакотерапию инфаркта мозга в	162

стационаре	
3.3.2.Оценка клинической эффективности и безопасности	169
тромболитической терапии инфаркта мозга	
3.3.3.Анализ «затраты-эффективность» тромболитической терапии	174
инфаркта мозга	
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	178
ВЫВОДЫ	202
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	204
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	206
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	207

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Цереброваскулярные заболевания являются серьезной медицинской и социальной проблемой [Островская В.О, 2012; Фonyaкин А.В. и соавт., 2012; Hojs R. et al., 2013]. В структуре общей смертности в России доля острых нарушений мозгового кровообращения составляет 21,4% и занимает второе место [Стаховская Л.В., Котов С.В, 2013; Хутиева Л.С., Ефремов В.В., 2013]. Среди всех инсультов на долю инфаркта мозга приходится около 80% [Стародубцева О.С., Бегичева С.В., 2012]. В среднем 60-80% пациентов, перенесших инфаркт мозга, выходят на инвалидность, при этом большинство из них нуждается в постороннем уходе и зависимы от окружающих [Скворцова В.И. и соавт., 2013; Go A.S. et al., 2014]. Кроме того, инфаркт мозга — представляет собой серьезную финансовую нагрузку во всем мире [Мартынчик С.А., Соколова О.В., 2013; Laslett L.J. et al., 2012].

Для России фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования приобретают все большую актуальность [Ягудина Р.И. и соавт., 2011]. Основная цель фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики - способствование рациональному использованию лекарственных средств (ЛС), с точки зрения соотношения «стоимость-эффективность» [Петров В.И., 2008; Рачина С.А. и соавт., 2014]. Фармакоэпидемиология исследует все аспекты использования ЛС с акцентом на улучшение применения препарата и определение «нужного лекарства для конкретного больного» [Петров В.И., 2008; Грайфер И.В. и соавт., 2011]. Это позволяет оценивать потребление различных ЛС, предупреждать их нерациональное использование, а, следовательно, способствовать снижению затрат на терапию [Петров В.И., 2011]. Проведение фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического мониторинга является необходимым условием повышения эффективности фармакотерапии различными группами ЛС [Петров В.И., 2011; Ягудина Р.И. и соавт., 2012].

В настоящее время сложилась устойчивая система взглядов на вопросы организации помощи при инфаркте мозга, что нашло свое отражение в

современных рекомендациях по лечению данного заболевания [Adams H.P. et al., 2007; Adams R.J. et al., 2008; ESO, 2008; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Fagan H., et al. 2011; Furie K.L. et al., 2012; Jauch E.C. et al., 2013; Kernan W.N. et al., 2014]. Известно, что выход клинических рекомендаций может оказывать существенное влияние на повседневную клиническую практику [Michie S., Johnston M., 2004; Wollersheim H. et al., 2005; Weinbrenner S., Ollenschläger G., 2008; Kopp I.B., 2011; Hunter J., Dubin R., 2011; Ebben R.H. et al., 2013; Donnellan C. et al., 2013; Shayo E.H. et al., 2014], поэтому необходимы знания о сложившейся модели лечения инфаркта мозга на догоспитальном, госпитальном и амбулаторном этапах и ее эволюции за последние годы с целью оптимизации фармакотерапии и разработки учебно-информационных мероприятий. Церебральный инсульт - проблема чрезвычайной медицинской и социальной значимости, а поиск оптимальных методов коррекции нарушений мозгового кровообращения является одной из ведущих проблем клинической неврологии и фармакологии [Скворцова В.И., 2011].

Таким образом, проведение работы, направленной на фармакоэпидемиологическую оптимизацию терапии инфаркта мозга, представляется актуальным.

Цель исследования. Разработать пути оптимизации терапии инфаркта мозга на основании результатов фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа.

Задачи исследования

1. Исследовать основные клинические и демографические характеристики популяции больных инфарктом мозга и оценить спектр применяемых методов диагностики инфаркта мозга на госпитальном этапе оказания медицинской помощи в 2004-2006 и 2009-2011 гг.
2. Изучить структуру назначений ЛС и особенности фармакотерапии инфаркта мозга на догоспитальном и стационарном этапах в 2004-2006 и 2009-2011 гг. (после выхода рекомендаций Европейской Организации Инсульта и российских рекомендаций: национального руководства по неврологии и федерального руководства по использованию ЛС), а также в условиях стационаров различных

типов в 2009-2011 гг. Оценить соответствие проводимой терапии современным российским руководствам и международным рекомендациям по лечению данной патологии.

3. Проанализировать особенности клинического статуса и фармакотерапии пациентов с инфарктом мозга при наличии фибрилляции предсердий (ФП), а также в зависимости от возраста больных.

4. Изучить особенности клинического статуса и фармакотерапии, применяемой на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения инфаркта мозга, с оценкой приверженности больных к назначенному лечению.

5. Оценить безопасность и клиническую эффективность тромболитической терапии (ТЛТ) на госпитальном этапе лечения инфаркта мозга в реально сложившейся клинической (лечебной) практике.

6. Проанализировать структуру затрат на фармакотерапию инфаркта мозга в стационаре в 2009-2011 гг. Провести фармакоэкономическую оценку использования ТЛТ при инфаркте мозга (с использованием анализа «затраты-эффективность»).

Научная новизна исследования

Впервые изучены структура и особенности терапии инфаркта мозга на различных этапах оказания медицинской помощи (скорая догоспитальная помощь, госпитальная помощь (стационары различного типа), амбулаторно-поликлиническая помощь). Полученные результаты позволяют проследить соответствие проводимой терапии современным рекомендациям по лечению данного заболевания, а также влияние выхода новых рекомендаций на профиль лекарственных назначений при лечении инфаркта мозга. Впервые проведено фармакоэпидемиологическое исследование структуры назначений ЛС у больных с инфарктом мозга при наличии ФП, а также в зависимости от возраста пациентов.

Впервые проведен клинико-экономический анализ ТЛТ при лечении инфаркта мозга с применением метода «затраты-эффективность», что позволило провести сравнительную оценку результатов и затрат на лечение инфаркта мозга с проведением и без ТЛТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных результатов можно проследить особенности фармакотерапии инфаркта мозга в реальной клинической практике, выработать основные пути ее оптимизации, улучшить качество лекарственной терапии на различных этапах оказания медицинской помощи больным с инфарктом мозга путем изменения профиля применяемых ЛС.

Показано значение проведения фармакоэпидемиологического анализа для оптимизации тактики ведения больных инфарктом мозга. Полученные сведения о популяции больных с инфарктом мозга, наиболее часто используемых методах диагностики данной патологии и структуре ЛС, назначаемых врачами для лечения этих пациентов, могут позволить внести коррективы в методику ведения больных с инфарктом мозга и повысить качество оказания медицинской помощи.

Полученные результаты позволяют проследить влияние появления российских руководств и международных рекомендаций на тактику ведения пациентов с инфарктом мозга, а также верифицировать различия терапии на госпитальном этапе в зависимости от вида стационара, в котором проводится лечение.

На основании полученных данных оценена экономическая эффективность лечения инфаркта мозга с проведением и без проведения ТЛТ.

Методология исследования

Полученные практические результаты согласуются с основными положениями и принципами доказательной медицины. При проведении работы соблюдались правила научных исследований.

Теоретической и методологической основой исследования послужили фармакоэпидемиологические исследования отечественных и зарубежных ученых по данной проблеме, публикации в периодических изданиях, Национальное руководство по неврологии по редакцией Гусева Е.И., 2009 г., Федеральное руководство по использованию ЛС по редакцией Чучалина А.Г., 2009 г., Российские клинические рекомендации по проведению ТЛТ при ишемическом инсульте по редакцией Гусева Е.И., 2012 г., Клинические рекомендации

Европейской Организации Инсульта по диагностике и лечению ишемического инсульта 2008 г., обновленные в 2009 г., Руководство по лечению больных ишемическим инсультом Американских Ассоциации Сердца и Инсульта 2007 г., обновленное в 2013 г., а также Руководство по вторичной профилактике инсульта Американских Ассоциации Сердца и Инсульта, 2008 и 2011 гг., обновленные в 2014 г.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Появление международных и российских рекомендаций и руководств по лечению инфаркта мозга позволили оптимизировать профиль применяемых ЛС с доказанной эффективностью в стационарах разного типа.
2. Тактика ведения пациентов, использования диагностических методов, выбор конкретного ЛС и обеспечение безопасности терапии при лечении инфаркта мозга зависят от типа лечебного учреждения и возраста пациентов. Наибольшая приверженность к существующим рекомендациям отмечена в клинической больнице.
3. На амбулаторно-поликлиническом этапе лечения у пациентов с перенесенным инфарктом мозга отмечена недостаточная приверженность к рекомендованной фармакотерапии, и ее снижение с течением времени при вторичной профилактике.
4. По показателю «затраты/эффективность» для критериев эффективности «неврологический регресс по Шкале NIHSS ≥ 4 в течение первых 24 часов лечения», «степень функциональных ограничений по МШР 0-1 балла через 3 месяца лечения» и «снижение суммарного уровня инвалидизации и смертности за 3 месяца» проведение ТЛТ является экономически целесообразным.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе исследования результатов достигалась за счет формирования однородности выборки участников, применения адекватных параметрических и непараметрических методов биостатистики, анализа результатов, обоснования и согласованности проведенных ранее исследований с полученными данными

По результатам исследования опубликовано 23 работ, из них 9 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы диссертационного исследования были представлены на 3-м Всероссийском научно-практическом семинаре для молодых ученых «Достижения молекулярной медицины как основа разработки инновационных ЛС» (Волгоград, 2011), на XIV международном конгрессе МОООФИ «Справедливость, Качество, Экономичность: от общегосударственных решений до решений на уровне больницы» (Москва, 2011), на XIX Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2012), на IV съезде фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» (Казань, 2012), на 4-м Всероссийском научно-практическом семинаре для молодых ученых «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых ЛС» (Волгоград, 2012), на XX Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2013), на Первой Летней Балтийской школе по клинической фармакологии с международным участием (Калининград, 2013), на XXI Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2014), на IX Национальном Конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» (Уфа, 2015).

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 239 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, научно-практических рекомендаций, списка литературы, включающего 303 источников (95 - отечественных и 208 - зарубежных). Работа иллюстрирована 34 таблицами, 33 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ОПТИМИЗАЦИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ ИНФАРКТА МОЗГА, КАК ОДНА ИЗ ВАЖНЕЙШИХ ПРОБЛЕМ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

1.1. Патогенетические аспекты развития инфаркта мозга

Инфаркт мозга представляет собой гетерогенный клинический синдром [Heuschmann P.U. et al., 2011; Silva G.S., 2011], характеризующийся уменьшением кровотока в определенной зоне мозга и формированием зоны некроза, образующейся в результате грубых и стойких нарушений метаболизма нейронов и глии [Валикова Т.А., 2003; Виберс Д.О., 2005; Ворлоу Ч.П., 2010; Борисова Е.А. и соавт., 2011; Щеглов В.И. и соавт., 2012].

Основой для выделения патогенетических вариантов инфаркта мозга является клиническая классификация TOAST, предусматривающая следующие механизмы возникновения внезапной очаговой ишемии [Adams H.P. et al, 1993]: атеротромботический (вследствие атеросклероза артерий крупного калибра, приводящий к атеротромбозу или артерио-артериальной эмболии); кардиоэмболический (на фоне ФП, клапанного порока сердца, дефекта межжелудочковой перегородки); лакунарный (вследствие закупорки мелких артерий, прежде всего за счет гиалиноза при артериальной гипертензии (АГ)). Выделяют также более редкие (гемодинамический, реологический, связанный с васкулопатиями и др.) и недифференцированные формы (криптогенные) [Shah S., 2002; Maas M.B., Safdieh J.E., 2009; Silva G.S., 2011; Гусев Е.И. и соавт. 2010; Исайкин А.И., 2010; Пизова Н.В., 2012; Щеглов В.И. и соавт., 2012; Комарова И.Б., Зыков В.П., 2013].

Единого этиологического фактора для развития инфаркта мозга в настоящее время не существует. Выделяют местные факторы - морфологические изменения в сосудах головного мозга: атеросклеротические бляшки, липогиалиноз, амилоидная ангиопатия, аномалии строения сосудов, фибромускулярная дисплазия и т.д.; системные факторы – нарушение центральной и мозговой гемодинамики, а также

реологических свойств крови [Скороход А.А., Борисов А.В., 2006; Sierra C., et al., 2011].

Выделяют факторы риска, ассоциированные с повышенной частотой развития инфаркта мозга [Гусев Е.И. и соавт., 2010]. Их можно разделить на некорректируемые – возраст (старше 65 лет), пол (выше у мужчин в возрасте 30–69 лет), наследственная предрасположенность по сердечно-сосудистым заболеваниям, и корректируемые – являющиеся потенциальной мишенью для профилактической терапии (АГ, ИБС, ФП, бессимптомное поражение сонных артерий, сахарный диабет (СД), гиперлипидемия, ревматизм) [Soler E.P., Ruiz V.C., 2010; Bushnell C., et al., 2014; Kernan W.N., et al., 2014; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Исайкин А.И., 2010].

К факторам, взаимосвязанным с образом жизни относят: курение, употребление больших доз алкоголя, избыточную массу тела, низкую физическую активность, нерациональное питание, длительное или острое психоэмоциональное напряжение [Zhang Y., et al., 2011; Larsson S.C., et al., 2014; Kernan W.N., et al., 2014; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Hong K.S., et al., 2013]. Было отмечено, что частота развития повторного инсульта в группе курящих в 2 раза выше, чем в группе некурящих пациентов, а большие дозы алкоголя вызывают гиперкоагуляцию, ФП и алкогольиндуцированную АГ, в то время как умеренная физическая активность снижает риск инсульта на 20% [Щеглов В.И. и соавт., 2012; Susman E., 2014].

При сочетании факторов риска вероятность развития инфаркта мозга увеличивается: так, у больного с умеренной АГ и курящего, риск инфаркта мозга выше, чем у пациента с АГ, но при отсутствии других этиологических факторов [Скороход А.А., Борисов А.В., 2006; Kernan W.N., et al., 2014].

Атеросклероз сосудов головного мозга является наиболее значимым этиологическим фактором инфаркта мозга, что подтверждено рядом исследователей [Grau A.J., et al., 2001; Donnan G.A., et al., 2008; Soler E.P., Ruiz V.C., 2010; Yamamoto F.I., 2012; Marrone L.C.P., et al., 2013; Chen Y., et al., 2014]. Атеросклероз представляет собой хроническое воспалительное заболевание с участием иммунокомпетентных клеток различных типов, присутствующих в очагах поражения. На сегодняшний день рассматриваются две основные гипотезы,

объясняющие патогенез атеросклероза: гипотеза «ответ на повреждение» и липидно-инфильтрационная гипотеза, которые тесно связаны между собой и не исключают друг друга [Thiagarajan P., 2001; Sierra C., et al., 2011; Apostolakis S., Spandidos D., 2013; Frostegard J., 2013; Аронов Д.М., Лупанов В.П., 2011].

Риск развития инфаркта мозга напрямую связан с артериальным давлением (АД): высокое АД у больных АГ в 9,8 раз чаще приводит к острым нарушениям мозгового кровообращения по сравнению с пациентами с нормальным уровнем АД [Скороход А.А., Борисов А.В., 2006; Kernan W.N., et al., 2014]. Риск инсульта удваивается при повышении диастолического артериального давления на каждые 10 мм. рт. ст. [Prospective Studies Collaboration, 2002; Franco V., et al., 2004; Grossman E., 2011; Canbakan B., 2013; Cifcova R., 2014]. Внезапный, значимый подъем АД провоцирует срыв ауторегуляции кровообращения в мозге, «мобилизации» тромбов, приводящей к артерио-артериальной эмболии [Adams H.P., et al., 2007; Tikhonoff V., et al., 2009; Скороход А.А., Борисов А.В., 2006; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Суслина З.А. и соавт., 2011].

Повышенное АД является наиболее частой причиной гипертрофии левого желудочка, которая по данным проведенных исследований в 2,5 раза увеличивает риск развития инсульта [Cuadrado-Godia E., et al., 2010]. У 30% больных, перенесших инфаркт мозга наблюдаются различная сердечная патология [Цукурова Л.А., Бурса Ю.А., 2012]. На фоне заболеваний сердца выделяют два основных механизма развития инфаркта мозга [Скороход А.А., Борисов А.В., 2006;]:

1. Тромбоэмболия сосудов головного мозга за счет формирования эмболических фрагментов на клапанах сердца, образования внутрисердечного тромба либо заброса тромбов из венозной системы в артериальную.

2. Нарушение сократительной способности миокарда, приводящее к нарушению мозговой гемодинамики.

ФП, связанная с поражениями миокарда при АГ и ИБС, является самой частой причиной кардиоэмболического инсульта [Font M.A., et al., 2011]. Риск развития «немного» инфаркта головного мозга у пациентов с ФП превышает в 2 раза

по сравнению с больным без ФП [Camm A.J., et al., 2010; Jurasic M.J., et al., 2012]. К другим заболеваниям, вызывающим данное состояние относят инфаркт миокарда, ревматическое поражение клапанного аппарата сердца, дилатационную кардиомиопатию, застойную сердечную недостаточность, инфекционный эндокардит [Arboix A., Alió J., 2010; Spengos K., Vemmos K.N., 2010; Freeman W.D., Aguilar M.I., 2011; Goldstein L.B., Hussein N.El., 2011; Arboix A., Alió J., 2012].

Изменения реологических свойств крови, приводящие к окклюзии микроциркуляторного русла (например, повышенный уровень фибриногена), являются самостоятельными системными факторами развития инфаркта мозга [Shenhar-Tsarfaty S., et al., 2008; Zoppo G.J., et al., 2009; Swarowska M., et al., 2014]. Среди гематологических заболеваний следует отметить: антифосфолипидный синдром, полицитемию, тромбоцитемию, тромбоцитопеническую пурпуру, серповидно-клеточную анемию и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [Скорород А.А., Борисов А.В., 2006; Caplan L.R., et al., 2008; Mahawish K., et al., 2009; Panichpisal K., et al., 2012; Hashmi I., et al., 2012].

В патогенезе ишемического инсульта участвуют многообразные факторы, способствующие как возникновению ишемии, так и появлению вторичных постишемических расстройств. Вне зависимости от механизма развития инсульта ведущую роль в поражении тканей мозга играют нарушения процессов энергосинтеза [Rink C., Khanna S., 2011; Исайкин А.И., 2010; Щеглов В.И. и соавт., 2012].

В норме мозговой кровоток составляет примерно 50-60 мл на 100 г вещества мозга в минуту [Heros R., 1994; Shah S., 2002]. Умеренное снижение кровотока ниже 55 мл на 100 г вещества в минуту характеризуется селективной экспрессией генов и торможением синтеза белка в нейронах с формированием «маргинальной зоны ишемии» [Валикова Т.А., Алифирова В.М., 2003], которая может существовать неопределённо долгое время, не переходя в ядро инфаркта. Это связано с тем, что при умеренном снижении мозгового кровотока отмечают

увеличение степени экстракции кислорода из артериальной крови, в связи с чем может сохраняться обычный уровень потребления кислорода в веществе мозга, несмотря на имеющееся снижение мозговой перфузии, выявляемое методами нейровизуализации [Гусев Е.И. и соавт., 2010; Щеглов В.И. и соавт., 2012].

Дальнейшее снижение кровотока (менее 35 мл/100г/мин.) приводит к подавлению метаболизма в митохондриях и активизации малоэффективного анаэробного пути расщепления глюкозы с накоплением лактата и образованием всего 2 молекул АТФ, что приводит к снижению рН, развитию лактат-ацидоза и энергетического дефицита, который способствует в дальнейшем активации так называемого глутамат-кальциевого каскада [Виберс Д.О. и соавт., 2005; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Rink C., Khanna S., 2011]. Эта зона динамических метаболических изменений, область «ишемической полутени» - пенумбра, где происходят только функциональные изменения, а морфологические не наступают [Ramos-Cabrer P., et al., 2011]. Важный момент - время существования пенумбры, так как с течением времени обратимые изменения переходят в необратимые, то есть соответствующие участки пенумбры переходят в ядро инфаркта [Maas M.B., Safdieh J.E., 2009; Broughton B.R.S., et al., 2009; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Щеглов В.И. и соавт., 2012]. Длительность существования пенумбры 3-6 часов после появления первых клинических симптомов ишемии мозга. Это временные границы "терапевтического окна" - периода, на протяжении которого лечебные мероприятия наиболее перспективны и могут ограничить объём инфаркта [Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2012; Jauch E.C., et al., 2013]. Окончательное формирование инфаркта завершается через 48 - 56 часов [Shah S., 2002; Валикова Т.А., Алифирова В.М., 2003].

При снижении мозгового кровотока до 20 мл на 100 г/мин развивается глутаматная эксайтотоксичность и увеличивается содержание внутриклеточного кальция с активацией протеаз лизосом и отёком, что запускает механизмы структурного повреждения мембран и других внутриклеточных образований [Гусев Е.И. и соавт., 2009].

Падение кровотока менее 20 мл/100г/мин. вызывает необратимые нарушения энергетического обмена с развитием некроза ткани головного мозга в

течение первых 6–8 минут от начала острого нарушения кровообращения с формированием так называемой «ядерной» или «сердцевинной» зоны инфаркта. В "ядре" ишемии происходит избыточный синтез и освобождение возбуждающих аминацидергических нейротрансмиттеров – аспартата и глутамата, которые создают условия для гиперпродукции NO и нарушения энергетического метаболизма [Щеглов В.И. и соавт., 2012]. При падении кровотока менее 15 мл/100г/мин. – возникает аноксическая деполяризация, что ведет к быстрым в течение нескольких минут необратимым изменениям в нейронах, так как NO превращается в чрезвычайно агрессивный пероксинитрит-ион ONOO–, который блокирует систему защиты от перекисей – SODI (супероксиддисмутаза), при падении ниже 10 мл/100г/мин. – процесс приобретает характер каскада, завершающийся гибелью (некрозом) клетки [Валикова Т.А., Алифирова В.М., 2003; Скороход А.А., Борисов А.В., 2006; Гусев Е.И. и соавт., 2009].

Анализ временной последовательности развёртывания молекулярных и биохимических механизмов, запускаемых острой фокальной ишемией тканей мозга, позволил определить последовательность этапов «ишемического каскада», приводящих к необратимому повреждению нервной ткани по механизмам быстрой некротической гибели клеток (некроз) и генетически запрограммированной клеточной гибели (апоптоз) [Валикова Т.А., Алифирова В.М., 2003]. В первые 3 часа в зоне ишемии за счет снижения мозгового кровотока подавляется метаболизм в митохондриях и активируется малоэффективный анаэробный путь расщепления глюкозы, вызывая повышение образования лактата и, соответственно, снижение pH, что приводит к внутриклеточному и внеклеточному ацидозу и энергетическому дефициту [Kiewert C., et al., 2010; Sumbria R.K., et al., 2011]; через 3–6 часов от развития ишемии энергетический дефицит инициирует глутамат-кальциевый каскад, характеризующийся как избыточным высвобождением и накоплением возбуждающих аминацидергических нейротрансмиттеров аспартата и глутамата в синаптической щели, вызывающих процесс деполяризации мембран нейронов необратимого характера («эксайтотоксичность») [Shah S., 2002; Arundine M., Tymianski M., 2004; Martin H.G.S., Wang Y.T., 2010], так и чрезмерным

внутриклеточным накоплением ионов кальция и нарастанием лактат-ацидоза, выраженность которых уменьшается к концу первых суток [Woodruff T.M., et al., 2011; Щеглов В.И. и соавт., 2012]. Отдаленные последствия ишемии начинают проявляться на 2-3-м часу, становятся максимальными через 12-36 часов: нарастающая ишемия приводит к повышению синтеза оксида азота, развитию оксидантного стресса, который опосредует повреждение клеточных структур, в том числе липидов, мембран, белков и ДНК [Suh S.W., et al., 2008; Choi K., et al., 2009; Allen C.L., et al., 2009; Rink C., Khanna S., 2011], и индуцирует образование воспалительных медиаторов, запускающих реакции местного воспаления, что далее способствует появлению микроваскулярных нарушений, повреждению гематоэнцефалического барьера и развитию некроза нейронов и отека мозга, а на 2-3-и сутки апоптоза, для реализации которого существуют определённые клеточные механизмы, включающие несколько уровней внутриклеточной регуляции (в настоящее время их активно изучают) [Shah S., 2002; Zheng Z, Yenari M.A., 2004; Allen C.L., Bayraktutan U., 2009; Broughton B.R.S. et al., 2009; Woodruff T.M., et al., 2011]. Данные изменения сохраняются длительно (в течение нескольких месяцев), способствуя в постинсультном периоде прогрессированию процессов атерогенеза и диффузного повреждения ткани головного мозга (энцефалопатии) [Majno G., Joris I., 1995; Allen C.L., Bayraktutan U., 2009; Broughton B.R.S. et al., 2009; Maas M.B., Safdieh J.E., 2009; Скороход А.А., Борисов А.В., 2006; Исайкин А.И., 2010].

Подводя итоги можно сказать, что степень снижения мозгового кровотока и его длительность в сочетании с факторами, влияющими на чувствительность мозга к гипоксическому повреждению, определяют степень обратимости тканевых изменений на каждом этапе патологического процесса [Гусев В.И. и соавт., 2010].

Таким образом, полное понимание патогенетических механизмов развития инфаркта мозга имеет основополагающее значение для практики неврологии, так как концепция лечения инфаркта мозга включает целостную систему представлений о сущности патофизиологических и патохимических процессов, развивающихся в результате ишемии мозга, и комплекс практических действий,

направленных в соответствии с этими представлениями на уменьшение тяжести ишемического инсульта и улучшение его исхода.

1.2. Современные представления о терапии инфаркта мозга

Современная терапия больных с инфарктом мозга направлена на ограничение степени повреждения головного мозга с восстановлением нарушенных неврологических функций, профилактику осложнений и борьбу с ними, проведение реабилитационных мероприятий, а также вторичную профилактику повторных нарушений мозгового кровообращения [Гусев Е.И. и соавт., 2009; Goldstein L.B., 2014].

В основе современного подхода к медикаментозной терапии инфаркта мозга лежат национальное руководство по неврологии [Гусев Е.И. и соавт., 2009], федеральное руководство по использованию ЛС [Чучалин А.Г., 2009], разработанные в 2012 г. и внедренные в клиническую практику Российские клинические рекомендации по проведению ТЛТ при ишемическом инсульте [Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2012], а также рекомендации Европейской Организации Инсульта [ESO, 2008], руководство Американских Ассоциации Сердца и Ассоциации Инсульта по лечению ишемического инсульта в остром периоде, обновленное в 2013 г. [Jauch E.C. et al., 2013], руководство по вторичной профилактике ишемического инсульта, обновленное в 2014 г. [Kernan W.N. et al., 2014] и рекомендации по приему пероральных антитромботических ЛС для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП [Furie K.L. et al., 2012].

Лечение инфаркта мозга наиболее эффективно в условиях специализированного сосудистого отделения с координированным мультидисциплинарным подходом к лечению больного с возможностью круглосуточного выполнения КТ/МРТ и начатое в период «терапевтического окна» (первые 3-6 ч. после появления первых признаков инфаркта мозга) [ESO, 2008; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Jauch E.C. et al., 2013; Goldstein L.B., 2014].

Основными направлениями медикаментозного лечения инфаркта мозга являются базисная и специфическая терапия [Чучалин А.Г. и соавт. 2009; Парфенов В.А., 2010; Шмырев В.И., 2012]. Согласно современным рекомендациям

по лечению инфаркта мозга [Гусев Е.И. и соавт., 2009; Чучалин А.Г. и соавт. 2009; ESO, 2008; Jauch E.C. et al., 2013], задачами базисной терапии являются: нормализация жизненно важных функций – дыхания и кровообращения, стабилизация повышенного АД, купирование рвоты и судорожного синдрома, поддержание гомеостаза, коррекция отёка мозга и повышенного внутричерепного давления, адекватная нутритивная поддержка, профилактика и борьба с осложнениями [Гусев Е.И. и соавт., 2009; Чучалин А.Г., 2009; Leys D. et al., 2007; Adams H.P. et al., 2007; Jauch E.C. et al., 2013]. К сожалению, многие аспекты базисной терапии не были адекватно исследованы в рандомизированных клинических исследованиях [ESO, 2008].

Нормализация дыхательной функции с адекватной оксигенацией крови в острейшем периоде является важной частью защиты ткани мозга, подвергшейся ишемии. Однако, не доказана эффективность применения подачи кислорода с низкой скоростью в качестве рутинной терапии [Ronning O.M. et al., 1999]. Улучшить оксигенацию обычно удастся при помощи подачи кислорода (2–4 литра) через назальный катетер [ESO, 2008]. У пациентов с тяжелыми дыхательными расстройствами необходимо проведение искусственной вентиляции легких [Jauch E.C. et al., 2013].

ФП ассоциируется в среднем с 5-кратным увеличением риска инсульта [Fuster V. et al., 2011], частыми осложнениями которого также являются сердечная недостаточность, инфаркты миокарда и внезапная смерть [Lubitz S.A. et al., 2010; Jauch E.C. et al., 2013]. Необходимо стремиться к поддержанию оптимального сердечного выброса с высокими цифрами АД и нормальной частотой сердечных сокращений. Использование инотропной поддержки не является рутинной практикой, но инфузионная терапия физиологическим раствором обычно используется для коррекции гиповолемии (класс I, уровень C) [Jauch E.C. et al., 2013; Johnson A., Ahrens T., 2015]. Иногда может потребоваться восстановление нормального сердечного ритма с помощью медикаментов, кардиоверсии или водителей ритма [ESO, 2008].

Несмотря на ограниченную доказательность клинических исследований, внутривенная инфузионная терапия обычно является частью базисной терапии острого инфаркта мозга, особенно у больных с риском обезвоживания [Bahouth M. et al., 2014]. Внутривенное применение физиологического раствора в течение первых 24 часов после инфаркта мозга (Класс IV, GCP) [ESO, 2008] и отказ от использования растворов декстрозы в раннем периоде является общепринятой практикой [Gray C.S., et al., 2007].

У больных с инсультом без СД в анамнезе отмечается повышение уровня гликемии в 40-60% случаев [Kiers L. et al., 1992; van Kooten F. et al., 1993; Jauch E.C. et al., 2013]. В крупном рандомизированном исследовании GIST-UK, где проводился сравнительный анализ коррекции гликемии при помощи глюкозо-калиево-инсулиновой смеси и физиологического раствора, не было выявлено достоверных различий по летальности или функциональному исходу в исследованных группах больных с умеренной гипергликемией [Gray C.S. et al., 2007; Jauch E.C. et al., 2013]. В настоящее время, рутинное использование инфузий инсулина у больных с умеренной гипергликемией не рекомендовано, а целесообразным является достижение уровня гликемии в диапазоне 140-180 мг/дл (класс IIa, уровень C) [ESO, 2008; Jauch E.C. et al., 2013] с назначением инсулинов короткого действия [Гусев Е.И. и соавт., 2009; Jauch E.C. et al., 2013].

Повышение температуры тела возможно при помощи центральных механизмов или в результате сопутствующей инфекции, и связано с неблагоприятным клиническим исходом [Hajat C. et al., 2000; Prasad K., Krishnan R.R., 2010]. Использование парацетамола при повышении температуры ($>37.5^{\circ}\text{C}$) является обычной практикой у больных с инсультом (Класс I, уровень C), однако также необходим поиск инфекционного процесса (Класс IV, GCP) [ESO, 2008]. Несмотря на значимое влияние гипертермии на течение и исход инсульта, профилактическое назначение антибактериальных препаратов не рекомендовано в связи с риском формирования бактериальной резистентности [ESO, 2008; Гусев Е.И. и др., 2009].

При появлении и/или нарастании признаков нарушения сознания вследствие развития первичного или вторичного поражения ствола головного мозга показано введение осмотических препаратов (маннитол, глицерол) [Гусев Е.И. и соавт., 2009]. Применение фуросемида для лечения отека мозга не показано из-за возможного резкого снижения АД и усугубления ишемии головного мозга, а также из-за развития гемоконцентрации [Bardutzky J., Schwab S., 2007; Шамалов Н.А. и др., 2010]. Широкое его использование, в частности при лечении больных ишемическим инсультом в остром периоде, является тактически не верным, так как ведет к резкому повышению уровня гематокрита и углублению имеющейся неврологической симптоматики [Bardutzky J., Schwab S., 2007]. Также не рекомендуется применять у пациентов с отеком головного мозга ГКС, ввиду отсутствия доказательной эффективности данных препаратов и повышенного риска инфекционных осложнений на фоне их приема (класс III, уровень A) [Adams H.P., et al., 2007; Jauch E.C., et al., 2013]

Специфическая терапия острого инфаркта мозга включает два основных направления: терапевтическую реперфузию (ТЛТ, антиагрегантная, антикоагулянтная терапия) и нейропротекцию, а также вторичную профилактику [Гусев Е.И. и соавт., 2009; Чучалин А.Г. и соавт., 2009].

Терапевтическая реперфузия с помощью rtPA направлена на восстановление кровотока в пораженном сосуде, что позволяет предотвратить развитие необратимого повреждения вещества головного мозга либо уменьшить его объем, т.е. минимизировать степень выраженности остаточного неврологического дефицита, и наиболее эффективна в первые минуты и часы с момента сосудистой катастрофы, что значительно улучшает исход заболевания (Класс I, уровень A) [Гусев Е.И. и соавт., 2009; Захидов А.Я. и соавт., 2009; Шамалов Н.А. и соавт., 2014; Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Jauch E.C. et al., 2013]. Проведение внутривенной ТЛТ с помощью rtPA (0,9 мг/кг массы тела, максимальная доза 90 мг) показано пациентам с верифицированным ишемическим инсультом в случае, если время от появления первых симптомов заболевания до момента начала лечения не превышает 4,5 ч. (класс I, уровень A) [Гусев Е.И. и соавт., 2009; ESO,

2008; Jauch E.C. et al., 2013]. В качестве дополнительного метода лечения острой окклюзии СМА в течении 6-ти часового терапевтического окна рекомендуется внутриаартериальное лечение (класс II, уровень B) [Гусев Е.И. и соавт., 2009; ESO, 2008; Jauch E.C. et al., 2013]. При отсроченном применении ТДТ (спустя 6 ч. с момента развития заболевания) возрастает риск реперфузионного повреждения и геморрагической трансформации ишемического очага [Гусев Е.И. и соавт., 2009; Jauch E.C. et al., 2013]. Безопасность и эффективность системного тромболизиса при ишемическом инсульте с помощью rt-PA (алтеплаза) были доказаны в ряде крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований NINDS [NINDS rt-PA Stroke Study Group, 1995], ECASS I, II, III [Hacke W., et al., 1995, 1998, 2008], ATLANTIS [Clark W. et al., 1999], а также регистров SITS-MOST [Wahlgren N. et al., 2007] и SITS-ISTR [Wahlgren N. et al., 2008]. ТЛТ представляется экономически эффективным методом, особенно в долгосрочной перспективе по сравнению с консервативным лечением. Показано, что проведение тромболизиса больным инсультом в острой фазе болезни в условиях отделений интенсивной терапии уменьшает летальность на 17%, а развитие инвалидности на 25% [Hacke W. et al., 2008], что приводит к улучшению качества жизни пациента и уменьшению затрат [Mar J., 2005; Ehlers L. et al., 2007; Pan Y., 2014], том числе прямых расходов за счет сокращения времени госпитализации и продолжительности реабилитации [Araújo D.V. et al., 2010].

Антикоагулянты (гепарин, варфарин, дабигатран) и антиагреганты (АСК, клопидогрель, дипиридамол) должны быть назначены не ранее 24 часов от начала проведения ТЛТ, поскольку, в противном случае, значительно возрастает риск кровоизлияний [Martins S.C.O. et al., 2012; Jauch E.C., et al., 2013]. Больные, получавшие АСК до тромболизиса, имеют более высокий риск развития геморрагических осложнений, однако прием антиагрегантов до инсульта не является противопоказанием для выполнения фибринолиза [Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2012].

Если провести ТЛТ после нейровизуализирующего исследования невозможно, пациентам с инфарктом мозга как можно раньше (в течение 24-48 часов) назначают

антиагреганты - АСК в дозе 100 мг/сут. (класс I, уровень A) [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Jauch E.C. et al., 2013]. Раннее назначение антиагрегантов уменьшает частоту возникновения повторных инсультов на 30% и 14-дневную летальность - на 11 % [Гусев Е.И. и соавт., 2009]. В настоящее время исследований дипиридамола в остром периоде ишемического инсульта не проводилось [ESO, 2008], а целесообразность назначения клопидогреля для лечения острого инфаркта мозга не доказана (класс IIb, уровень C) и необходимо дальнейшее изучение его эффективности [Jauch E.C. et al., 2013]. Однако данные ЛС эффективны с позиции доказательной медицины для вторичной профилактики инфаркта мозга и их прием является обязательным на амбулаторно-поликлиническом этапе (Класс I, уровень A) [Adams R.J. et al., 2008; ESO, 2008; Furie K.L. et al., 2011; Kernan W.N. et al., 2014; Гусев Е.И. и соавт., 2009]. Так, дипиридамол, эффективность которого в дозе 75-225 мг/сут в снижении риска повторных инсультов близка к АСК [Diener H.C. et al., 1996], может быть назначен с целью вторичной профилактики у больных с непереносимостью АСК (класс II) [Гусев Е.И. и соавт., 2009]. Комбинация АСК (50 мг) и дипиридамола замедленного высвобождения (150 мг) эффективнее, чем приём только АСК, предотвращает повторное нарушение мозгового кровообращения [Chairangsarit P. et al., 2005; Halkes P. et al., 2006] и также рекомендована к назначению (класс I, уровень A) [ESO, 2008; Kernan W.N. et al., 2014]. Для профилактики сосудистых нарушений у больных при непереносимости АСК и дипиридамола можно назначать как первый препарат выбора клопидогрел в дозе 75 мг/сут (класс IIa, уровень B), а также пациентам высокого риска (при ИБС и/или атеротромботическом поражении периферических артерий, СД) (класс IIa, уровень B) [Чучалин А.Г. и соавт., 2009; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Kernan W.N. et al., 2014]. Комбинация АСК+клопидогрел увеличивает число геморрагических осложнений [The ACTIVE , 2009; Furie K.L. et al. 2012; Kernan W.N. et al., 2014], поэтому не рекомендуется для рутинной долгосрочной вторичной профилактики у пациентов с инфарктом мозга (класс III, уровень A) [ESO, 2008; Kernan W.N. et al., 2014], так как не приводит к снижению риска инфаркта миокарда, инсульта, или смерти от

сердечно-сосудистых причин по сравнению с АСК [Ridker P.M. et al., 2005]. Кроме того, окончательно не доказал своей эффективности пентоксифиллин (препарат с мягким антиагрегантным и вазоактивным действием), назначения которого встречаются в реальной клинической практике у пациентов с инфарктом мозга [Гусев Е. И. и соавт., 2009; Adams H.P. et al., 2007; Jauch E.C. et al., 2013].

Согласно современным рекомендациям пациентам с острым ишемическим инсультом не рекомендуется раннее назначение нефракционированного, низкомолекулярного гепарина и гепариноидов (Класс I, уровень A) [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Jauch E.C. et al., 2013]. Эффективность подкожного введения нефракционированного, низкомолекулярного гепарина и гепариноидов была не доказана при назначении в первые 24-48 часов, а также в пределах 2-х недель от развития инсульта. Улучшению исхода заболевания и снижению частоты повторных инсультов было противопоставлено увеличение частоты геморрагических осложнений [International-Stroke-Trial-Collaborative-Group, 1997; Sandercock P. et al., 1997; Berge E. et al., 2000; Chamorro A., 2006; Wong K.S., 2007]. Однако данная группа ЛС может быть использована для профилактики тромбоза глубоких вен голени и тромбоэмболии лёгочной артерии [Kamphuisen P.W., et al., 2005; Diener HC, et al., 2006; Sherman DG, et al., 2007]. Предпочтение следует отдавать низко молекулярным гепаринам в связи с их лучшей биодоступностью, меньшей кратностью введения, предсказуемостью эффектов и отсутствием необходимости в жёстком лабораторном контроле у подавляющего большинства больных [Гусев Е.И. и др., 2009].

Особенностью терапии инфаркта мозга на фоне ФП является использование непрямых антикоагулянтов (Класс I, уровень A) [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Jauch E.C. et al., 2013] для профилактики повторных тромбоэмболических осложнений [Hart R.G. et al., 1999; Furie K.L. et al., 2012; Kernan W.N. et al., 2014; , ESO, 2008; Adams R.J. et. al., 2008; Camm A.J. et. al., 2010; Wann L.S. et. al., 2011; Furie K.L. et. al., 2011; Чучалин А.Г. и соавт; 2009; Оганов Р.Г. и соавт., 2010; Суслина З.А и соавт., 2010; Марцевич С.Ю. и соавт., 2011]. По

данным литературы, у больных с ФП, перенёвших инфаркт мозга, использование АСК снижает относительный риск развития инсульта на 19%, а применение варфарина — на 68% [Парфёнов В.А., 2010; Сулимов В.А. и соавт., 2012]. Кроме того, по данным мета-анализа, назначение непрямых антикоагулянтов в эффективных дозах при ФП существенно снижает общую смертность больных на 26%, не увеличивая при этом существенно риска внутримозговых кровоизлияний [Hart R.G. et al., 2007]. Вопрос о сроках назначения варфарина у больных, перенесших инфаркт мозга, продолжает изучаться. Целесообразно назначать варфарин в первые дни после инфаркта мозга, однако при неконтролируемой АГ и больших размерах инфаркта (с вероятной его геморрагической трансформацией) начало лечения препаратом может быть более поздним [Kernan W.N. et al., 2014; Суслина З.А. и соавт., 2010]. Вторичная профилактика после перенесенного инфаркта мозга, связанного с ФП, на амбулаторном этапе также предусматривает терапию ОАК (Класс I, уровень A) [Adams R.J. et al., 2008; ESO, 2008; Camm A.J. et al., 2010; Furie K.L. et al., 2011; Furie K.L. et al., 2012; Kernan W.N. et al., 2014; Гусев Е.И. и соавт., 2009]. 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 A), дабигатран (класс I; уровень доказательности B) и ривароксабан (класс IIa; уровень доказанности B) [Марцевич С.Ю. и соавт., 2011; Granger Ch.B. et al., 2011; Connolly S.J. et al., 2011; Patel M.R., 2011; Furie K.L., 2012; Kernan W.N. et al., 2013], 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).

Мониторинг и коррекция АД – противоречивая область в ведении пациентов с инсультом [ESO, 2008; Jauch E.C., et al., 2013]. У больных с пониженным или повышенным уровнем АД в первые 24 часа чаще возникает неврологическое ухудшение и неблагоприятный исход [Castillo J. et al., 2004]. Клинические исследования по активному повышению пониженного АД у пациентов с острым инсультом не дали положительных результатов [ESO, 2008]. Не рекомендуется

рутинное снижение АД в острейшем периоде инсульта (Класс IV, GCP) и следует избегать быстрого резкого снижения АД (Класс II, уровень C) [ESO, 2008; Jauch EC., et al., 2013], поэтому использование нифедипина не рекомендуется [Grossman E. et al., 1996]. Данные представленные в современных рекомендациях не являются окончательными [Jauch EC., et al., 2013]. По данным проведенных клинических исследований оптимальное систолическое АД находится в пределах от 121 до 200 мм рт.ст. и диастолическое АД - от 81 до 110 мм рт.ст. [Leonardi-Bee J. et al., 2002; Castillo J. et al., 2004; Vemmos K.N. et al., 2004; Okumura K. et al., 2005]. Исключение составляют случаи проведения ТЛТ, где уровень систолического АД не должен превышать 185 мм.рт.ст., диастолического 110 мм.рт.ст. (класс I, уровень B) [Jauch EC., et al., 2013]. У больных с повышенным АД, которым не проводится ТЛТ целесообразно снижение АД на 15% в течение первых 24 часов после развития инсульта (класс I, уровень C) [Jauch EC., et al., 2013]. В Северной Америке с гипотензивной целью наиболее часто назначаются лабеталол и урапидил, иногда рекомендуется использование нитропруссид натрия [ESO, 2008; Jauch EC., et al., 2013]. При стабилизации неврологического статуса возможно постепенное и осторожное снижение АД до значений, превышающих обычные для больного значения на 15-20% [Гусев Е.И. и соавт., 2009].

Предпочтение следует отдавать пролонгированным формам гипотензивных препаратов [ESO, 2008; Kernan W.N., 2014]. К настоящему времени изучено влияние на заболеваемость и смертность после инсульта некоторых антигипертензивных препаратов: периндоприла в сочетании с индапамидом [PROGRESS, 2001], эпросартана [Schrander J. et al., 2005]; нитрендипина [Hanley D.F., Hacke W., 2004; Schrander J. et al., 2005]. Данные исследований PATS, HOPE, PROGRESS, MOSES и ACCESS показали необходимость коррекции повышенного АД всем больным после инсульта [The HOPE, 2000; PROGRESS, 2001; Schrader J. et al., 2003; Hanley D.F., Hacke W., 2004; Schrander J. et al., 2005], а в мета-анализе 7 крупных исследований (15 527 человек с перенесенным мозговым инсультом или ТИА) было показано, что антигипертензивная терапия снижает риск повторного острого нарушения мозгового кровообращения на 24% [Rashid P. et al., 2003].

Доказано, что на сегодняшний день наиболее эффективно из всех гипотензивных препаратов предупреждают повторные нарушения мозгового кровообращения ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприл и рамиприл [по данным исследований PROGRESS, 2001; HOPE, 2000], а также лизиноприл, эффективно снижающий артериальное давление в остром периоде инфаркта мозга [Eveson D.J., et al., 2007]. В исследовании PATS (1995 г.) было выявлено снижение частоты повторных инсультов на фоне приема индапамида, в исследовании PROGRESS (2001 г.) комбинация индапамида и периндоприла эффективно предупреждала вторичные сосудистые исходы.

В систематических обзорах не было получено данных о влиянии других групп антигипертензивных препаратов, снижающих АД, на клинические исходы после перенесенного инфаркта мозга [ESO, 2008]. Кроме того, мета-анализ результатов 4-х рандомизированных клинических исследований, в которых изучали эффективность бета-адреноблокатора (β -АБ) атенолола при АГ у пациентов, перенёсших инсульт, независимо от уровня АД, выявил недостоверное уменьшение частоты повторных нарушений мозгового кровообращения на 19%, то есть отмечена лишь тенденция к более редкому развитию повторного инсульта на фоне снижения АД β -АБ [Eriksson S. et al., 1995; Гусев Е.И. и соавт., 2009].

Статины рекомендуются больным, перенесшим некардиоэмболический инсульт, а также больным с кардиоэмболическим инсультом при наличии показаний, например, ИБС, СД (Класс I, уровень А) [ESO, 2008; Adams R.J. et al., 2008; Furie K.L. et al., 2011; Kernan W.N. et al., 2014; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Чучалин А.Г. и соавт., 2009; Марцевич С.Ю. и соавт., 2011]. Отмена принимаемых статинов в остром периоде инсульта может увеличивать риск смерти или инвалидизации [Blanco M., 2007]. По результатам исследования SPARCL выявлено, что назначение аторвастатина у больных, перенесших некардиоэмболический инсульт, снижает частоту развития повторного инсульта и основных сердечно-сосудистых заболеваний [Amarenco P. et al., 2006]. Прием симвастатина так же достоверно снижает частоту сосудистых событий у больных с инсультом в анамнезе, а также уменьшает частоту заболеваемости инсультом у больных с

другими типами сосудистых поражений [Heart Protection Study Collaborative Group, 2002]

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 часов [Flicker L. et al., 2001; De Deyn P.P. et al., 1997]. До настоящего времени существующие нейропротективные препараты не проявили достоверный, убедительный, клинически значимый эффект в организованных должным образом крупных клинических исследованиях [Clark W.M. et al., 2001; Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Saver J.L., 2008; Bolland K. et al., 2009; Latchaw R. E. et al., 2009; Davalos A. et al., 2012; Jauch E.C. et al., 2013; Ратманова А., 2008; Зиганшина Л.Е. и др., 2013]. Так, стимулятор регенерации тканей и антигипоксанта актовегин не подтвердил с позиций доказательной медицины свою эффективность при лечении больных инфарктом мозга [Гусев Е.И. и др., 2009]. Единственный препарат, для которого проводился мета-анализ и рандомизированные плацебо-контролируемые исследование с ослеплением был цитиколин, однако были получены противоречивые данные о его эффективности по сравнению с плацебо [Clark W.M., et al., 2001; Saver J.L., 2008; Bolland K., et al., 2009; Davalos A., et al., 2012]. Также и использование церебролизина до настоящего времени не подтверждено надежными доказательствами [Зиганшина Л.Е. и др., 2013].

Следовательно, рациональная терапия инфаркта мозга способствует снижению смертности и инвалидизации пациентов. Оптимальные сроки начала терапии от развития нарушения мозгового кровообращения составляют несколько часов, способствуя сохранению жизнеспособных и лишь функционально изменённых тканей [Исайкин А.И., 2010]. Внедрение современных комплексных подходов к терапии инфаркта мозга (сочетание базисной терапии, реперфузии и вторичной профилактики) позволяет достичь значительных успехов в лечении таких больных [Гусев Е.И. и соавт., 2009].

Таким образом, для терапии инфаркта мозга доказана эффективность следующих групп ЛС: тромболитики, антиагреганты, ОАК у больных с ФП, иАПФ, статины, которые назначаются в острый период инфаркта мозга с последующим длительным (при отсутствии противопоказаний - пожизненным) приемом на амбулаторно-поликлиническом этапе с целью вторичной профилактики.

1.3. Фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования лечения инфаркта мозга

Проведение фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований является одним из направлений повышения качества медицинской помощи [Пегова М.А., 2010]. Для получения представления о проводимой фармакотерапии инфаркта мозга и с целью внешнего контроля качества оказываемой помощи широко применяются регистры инсульта, которые отражают особенности лечения в реальной клинической практике [Fan C.W. et al., 2000; Wiedmann S. et al., 2014].

С целью внешнего контроля качества стационарного лечения в остром периоде инсульта в Германии с 1994 года был проведен ряд региональных регистров инсульта. Для стандартизации сбора данных о реальной практике стоимость лечения ишемического инсульта в стационаре лечения инсульта и разработки единых показателей качества лечения был создан регистр Немецкой ассоциации инсульта – ADSR [Heuschmann P.U. et al., 2006]. Согласно данным ADSR- регистра в период с 2003 по 2005 гг. проанализировано 1006 случаев стационарного лечения инфаркта мозга в 13 больницах страны. Было отмечено, что визуализация головного мозга при поступлении (КТ/МРТ) проводилась в 98,8% (93,8-100%) случаев, сосудистая визуализация - в 72,3% (31-100%). Для проведения внутривенной ТЛТ потенциально подходили 81,1% (50-100%) пациентов. При оценке качества стационарного лечения выявлено назначение антиагрегантов в первые 48 ч. у 90,7% (80,3-95,5%) больных, при выписке данную группу ЛС получали – 94,3% (80-98,4%); антикоагулянты при выписке у пациентов с ФП рекомендовались 95,2% (80-100%) больных [Heuschmann P.U. et al., 2006]. На основании полученных данных в 2006 году в Германии впервые были

опубликованы стандартизированные показатели оценки качества при остром инсульте. В 2012 году, были обобщены результаты ADJR-регистра, где представлены данные более чем 260 800 пациентов, перенесших инсульт, из 627 стационаров Германии. Нейровизуализация при поступлении проводилась 99,4% (98,6-99,9%) пациентов, сосудистая визуализация – 93,8% (84,8-96,7%). Показатели качества значительно отличались по различным региональным регистрам, особенно по количеству потенциальных пациентов на проведение внутривенного тромболиза - 59,7% (49,7-63,6%) больных. По данным ADJR регистра ТЛТ проводилась в 13,6% (9,5%- 15,1%) случаев. Не были достигнуты по всей стране целевые показатели по частоте назначения антикоагулянтов при ФП (>80%) - 77,6% (72,4-80,1%). Антиагреганты в течение первых 48 часов получали 93,4% (86,6-96,4%) больных, при выписке – 95,2% (87,4-98%), что в части исследованных стационаров соответствовало целевому показателю >95%. Таким образом, целевые диапазоны, определенные для показателей качества, были достигнуты только на уровне отдельных региональных регистров. Кроме того, назначение антикоагулянтов при ФП было недостаточным по всей стране [Seidel G. et al., 2014].

При анализе качества медицинской помощи по данным регистра инсульта штата Миннесота в США за 2013 г., в который входило 44 больницы, были получены сопоставимые с Немецким регистром (ADJR) результаты: частота назначения антитромботической терапия в течение первых 48 часов в штате Миннесота составила 97,6%, а при выписке - 98,2%. Однако, в США наблюдалась более высокая частота назначения антикоагулянтов у пациентов с ФП - 94,6% [Minnesota Stroke Registry, 2014].

Программа по повышению качества лечения инфаркта мозга на стационарном этапе проводилась в Великобритании (за исключением Шотландии) и Испании (Каталония). В Великобритании в 2010 г. 93% пациентов с инфарктом мозга получали антитромботическую терапию в течение первых 48 часов, в Каталонии в 2007 г. – 77% [Royal Collage of Physicians, 2010; Abilleira S., et al., 2012]. Антиагреганты при выписке из стационара в Каталонии рекомендовались

96,6%, в то время как антикоагулянты при ФП лишь 66,2% больных [Royal Collage of Physicians, 2010; Abilleira S., et al., 2012]. Таким образом, представленные данные о качестве фармакотерапии на стационарном этапе и при выписке по европейским странам в целом были сопоставимы между собой.

По данным шведского регистра инсульта (Riks-Stroke) реканализационная терапия (тромболизис/тромбэктомия) после перенесенного инфаркта мозга проводилась 13,3% мужчин и 10,4% женщин, получавших лечение в шведских больницах в 2012 [Stecksén A, 2012]. На основании данных регистра Riks-Stroke было также выявлено, что увеличение доли больных с малым инсультом способствует росту общих показателей проведения ТЛТ в стационарах. Было проанализировано 1743 случая инфаркта мозга у пациентов (в возрасте 18-80 лет), получавших ТЛТ и зарегистрированных в шведском регистре Riks-Stroke с 2007 по 2010 гг. На уровне стационаров высокая частота проведения ТЛТ была связана с высокой долей больных с малым инсультом, получавших данное лечение. Кроме того, в 2010 г. среди пациентов, получавших ТЛТ, достоверно увеличилась доля больных с малым инсультом до 28,7%, по сравнению с 2007 г. (22,1%, $p=0,021$). Темпы роста существенно не отличались между мужчинами и женщинами, по возрастным группам и типам стационаров (университетские больницы, неклинические больницы). Больницы с высокой долей потенциально возможного тромболизиса у пациентов с малым инсультом имели более высокие частоты ТЛТ ($R = 0,55$; $p < 0,001$) [Stecksén A. et al., 2012].

Также на основании шведского регистра Riks-Stroke была проанализирована с помощью многомерной логистической регрессии связь между частотой реперфузионной терапии и уровнем образования пациентов. В исследование были включены 85 885 пациентов с инфарктом мозга в возрасте от 18 до 80 лет, зарегистрированные в Riks-Stroke с 2003 по 2009 гг. 3649 (4,2%) больных, получали реперфузионное лечение. По результатам исследования пациенты, имеющие высшее образование чаще обращались за медицинской помощью - в 5,5% случаев, в то время как больные со средним или с начальным образованием - в 4,6% и 3,6% случаев соответственно, $p < 0,001$. Кроме того, чаще

реперфузионную терапию проводили в высоко специализированных клиниках, а не муниципальных больницах ($p < 0,001$). Значительные различия между частотой реперфузии и уровнем образования пациентов существовали только среди крупных неклинических больниц. В стратифицированном многомерном анализе типов стационаров разница носила статистически значимый характер как для пациентов с высшим образованием (OR 1,2 [ДИ 1,04-1,40] ($p < 0,05$)), так и для среднего образования шансов (OR 1,14 [ДИ 1,01-1,29] ($p < 0,05$)). Таким образом, была продемонстрирована социальная стратификация в частоте проведения реперфузии, что было связано как с уровнем образования пациентов, так и с типом стационара, в котором проводилось лечение. Дальнейшие исследования в этом вопросе должны быть направлены на изучение причин задержек начала лечения, представлений пациентов об инсульте и на повышение эффективности реализации реперфузионного лечения в менее специализированных больницах [Stecksén A. et al., 2014].

Значительный вклад в оптимизацию терапии внес Национальный регистр острого инсульта Пола Коверделла (PCNASR), созданный Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC) в 2001 году в США (штаты Массачусетс, Мичиган, Иллинойс, Северная Каролина, Огайо, Айове, Арканзасе, Калифорнии, Нью-Йорке и Висконсин) с целью контроля и улучшения качества госпитальной помощи при остром инсульте. Данные полученные на основании регистра в 2001-2004 гг. показали, что большинство пациентов с острым инсультом не получают лечение в соответствии с установленными принципами доказательной медицины. Поэтому в период 2005 – 2007 гг. вновь был проведен анализ регистра с учетом 10 показателей эффективности медицинской помощи при остром инсульте: 1) проведение профилактики венозных тромбозов; 2) назначение антитромботической терапии при выписке; 3) назначение антикоагулянтной терапии при ФП; 4) проведение ТЛТ; 5) назначение антитромботической терапии в течение 48 часов после поступления; 6) определение уровня липидов; 7) скрининг дисфагии; 8) получение информации о причинах и последствиях инсульта; 9) получение информации о вреде курения; 10) рекомендации по проведению реабилитации. В

регистре были проанализированы 195 больниц (56 969 пациентов). ТЛТ была проведена 39,8% пациентов, из числа больных имеющих показания к данному виду лечения (3,9% от всех больных). Антитромботическая терапия в течение 48 часов после поступления назначалась 94,6% пациентов, при выписке - 97,6%. Антикоагулянтная терапия при ФП назначалась в 82,5% случаев. Профилактика тромбоза глубоких вен проводилась у 85,5% больных, рекомендации по реабилитации получили - 90,1% пациентов, консультирование по прекращению курения проводилось в 78,6%, уровень липидов оценивался у 69,9% больных. Только 58,8% больных получили общую информацию о причинах и последствиях инсульта. Скрининг дисфагии проводился в 56,7% случаев. В 2005-2007 гг. по сравнению с 2001-2004 гг. отмечено значительное улучшение качества лечения и вторичной профилактики инсульта (например, увеличилась частота назначения антитромботической терапии при выписке с 91,5% до 97,6%). Выявление низких показателей соблюдения определенных мер помощи больным с инсультом (например, частоты проведения ТЛТ) делает необходимым продолжение проведения программ по улучшению качества лечения данного заболевания. [George M.G. et al., 2009].

Для подтверждения безопасности и эффективности тромболизиса в рутинной клинической практике создан самый большой мировой регистр инсульта – SITS-MOST (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study – безопасное внедрение тромболизиса при инсульте: наблюдательное исследование). Это международное проспективное открытое многоцентровое обсервационное мониторинговое наблюдение проводится в 285 клиниках Европейского Союза, а также Норвегии и Исландии. Все данные собираются в единый Интернет-регистр тромболизиса, который позволяет в интерактивном режиме сопоставлять способы и результаты тромболизиса из разных стационаров. Начиная с 2005 г., в регистре SITS участвуют клиники Российской Федерации. Чрезвычайно важный показатель эффективности ТЛТ – уровень функциональной независимости – составил в регистре SITS-MOST 55% [Wahlgren N. et al., 2007]. В 2010 г. были опубликованы данные 23942 пациентов, включенных в регистр SITS-ISTR: 21566 пациентов,

котором ТЛТ была проведена в первые 3 ч. после возникновения инфаркта мозга, и 2376 пациентов, которым ТЛТ назначалась в течение 3-4,5 ч. после сосудистой катастрофы. Частота клинически явных и фатальных геморрагических осложнений за 3 мес. наблюдения и показатель летальности на 90-е сутки составили в этих двух группах соответственно 2% и 12%, а интегративный показатель эффективности ТЛТ – уровень функциональной независимости в регистре SITS – 57% и 60% [Ahmed N. et al., 2010].

В январе 2006 года были опубликованы первые результаты международного регистра REACH (The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), посвящённого оценке классических сердечно-сосудистых факторов риска у больных со «стабильными» проявлениями атеротромбоза и реально проводимой терапии, улучшающей, с точки зрения медицины доказательств, исходы больных [Bhatt D.L. et al., 2006]. Регистр REACH охватил множество регионов, включая страны Северной и Латинской Америки, Западной и Восточной Европы, Ближнего Востока, Азии и Австралии. Всего в регистр REACH было включено почти 68 тысяч человек из 44 стран. За период с декабря 2003 по август 2004 года в регистре оказалось 67888 человек, соответствующих критериям включения, из которых 999 являлись жителями России. Анализ российской популяции регистра REACH выявил что, частота назначения препаратов, улучшающих исходы больных атеротромбозом с цереброваскулярными заболеваниями, в нашей стране оказалась явно недостаточной, так АСК получали 72,4% больных, статины – 34,6%, иАПФ – 70,6%. Примерно одна четверть больных с цереброваскулярными заболеваниями не получала АСК, а более 60% больных были лишены статинов. Данная ситуация нуждается в безусловной коррекции, тем более, что на 214 больных, страдающих цереброваскулярной патологией к моменту включения в регистр уже приходилось 164 инсульта и 71 преходящее нарушение мозгового кровообращения, т.е. практически все они нуждались во вторичной профилактике ишемических эпизодов. Анализ результатов регистра REACH обозначил проблему недостаточного лечения больных со стабильными проявлениями атеротромбоза и определил необходимость объединения врачей различных специальностей,

занимающихся сосудистой патологией, в борьбе с этим грозным недугом [Панченко Е.П., 2008].

В нашей стране достаточно широко проводятся клинико-эпидемиологические исследования инфаркта мозга, однако фармакоэпидемиологических исследований ишемического инсульта представлено ограниченное число. Фармакоэпидемиологические исследования инсульта могли бы во многом помочь оптимизировать терапию, улучшить вторичную профилактику, выявить основные ошибки ведения этой группы больных и скорректировать их.

В период 2009-2010 гг. в г. Волгограде проводилось ретроспективное одномоментное описательное фармакоэпидемиологическое исследование, направленное на оценку ведения больных с острым нарушением мозгового кровообращения, и соответствие фармакотерапевтических назначений имеющимся нормативным документам. Была использована выборка из 396 историй болезни пациентов. Основными назначаемыми препаратами стали ЛС различных фармакологических групп, обладающих вазоактивными, нейропротективными, метаболическими свойствами. Они назначались в 43,3 % случаев (от всех назначений). Гипотензивные препараты назначались в 16,9 %, диуретики в 11,5 % случаев, антикоагулянты и антиагреганты в 11,3 %. Остальные группы ЛС назначались гораздо реже. Следует отметить, что в лечебных учреждениях г. Волгограда не применялась ТЛТ для лечения пациентов с ишемическим инсультом. Это можно объяснить тем, что в первые 3 часа от развития инсульта госпитализируется только 26,01 % пациентов, а также в стационарах г. Волгограда не проводится ранняя нейровизуализация головного мозга [Островская В.О., 2012]. Одним из ключевых аспектов фармакотерапии является необходимость достаточно высокой приверженности больных лечению, максимально соответствующего современным клиническим рекомендациям [Фонякин А.В. и соавт., 2010; Шандалин В.А. и соавт., 2012; Saposnik G. et al., 2009; Yusuf S. et al., 2011]. Проблема приверженности пациентов с инфарктом мозга к рекомендациям по медикаментозной коррекции факторов риска активно изучается зарубежными

авторами [Sappok T. et al., 2001; Wu D. et al., 2005; Wang Y. et al., 2006; Lin Y. et al., 2007; Ma R. et al., 2008; Saposnik G. et al., 2009; Åsberg S. et al., 2010; Qingjie S. et al., 2014]. В проводимых международных исследованиях, например, в крупном эпидемиологическом исследовании PURE также было показано, что большая часть больных, перенесших мозговой инсульт (МИ), не получает той терапии, которая реально могла бы продлить их жизнь [Yusuf S. et al., 2011]. Вопрос реализации вторичной профилактики инфаркта мозга в России относительно малоизучен [Парфенов В.А., 2009; Василевская О.В., 2012], в отечественной литературе встречаются лишь единичные публикации, оценивающие приверженность основной терапии у пациентов, перенесших инфаркт мозга [Харакоз О.А. и соавт., 2004; Парфенов В.А. и соавт., 2005; Фишман Б.Б. и соавт., 2010; Вербицкая С.В. и соавт., 2011; Гусев Е.И. и соавт., 2011; Шандалин В.А. и соавт., 2012; Василевская О.В. и соавт., 2012; Богатырева М.Д. и соавт., 2012; Бойцов С.А. и соавт., 2013]. В Люберецком районе Московской области был создан регистр больных инсультом, результаты которого продемонстрировали, что назначаемая терапия в целях вторичной профилактики инсульта не полностью соответствует современным клиническим рекомендациям. Основной целью ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших инсульт), явилась оценка реально получаемой больными терапии (до референсного инсульта, на госпитальном этапе и при выписке из стационара) и ее влияния на отдаленные исходы заболевания [Бойцов С.А. и соавт., 2013]. В ходе исследования было выявлено чрезмерное назначение ЛС без доказанной эффективности: широко рекомендовались такие препараты, как винпоцетин - 69,6% и пирацетам - 60,2%. Частота назначения антиагрегантов по данным ЛИС-2 при выписке составила 84,5%. ОАК, рекомендованные больным после перенесенного инфаркта мозга, связанного с ФП (Класс I, уровень A), в исследовании ЛИС-2 практически не назначалась. Следует отметить, что статины при выписке рекомендовались лишь в 0,6% случаев.

Международные исследования показали, что расходы на госпитализацию пациентов с инфарктом мозга напрямую связаны с продолжительностью пребывания в стационаре и тяжестью заболевания. Кроме того, в корейском

исследовании под руководством Hyejung Chang et al., было отмечено влияние подтипа инфаркта мозга на стоимость госпитализации. Для достижения цели исследования были проанализированы расходы на лечение 749 больных с инфарктом мозга, находившихся на госпитализации в период 2006-2008 гг., и проведен сравнительный анализ стоимости лечения между подтипами инфаркта мозга. Средняя общая стоимость госпитализации составила \$ 4608 (\$ 401 в день). Расходы на нейровизуализацию ставили 30,1% от общего объема расходов больницы, на проживание и питание - 28,2%, на лабораторные анализы - 13,6%, лечебные мероприятия – 23,9%, другое – 4,2%. Общие расходы значительно отличались по исследованным подтипам. Затраты на лечение атеротромботического инфаркта мозга составили \$ 6935, кардиоэмболического инсульта - \$ 6510, лакунарного - \$ 3428 [Chang H. et al., 2013].

В период с 2001 по 2008 год в США проводилось фармакоэкономическое исследование, в котором оценивались расходы на госпитализацию больных с инфарктом мозга, получавших ТЛТ (63 472 пациента). Медиана больничных затрат в 2008 году составила \$ 14 102 (\$ 9987- \$ 20 819) для пациентов с благоприятным исходом, \$ 18 856 (\$ 13 145- \$ 30 423) - для пациентов с тяжелой формой инвалидности, и \$ 19 129 (\$ 11 966- \$ 30 781) - для пациентов у которых наступил летальный исход. Кроме того, в данном исследовании затраты на госпитализацию сравнивались с оплатой по медицинской страховке Medicare, средние платежи которой в 2008 году составили \$ 10 098 для внутривенного тромболизиса без осложнений и \$ 13 835 для ТЛТ с осложнением, что было значительно ниже ($p<0,05$) затрат на госпитализацию [Brinjikji W. et al., 2012].

По данным проведенных фармакоэкономических исследований в США стоимость 1 случая лечения инсульта, в зависимости от тяжести состояния и проводимого лечения, составляет от \$ 3300 до \$ 23800, в Великобритании - \$5837 (длительность лечения - 5,9 дней) [Epstein D., et al., 2008], в Германии - €3480 (10 дней) [Dodel R.C. et al., 2004], во Франции €2967 [Yekhlef F. et al., 2010]. В России в 2007 г. стоимость лечения одного больного, перенесшего инсульт, включая

стационарное лечение, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, составила 127 тыс. рублей в год, а не прямые расходы на инсульт, оцениваемые по потере ВВП из-за преждевременной смерти, инвалидности и временной нетрудоспособности населения обходятся государству еще в 304 млрд. рублей в год. По данным ВОЗ, за период 2005-2015 гг. потеря ВВП в России из-за преждевременных смертей от сосудистых причин может составлять 8,2 трлн. рублей. Расходы на лечение больных сосудистой патологией мозга достигают до 20% всех затрат на здравоохранение России [Рожкова Т.И., 2011].

Таким образом, по данным регистров обеспечивается интегративная оценка организации помощи больным инсультом. С этой целью на основании анализа материалов регистров предлагаются основные показатели, позволяющие оценить состояние помощи больным с инфарктом мозга и ее эффективность [Рожкова Т.И., 2011]. Одной из основных задач фармакоэпидемиологических исследований является повышение эффективности и безопасности проводимой фармакотерапии и следующее за этим улучшение здоровья человеческой популяции. Значительный вклад в оптимизацию фармакотерапии инфаркта мозга был внесен посвященными данной проблеме фармакоэпидемиологическими исследованиями, проведенными за рубежом [Heuschmann PU. et al., 2006; George M.G. et al., 2009; Saposnik G. et al., 2009; Åsberg S. et al., 2010; Royal Collage of Physicians, 2010; Ahmed N. et al., 2010; Yusuf S. et al., 2011; Abilleira S., et al., 2012; Riks-Stroke, 2012; Stecksen A. et al., 2012; Qingjie S. et al., 2014; Seidel, G. et al., 2014; Minnesota Stroke Registry, 2014]. На территории России проведено крайне ограниченное количество фармакоэпидемиологических исследований по данной проблеме [[Панченко Е.П., 2008; Фишман Б.Б. и соавт., 2010; Вербицкая С.В. и соавт., 2011; Гусев Е.И. и соавт., 2011; Шандалин В.А и соавт., 2012; Василевская О.В. и соавт., 2012; Богатырева М.Д. и соавт., 2012; Островская В.О., 2012; Бойцов С.А. и соавт., 2013] и стационары г. Саратова в них участия не принимали.

Вследствие ограниченного количества фармакоэпидемиологических исследований в нашей стране и единичных публикаций, оценивающих качество лечения на госпитальном этапе, вторичную профилактику и приверженность

основной терапии у пациентов, перенесших инфаркт мозга, необходимо проведение работы, направленной на повышение качества фармакотерапии и предупреждение нерационального использования ЛС, что будет способствовать снижению затрат на терапию и экономить ресурсы здравоохранения. Фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический мониторинг является необходимым условием повышения эффективности фармакотерапии различными группами ЛС [Петров В.И., 2011; Белоусов Д.Ю. и соавт., 2011; Ягудина Р.И. и соавт., 2012], поэтому проведение работы направленной на фармакоэпидемиологическую и фармакоэкономическую оптимизацию терапии инфаркта мозга, представляется актуальным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа носила аналитический характер. На I этапе было проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование. Для анализа показателей, характеризующих догоспитальный этап лечения инфаркта мозга, использовались данные сопроводительных листов станции (отделения) скорой медицинской помощи (СМП) (форма №114/у). Для анализа стационарного этапа терапии пациентов с этой патологией оценивались данные историй болезней (форма 003/у).

Критерии включения в исследование:

1. пациенты 18 лет и старше;
2. случаи инфаркта мозга (в т.ч. на фоне ФП), явившиеся причиной госпитализации и верифицированные на основании нейровизуализации (КТ, МРТ) или типичной клинической картины в острый период (до 28 дней).

Критерии исключения:

1. случаи инфаркта мозга (в т.ч. на фоне ФП), не подтвержденные при выписке (в т.ч. ФП не зафиксированная на ЭКГ);
2. случаи инфаркта мозга, госпитализированные в период свыше 28 дней с момента развития сосудистой катастрофы;
3. случаи инфаркта мозга (в т.ч. на фоне ФП), не явившиеся причиной обращения за медицинской помощью;

4. случаи инфаркта мозга (в т.ч. 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) или в результате ревматического поражения клапанного аппарата сердца;

5. случаи геморрагического инсульта (в т.ч. на фоне ФП);

6. переведенные из другого стационара для оказания неотложной помощи;

7. умершие пациенты.

Выбор историй болезней осуществлялся с помощью датчика случайных чисел.

Проанализировано 762 случая лечения инфаркта мозга больных, поступивших в стационар клинической больницы (КБ) (216 пациентов) и неклинической больницы (НКБ) (546 пациентов) с 1 января 2009 года по 31 декабря 2011 года с диагнозом «Инфаркт мозга». Для сравнения были проанализированы 542 истории болезни пациентов, госпитализированных в период с 1 января 2004 года по 31 декабря 2006 года в КБ (324 пациента) и НКБ (218 пациентов). Меньшее количество больных в 2004-2006 гг., по сравнению с 2009-2011 гг. объясняется тем, что с 2004 по 2006 гг. в исследованных стационарах был ограничен прием больных. Выбор 2004-2006 гг., для сравнения с показателями 2009-2011 гг., обусловлен тем, что в указанном временном промежутке были разработаны рекомендации по лечению ишемического инсульта: Всероссийским обществом неврологов - клинические рекомендации ведения пациентов с ишемическим инсультом под редакцией Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Гехта А.Б. (2007, 2009 гг.), Европейской инсультной организацией (ESO) – для лечения и вторичной профилактики ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак (2008 г.) и Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации по инсультам (AHA/ASA) – для лечения ишемического инсульта в остром периоде (2007 г.) и для вторичной профилактики инсульта и транзиторных ишемических атак (2006, 2008 гг.). Для отражения изменений в диагностике и лечении не могли использоваться показатели российского регистра, который проводится с 1999 года,

так как г. Саратов не был включен в это исследование в анализируемые периоды времени.

Для исследования была разработана индивидуальная регистрационная карта, в которой отмечались данные историй болезней: демографические характеристики пациентов (пол, возраст), анамнез жизни, факторы риска, диагноз (основной, сопутствующий, осложнения), отмечалось время поступления в стационар (рассчитывался временной промежуток «симптом - стационар» - время от начала сосудистой катастрофы до поступления в стационар); методы обследования и их результаты; ЛС, назначенные больному для постоянной терапии инфаркта мозга на стационарном этапе и при выписке, с указанием длительности и режима их применения (доза, кратность, путь введения); длительность госпитализации; а также данные сопроводительных листов СМП: время возникновения сосудистой катастрофы, время приезда СМП (рассчитывался временной показатель «время с момента вызова СМП до госпитализации в стационар»), ЛС, назначенные пациентам на догоспитальном этапе с указанием названия, дозы, времени, пути и кратности введения. Впоследствии полученная информация была перенесена в электронную базу данных.

Для регистрации в анамнезе больных различных форм ИБС, АГ, атеросклероза церебральных сосудов, перенесенного инсульта было достаточно диагноза в истории болезни. СД либо диагностировался на основании анамнестических данных, либо (в случае впервые выявленного диабета) диагноз был сформулирован эндокринологом, исходя из уровня глюкозы крови и/или глюкозурии. Гиперхолестеринемия, ИМТ/ожирение, фибрилляция предсердий регистрировались на основании анамнестических данных и результатов обследования, полученных из историй болезней.

Из методов обследования анализировалась частота и результаты инструментальных (КТ, МРТ, МР/КТ – ангиография, ДИЭиИКА, ДИБЦА, ЭХО-ЭС, РЭГ, люмбальная пункция, рентген черепа, ЭКГ, ЭХО-КГ и др.) и лабораторных (липиды крови, коагулограмма и др.) исследований, применяемых для подтверждения диагноза. Так же фиксировались частота и результаты методов

обследования, использующихся для контроля эффективности и безопасности проводимой терапии.

Длительность госпитализации рассчитывалась на основании данных о поступлении и выписке больных.

Для оценки фармакотерапии госпитальный этап разбивался на 3 части: первые 24-48 часов терапии в стационаре; терапия, проводимая в течение госпитализации; рекомендации, данные при выписке из стационара.

Одновременно с ретроспективным фармакоэпидемиологическим исследованием проводилось проспективное фармакоэпидемиологическое исследование, в которое были отобраны 106 пациентов старше 18 лет неврологического отделения одного из стационаров г. 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, госпитализированные в период свыше 28 дней с момента развития сосудистой катастрофы;
3. случаи инфаркта мозга (в т.ч. на фоне ФП), не явившиеся причиной обращения за медицинской помощью;
4. случаи инфаркта мозга, развившиеся при патологии сосудов головного мозга (фибромускулярные дисплазии, аневризмы, микроангиомы, кавернозные и венозные ангиомы, артериит, расслоение артерий), а также опухоли головного мозга (по данным КТ или МРТ) или в результате ревматического поражения клапанного аппарата сердца;
5. случаи геморрагического инсульта.
6. переведенные из другого стационара для оказания неотложной помощи;

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

В течение 3-х лет проводилось наблюдение за данными больными на амбулаторном этапе лечения. Пациентам было предложено прийти на визиты через 6 месяцев, 1 год и через 3 года от момента выписки. На визитах проводились контрольные осмотр и опрос пациентов по шкале комплаентности Мориски-Грин. 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 приёма и дозы антигипертензивных, антитромботических, антигиперлипидемических препаратов).

Анализировалась частота назначения ЛС по фармакологическим группам, с последующим анализом внутри групп по международным непатентованным наименованиям (МНН). Отдельно анализировались стратегия антитромботической терапии в соответствии со стратификацией риска по шкале CHADS2 у пациентов с инфарктом мозга на фоне ФП. Количество препаратов, назначенных одному больному, определялось путем вычисления среднего количества ЛС, применяемых на различных этапах лечения инфаркта мозга. Отдельно определялось среднее количество назначенных одному больному ЛС средств с доказанной и без доказанной эффективности. ЛС с доказанной эффективностью считались ЛС, соответствующие уровню доказательности IA.

На II этапе проводилось фармакоэкономическое исследование, состоящее из двух частей. Первая часть исследования включала оценку структуры прямых затрат на фармакотерапию инфаркта мозга в 2009-2011 гг. (762 пациента) с использованием ABC - и частотного анализа. ABC анализ предполагал процентное распределение расходов на ЛС в исследуемой группе больных. Группа «А» состояла из ЛС, затраты на которые составили 80% расходов на все

применявшиеся ЛС, группа «В» – 15% всех расходов и группа «С» – 5% расходов. ЛС располагались в порядке убывания затрат на их применение с вычислением процента от затрат на все ЛС. ЛС были сгруппированы по достижении пороговых значений (80%, 15%, 5%), согласно указанным категориям. Проведен ABC анализ по международным непатентованным наименованиям ЛС и по основным фармакотерапевтическим группам ЛС. Рассчитывали количество и частоту применения каждого препарата, использовавшегося для лечения основного заболевания и осложнений. Средняя стоимость препаратов по МНН выводилась на основании средней оптовой стоимости торговых препаратов.

Во вторую часть фармакоэкономического исследования последовательно с 01.07.2013 по 28.02.2014 г. были включены 63 пациента с инфарктом мозга, экстренно госпитализированные в сосудистые центры г. Саратова, работающие по единым унифицированным принципам диагностики и лечения, с возможностью круглосуточного проведения нейровизуализационных исследований. Исследование носило наблюдательный характер. Для выполнения цели сравнительного исследования представлялось рациональным формирование двух групп больных. Первую группу составили пациенты, которым назначалась стандартная терапия в сочетании с ТЛТ; во вторую группу вошли больные, получающие только стандартную терапию (ТЛТ терапия данной категории пациентов по неустановленным причинам не проводилась).

Критериями отбора явились: верифицированный на основании клинической картины и данных рентгеновской КТ и/или МРТ диагноз инфаркт мозга, возраст пациента от 18 до 80 лет, тяжесть неврологического дефицита по шкале Национального института здоровья США (NIHSS) 8-16 баллов, госпитализация в период 4,5 часового «терапевтического окна». Степень функциональных ограничений по модифицированной шкале Рэнкина (МШР) в обеих группах при поступлении составила 4 балла.

Критерии исключения в исследование совпадали с противопоказаниями к ТЛТ, описанными в Рекомендациях по проведению ТЛТ при ишемическом инсульте в 2012 г. [Гусев Е.И., 2012].

Для исследования была разработана индивидуальная регистрационная карта, в которой отмечались демографические данные пациентов; основной диагноз и его осложнения; сопутствующая патология, повышающая риск инфаркта мозга; методы обследования и их результаты; проводившееся лечение; длительность госпитализации. Впоследствии полученная информация была перенесена в электронную базу данных.

Эффективность и безопасность проводимой терапии в сформированных группах пациентов определяли на основании клинической динамики и развития осложнений:

1. динамику неврологического статуса оценивали по шкале NIHSS при поступлении, через 24 часа от начала заболевания и на момент выписки;

2. конечные исходы оценивали по степени функциональных ограничений по МШР через 3 месяца от начала заболевания, согласно которой хорошим результатом, с отсутствием дефицита или минимальным ограничением, считали уровень, соответствующий 0–1 баллу МШР; удовлетворительным с незначительными/умеренными ограничениями – 2–3 баллам МШР; неудовлетворительный результат с выраженной инвалидизацией оценивался в 4–5 баллов МШР, а летальный исход соответствовал 6 баллам МШР.

3. критерием безопасности ТЛТ считали частоту и выраженность геморрагической трансформации (ГТ): симптомной ГТ считали ситуации с клиническим увеличением неврологического дефицита ≥ 4 балла по NIHSS в первые сутки после ТЛТ, либо верифицированным паренхиматозным кровоизлиянием, либо смертью пациента.

Клинико-экономический анализ лечения проводили с применением метода «затраты-эффективность». Анализировались показатели соотношения «затраты/эффективность» для пациентов, которым проводилась ТЛТ и для больных без реперфузионной терапии, что позволило провести сравнительную оценку результатов и затрат вмешательств с различной эффективностью.

Расчёт коэффициента «затраты/эффективность» проводили по формуле путем деления затрат сравниваемых вариантов лечения (ТЛТ и без ТЛТ) на их эффективность:

$$CER=C/E,$$

где CER — коэффициент «затраты/эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности), С - затраты (показатель, включавший прямые и не прямые затраты), Е-эффективность.

При расчете прямых медицинских затрат на госпитализацию суммировали затраты на услугу «койко-день» и услуги параклинических отделений согласно инструкции по расчету стоимости медицинских услуг (утв. Минздравом РФ N 01-23/4-10, РАМН N 01-02/41 10.11.1999) в выделенных группах больных. Стоимость госпитализации рассчитывалась в среднем в группе.

Услуга «койко-день» включала: расходы на оплату труда, начисления на заработную плату, расходы на медикаменты (за исключением затрат на ТЛТ) и перевязочные средства, питание, износ мягкого инвентаря, износ оборудования, косвенные расходы.

Прямые медицинские затраты на «койко-день» и услуги параклинических отделений вычисляли по прейскурантам на медицинские услуги, оказываемые в сосудистых центрах г. Саратова от июля 2013 г.

Затраты на ТЛТ рассчитывались прямым способом на основании предельной отпускной цены производителя и предельной розничной цены за июль 2013 г.

Анализ прямых немедицинских затрат не проводился, так как все включенные в исследование пациенты в обеих группах находились на лечении с диагнозом инфаркт мозга и прямые немедицинские затраты (транспортировка в ЛПУ, спецодежда) были приняты как одинаковые для обеих групп.

Анализ не прямых затрат не проводился, так как данное исследование не предполагало сбор информации о социальном статусе пациентов и не представлялось возможным оценить затраты на оплату больничных листов, стоимость производственных потерь и т.д.

Показателями эффективности при проведении клинико-экономической оценки терапии являлись:

1. количество больных (%), у которых был отмечен полный регресс неврологической симптоматики или уменьшение неврологических нарушений не менее, чем на 4 балла по шкале NIHSS в течение первых 24 часов;
2. количество больных (%), у которых наблюдалось снижение степени функциональных ограничений до 0-1 балла по МШР через 3 месяца лечения;
3. количество больных (%), у которых выявлено снижение суммарного уровня инвалидизации(т.е. количества пациентов, у которых через 3 месяца инвалидизация по МШР составила ≤ 1 балл) и смертности за 3 месяца лечения.

Полученные данные обрабатывались с помощью программ Excel и Statistica 10 для Windows XP. Для всех анализируемых показателей в зависимости от типа распределения данных выполнялась описательная статистика. Вычислялись: средняя арифметическая; стандартное отклонение; стандартная ошибка среднего значения; минимальное и максимальное значения; медиана; мода. Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Поскольку при проверке гипотезы о нормальном распределении данных (критерий Колмогорова-Смирнова) не все данные имели нормальное распределение, были применены методы непараметрической статистики – критерий (Мак-Немара) хи-квадрат для количественных переменных, отношение шансов с определением точного критерия Фишера для качественных переменных. Для всех данных рассчитывался доверительный интервал. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Протокол проведения исследования рассмотрен ЛЭК ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России» (протокол от 07.02.2012 г.).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых при стационарном лечении инфаркта мозга

3.1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных, включенных в исследование

Учитывая критерии включения/исключения, в ходе исследования было проанализировано 762 случая лечения инфаркта мозга по г. Саратову за 2009-2011 гг. (28,3% - по КБ, 71,7% - по НКБ) и 542 истории болезни пациентов за 2004-2006 гг. (КБ—59,8% и по НКБ — 40,2%).

таблица 3.1.1.1

Демографические показатели пациентов с инфарктом мозга в исследованных стационарах

Показатель	2004-2006 гг.		2009-2011 гг.	
	КБ (n=324)	НКБ (n=218)	КБ (n=216)	НКБ (n=546)
Средний возраст, мужчины, годы ($M \pm m$)	60,1±12,4	57,9±9,7	60,6±10,1	63,3±11,9
Средний возраст, женщины, годы ($M \pm m$)	64,4±11,0	64,2±12,3	66,0±11,2	68,9±11,3
Мужчины, %	54,9	58,3	53,7	55,5
Возраст старше 60 лет, %	58,6	53,2	62,5	65,0

Более половины больных с инфарктом мозга в 2009-2011 гг. по КБ (53,7%) и по НКБ (55,5%) были мужчинами (табл. 3.1.1.1). В исследованных стационарах разница в соотношении мужчин и женщин не носила статистически значимый характер ($p > 0,05$). В 2004-2006 гг. мужчины так же преобладали среди больных с инфарктом мозга: в КБ (54,9%) и в НКБ (58,3%). Соотношение мужчин и женщин в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг. статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$).

Средний возраст больных с инфарктом мозга по КБ в 2009-2011 гг.

составил для мужчин - $60,6 \pm 10,1$ и $66,0 \pm 11,2$ лет для женщин. По НКБ для мужчин - $63,3 \pm 11,9$ и $68,9 \pm 11,3$ лет для женщин. Данные по стационарам г. Саратова за 2004-2006 гг. существенно не отличались (КБ для мужчин - $60,1 \pm 12,4$ и $64,4 \pm 11,0$ лет для женщин; по НКБ для мужчин – $57,9 \pm 9,7$ и для женщин – $64,2 \pm 12,3$ лет) от данных за 2009-2011 гг. Статистически значимых различий по показателю среднего возраста в исследуемых группах больных не выявлено ($p > 0,05$).

Среди больных с инфарктом мозга на фоне ФП (129 случаев лечения инфаркта мозга на фоне ФП по г. Саратову за 2009-2011 гг.) преобладали женщины — 51,9% в возрасте от 53 до 87 лет, средний возраст $71,9 \pm 8,3$ года, мужчин было 48,1% в возрасте от 49 до 86 лет, средний возраст $68,7 \pm 9,5$ года. В исследовании разница в соотношении мужчин и женщин не носила статистически значимый характер (ОШ 1,168 [ДИ 0,717 – 1,903] ($p > 0,05$)). В возрастной группе 49–59 года было выявлено 19 пациентов, что составило 14,7 % от всех пациентов с инфарктом мозга на фоне ФП. Максимальное количество пациентов с ишемическим инсультом на фоне ФП - 54,3 % - было зарегистрировано в возрастной группе 60-74 лет. В возрасте 75 лет и старше данный диагноз наблюдался в 31% случаев.

Данные анамнеза больных, включенных в исследование, представлены в таблице 3.1.1.2

таблица 3.1.1.2

Данные анамнеза больных (%) инфарктом мозга в исследованных стационарах

Состояние/заболевание	2004-2006 гг.		2009-2011 гг.	
	КБ (n=324)	НКБ (n=218)	КБ (n=216)	НКБ (n=546)
АГ	96,3	95,4	94,9	94,1
ИБС (стенокардия, перенесенный ИМ)	26,5	73,4 ¹	33,3	77,3 ²
Фибрилляция	8,3	8,7	18,5 ³	16,3 ⁴

предсердий				
Инсульт в анамнезе	13,3	15,1	9,7	29,3 ^{2,4}
Атеросклероз церебральных артерий	82,1	80,3	85,6	77,8 ²
Гиперхолестеринемия	76,0	75,7	79,6	72,8
Сахарный диабет 2 тип	16,4	11,9	17,1	15,6
ИМТ/Ожирение	2,2	5,0	4,6	9,3 ²

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ - избыточная масса тела; ¹ - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей КБ и НКБ в 2004-2006 гг.; ² - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей КБ и НКБ в 2009-2011 гг.; ³ - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей КБ в 2009-2011 гг. и в 2004-2006 гг.; ⁴ - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей НКБ в 2009-2011 гг. и в 2004-2006 гг.

Указания в анамнезе на такой корригируемый фактор риска как АГ, представляющий собой потенциальную мишень для профилактической терапии, имела основная масса больных - >90% (табл. 3.1.1.2). Эта тенденция наблюдалась как в КБ, так и в НКБ и в 2004-2006 гг., и в 2009-2011 гг. АГ у больных инфарктом мозга на фоне ФП выявлена в 96,1% случаев. Статистически значимо исследуемые группы больных не отличались ($p > 0,05$).

По частоте встречаемости в анамнезе у пациентов таких факторов риска, как ИБС, перенесенный инсульт, избыточная масса тела/ожирение и атеросклероз церебральных артерий выявлены статистически значимые различия. Многие пациенты в анамнезе имели указания на различные формы ИБС (стенокардию напряжения, перенесенный инфаркт миокарда, атеросклеротический кардиосклероз). В 2009-2011 гг. их доля составила 33,3% для КБ и 77,3% для НКБ. В 2004-2006 гг. ИБС была диагностирована у 26,5% больных КБ и 73,4% пациентов НКБ. В КБ данные формы ИБС регистрировались достоверно реже как в 2009-2011 гг. (ОШ 0,147 [ДИ 0,104 – 0,208] ($p < 0,05$)), так и в 2004-2006 гг. (ОШ 0,131 [ДИ 0,089 – 0,193] ($p < 0,05$)) по сравнению с НКБ. У больных инфарктом мозга на фоне ФП в структуре сопутствующей патологии и факторов риска хроническая форма ИБС

диагностировалась у 99,2% пациентов, что было достоверно выше, чем в когорте пациентов 2009-2011 гг. ($p < 0,05$), признаки хронической сердечной недостаточности наблюдались у 72,1% пациентов.

Наличие в анамнезе перенесенного инсульта достоверно чаще было представлено у пациентов НКБ в 2009-2011 гг. (29,3%) как по сравнению с КБ (9,7%) (ОШ 3,849 [ДИ 2,366 – 6,260] ($p < 0,05$)), так и по сравнению с пациентами НКБ, находившимися на лечении в 2004-2006 гг. (15,1%) (ОШ 2,324 [ДИ 1,536 – 3,514] ($p < 0,05$)). У больных инфарктом мозга на фоне ФП перенесенный инсульт зарегистрирован в 24% случаев, что достоверно не отличалось от когорты пациентов НКБ в 2009-2011 гг. ($p > 0,05$).

Пациенты, в анамнезе которых были упоминания об избыточной массе тела/ожирении составили незначительную часть. Статистически значимые различия по частоте встречаемости избыточной массы тела/ожирения в анамнезе выявлены лишь среди больных, поступивших в КБ (4,6%) и НКБ (9,3%) в 2009-2011 гг. (ОШ 0,471 [ДИ 0,235 – 0,946] ($p < 0,05$)). Возможно, эта разница в данных объясняется особенностью сбора анамнеза. Когорта больных инфарктом мозга на фоне ФП по исследованному фактору риска (13,2%) достоверно не отличалась от общей выборки больных 2009-2011 гг. ($p > 0,05$).

В 2009-2011 гг. в НКБ церебральный атеросклероз встречался реже – в 77,8% случаев (ОШ 0,589 [ДИ 0,383 – 0,905] ($p < 0,05$)) по сравнению с КБ (85,6%). Данные по частоте церебрального атеросклероза в изученной когорте больных в КБ и НКБ в 2004-2006 гг. были сопоставимы (82,1% и 80,3% соответственно). Возможно, это связано с тем, что в «обучающем стационаре» – КБ акцент при формулировке диагноза делается в первую очередь на связь сосудистого заболевания головного мозга с основным этиологическим фактором, в качестве которого выступает атеросклероз, поэтому данная нозология вынесена в структуру основного диагноза. Церебральный атеросклероз у больных с ФП выявлен в 85,3% случаев, что достоверно не отличалось от когорты пациентов в 2009-2011 гг. ($p > 0,05$).

Фибрилляция предсердий была зарегистрирована в 2009-2011 гг. у 18,5%

пациентов в КБ и у 16,3% в НКБ (ОШ 1,167 [ДИ 0,773 – 1,761] ($p>0,05$)), и в 2004-2006 гг. у 8,3% пациентов в КБ и у 8,7% в НКБ (ОШ 0,952 [ДИ 0,515 – 1,759] ($p>0,05$)). В 2009-2011 гг. отмечалось достоверное увеличение частоты выявления данной патологии по сравнению с 2004-2006 гг., как в КБ (ОШ 2,500 [ДИ 1,482 – 4,216] ($p>0,05$)), так и в НКБ (ОШ 2,040 [ДИ 1,210 – 3,440] ($p>0,05$)).

В изучаемой когорте больных с инфарктом мозга на фоне ФП все пациенты были с высоким риском тромбоэмболических осложнений (2 и более балла по шкале CHADS₂).

По данным анамнеза 17,1% больных КБ и 15,6% пациентов НКБ в 2009-2011 гг. имели СД 2 типа. При анализе историй болезней за 2004-2006 гг. частота встречаемости СД в КБ и НКБ составила 16,4% и 11,9% случаев соответственно (табл. 3.1.1.2). СД 2 типа у больных инфарктом мозга на фоне ФП встречался в 14,7%, что достоверно не отличалось от когорты пациентов в 2009-2011 гг. ($p>0,05$).

В ходе исследования гиперхолестеринемия была выявлена у 79,6% больных в КБ и у 72,8% - в НКБ в 2009-2011 гг. Аналогичные данные (76,0% и 75,7% соответственно) наблюдались в КБ и в НКБ в 2004-2006 гг. Частота диагностики гиперхолестеринемии у больных инфарктом мозга на фоне ФП составила 56,6%, что достоверно не отличалось от общей когорты пациентов 2009-2011 гг. ($p>0,05$).

Статистически значимых различий ($p>0,05$) в частоте встречаемости большинства основных факторов риска, среди больных по исследованным стационарам не выявлено.

Таким образом, полученные данные совпадают с современными представлениями о факторах риска инфаркта мозга: мужской пол, возраст старше 55 лет у мужчин, у женщин – 60 лет, наличие в анамнезе различных форм ИБС, ФП, АГ, гиперхолестеринемии, церебрального атеросклероза, перенесенного инсульта, избыточной массы тела/ожирения, СД. Наиболее распространенными факторами риска в данном исследовании являлись АГ, атеросклероз церебральных артерий и гиперхолестеринемия.

3.1.2. Особенности фармакоэпидемиологии ЛС, применяемых на догоспитальном этапе лечения инфаркта мозга

Проанализировано 762 случая оказания догоспитальной помощи больным инфарктом мозга, доставленных в экстренном порядке в стационар в 2009-2011 гг., и 542 случая - за 2004-2006 гг.

Распознавание признаков и симптомов инсульта самим пациентом или родственниками и окружающими, характер первого медицинского контакта и способ транспортировки в стационар имеют большое значение [Gomez С., 1993; Сидоров А.М., 2009].

Количество больных инфарктом мозга (%) в зависимости от места обращения за медицинской помощью в 2004-2006 гг. и 2009-2011 гг. представлены на рисунке 3.1.2.1 и рисунке 3.1.2.2.

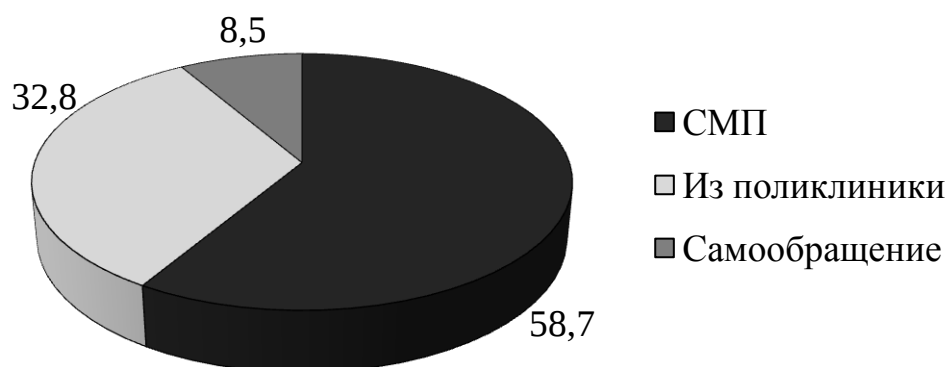


Рисунок 3.1.2.1. Количество больных (%) в зависимости от места обращения за медицинской помощью в 2004-2006 гг.

По результатам исследования установлено, что на стационарное лечение в экстренном порядке по СМП в 2004-2006 гг. поступило 58,7 % больных, 32,8% - были направлены в стационар из поликлиники, а в 8,5% случаев пациенты самостоятельно обратились за медицинской помощью в приемное отделение стационара (рис. 3.1.2.1).

В 2009-2011 гг. экстренно по СМП доставлены в стационар 66,1% больных (рис. 3.1.2.2.), что достоверно больше по сравнению с показателем в 2004-2006 гг. (ОШ 1,376 [ДИ 1,096 - 1,728] ($p < 0,05$)). Частота первоначального обращения в поликлинику с последующим направлением в стационар составила 19,1 % , что достоверно ниже, чем в 2004-2006 гг. (ОШ 0,481 [ДИ 0,373 - 0,620] ($p < 0,05$)).

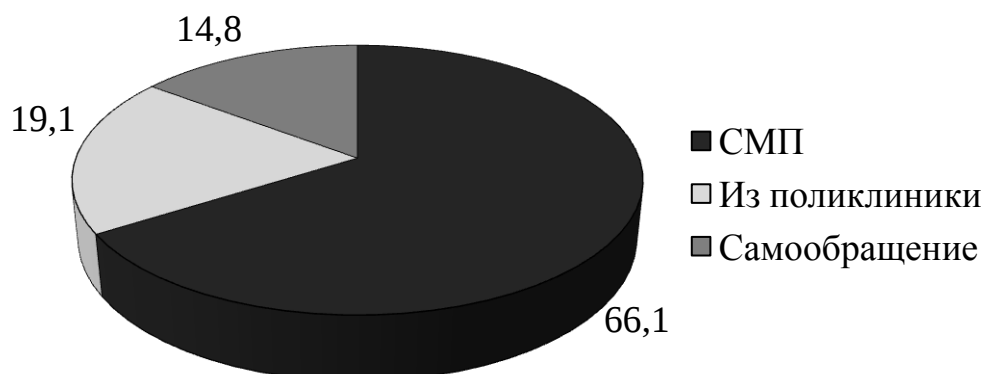


Рисунок 3.1.2.2. Количество больных (%) в зависимости от места обращения за медицинской помощью в 2009-2011 гг.

В 2009-2011 гг. больные достоверно чаще (в 14,8%) самостоятельно обращались в стационар за оказанием медицинской помощи (ОШ 1,877 [ДИ 1,307 – 2,697] ($p < 0,05$)) по сравнению с 2004-2006 гг.

Среднее время с момента вызова СМП до госпитализации в 2009-2011 гг. достоверно уменьшилось по сравнению с 2004-2006 гг. ($110 \pm 49,2$ мин.) и составило $81,3 \pm 34,0$ мин. ($p < 0,05$), что, вероятно, связано с оптимизацией работы СМП и рациональным распределением потоков пациентов, поступающих в стационары.

таблица 3.1.2.1

Количество больных (%) в зависимости от времени госпитализации в стационар

	До 4,5 часов	От 4,5 до 24 часов	От 24-х часов до 3-х дней	Больше 3-х дней
2004-2006 гг. (n=542)	17,0	33,9	26,8	22,3

2009-2011 гг. (n=762)	27,8*	30,0	24,1	18,1
--------------------------	-------	------	------	------

Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. и 2009-2011 гг.

При анализе данных установлено, что в течение первых 24 часов с момента развития неврологических симптомов было госпитализировано 57,8% больных из всех поступивших в 2009-2011 гг., из них 27,8% пациентов госпитализированы до 4,5 часов (табл. 3.1.2.1). В 2004-2006 гг. частота госпитализации в течение первых суток составила 50,9%, в пределах «терапевтического окна» поступило лишь 17,0% (табл. 3.1.2.1). В 2009-2011 гг. достоверно возросло количество пациентов, доставленных в стационар как в первые сутки (ОШ 1,317 [ДИ 1,055–1,643] ($p < 0,05$)), так и в течение первых 4,5 часов с момента развития острой неврологической симптоматики (ОШ 1,885 [ДИ 1,433–2,481] ($p < 0,05$)) по сравнению с 2004-2006 гг., что, вероятно, связано как с повышением осведомленности населения об инсульте, так и с минимизацией задержек при транспортировке. Эти больные могли бы стать кандидатами на проведение тромболизиса, который является терапией выбора инфаркта мозга.

Фармакоэпидемиология ЛС, применяемых бригадами СМП, при оказании помощи больным с инфарктом мозга

При оказании медицинской помощи на догоспитальном этапе пациентам с инфарктом мозга в 2009-2011 гг. только в 23,4% случаев проводилась медикаментозная терапия. В 2009-2011 гг. лечение на догоспитальном этапе получило достоверно большее количество пациентов по сравнению с показателем 2004-2006 гг. (14,6%) (ОШ 1,786 [ДИ 1,334–2,391] ($p < 0,05$)).

В среднем каждому больному в 2004-2006 гг. было назначено $2,9 \pm 1,4$ ЛС. При этом назначение ЛС с доказанной эффективностью (т.е. улучшающих прогноз заболевания) на одного больного составило $1,2 \pm 0,4$ ЛС.

В 2009-2011 гг. по сравнению с 2004-2006 гг. существенно не изменилось как среднее количество ЛС, назначенных одному больному, - $2,3 \pm 1,0$ ЛС, так и количество препаратов с доказанной эффективностью - $1,14 \pm 0,4$ ЛС ($p > 0,05$).

Фармакологические группы ЛС, использовавшиеся для терапии инфаркта мозга до поступления в стационар врачами СМП в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг., представлены на таблице 3.1.2.2.

таблица 3.1.2.2

Частота (%) назначения различных фармакологических групп ЛС для терапии инфаркта мозга на догоспитальном этапе в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.

Фармакологическая группа	2004-2006 гг. (n=542)	2009-2011 гг. (n=762)
Антиагреганты (АСК ¹)	4,2	3,8
Антикоагулянты (гепарин)	6,6*	-
иАПФ ² (каптоприл)	4,6*	26,9
β-АБ	5,2*	11,5
БКК ³ (нифедипин)	4,4*	1,3
Диуретики (фуросемид)	31,2*	7,6
Сосудорасширяющие (аминофиллин)	40,6*	7,2
Растворы электролитов	15,5*	26,6
Ноотропы (пирацетам, холина альфосцерат, цитиколин и др.)	22,3*	11,5
Нейропротекторы (MgSO ₄ , глицин, этилметилгидроксипиридина сукцинат)	64,4	57,7
Другие препараты	51,1	46,2

Примечание:¹АСК – ацетилсалициловая кислота; ²иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ³БКК – блокаторы кальциевых каналов; * – $p \leq 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.

Как видно из таблицы 3.1.2.2., на догоспитальном этапе лечения инфаркта мозга частота назначения антиагрегантов бригадами СМП в 2009-2011 гг. и в 2004-2006 гг. значимо не отличалась (ОШ 0,893 [ДИ 0,511–1,561] ($p > 0,05$)) и составила менее 5%. В 2009-2011 гг. по сравнению с 2004-2006 гг. на догоспитальном этапе перестали назначаться антикоагулянты (табл. 3.1.2.2).

Назначение антиагрегантов и антикоагулянтов на этапе СМП противопоказано, так как невозможно исключить мозговые кровоизлияния, а также не рекомендовано, если планируется проведение госпитального тромболизиса [ESO, 2008].

Следует избегать любого резкого снижения АД в остром периоде инфаркта мозга, в связи с чем недопустимым является назначение нифедипина [ESO, 2008; Сидоров А.М. и соавт. 2013], однако при анализе сопроводительных листов станции СМП были выявлены случаи назначения нифедипина как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг. (табл. 3.1.2.2.). Однако, в 2009-2011 гг. бригады СМП нифедипин стали использовать достоверно реже (ОШ 0,287 [ДИ 0,136–0,605] ($p<0,05$)).

Предпочтение следует отдавать пролонгированным формам гипотензивных препаратов (например, иАПФ). Так, иАПФ назначались в 2009-2011гг., более четверти больных, тогда как в 2004-2006гг. - только 4,6% пациентов (табл. 3.1.2.2.). В 2009-2011 гг. частота назначений статистически достоверно превышала показатель в 2004-2006гг. (ОШ 7,611 [ДИ 4,941–11,725] ($p<0,05$)).

При сравнении показателей за 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг. было установлено, что с течением времени достоверно возросла частота назначений β -АБ (ОШ 2,397 [ДИ 1,543–3,723] ($p<0,05$)) (табл. 3.2.2).

На догоспитальном этапе также не рекомендовано применение фуросемида, вызывающего гемоконцентрацию и ухудшение гемореологических показателей, однако на практике в 2004-2006 гг. препарат назначался 31,2% больных. В 2009-2011 гг. частота назначения фуросемида достоверно снизилась (7,6%) (ОШ 0,182 [ДИ 0,132–0,251] ($p<0,05$)) (табл. 3.1.2.2).

В 2009-2011 гг. ограничено применялись в 7,2% случаев сосудорасширяющие препараты (аминофиллин) по сравнению с 40,6% в 2004-2006 гг. (ОШ 0,114 [ДИ 0,082 - 0,157] ($p<0,05$)) (табл. 3.1.2.2.). Вероятно, это связано с тем, что аминофиллин вызывает развитие эффекта обкрадывания, поэтому его применение при инфаркте мозга не рекомендовано [Bath P.M.,

2004].

Основным инфузионным раствором электролитов как в 2009-2011 гг., так и в 2004-2006 гг. явился 0,9% раствор хлорида натрия, который достоверно чаще назначался бригадами СМП в 2009-2011 гг. (ОШ 1,980 [ДИ 1,492–2,627] ($p < 0,05$)) (табл. 3.1.2.2).

Значительная часть больных получали препараты других групп: нитраты, спазмолитики, сердечные гликозиды, противосудорожные, анальгетики, гормоны (табл. 3.1.2.2). Достоверных отличий в частоте применения этих ЛС в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг. выявлено не было (ОШ 0,113 [ДИ 0,977–1,518] ($p > 0,05$)).

Самой часто применяемой врачами СМП группой ЛС были нейропротекторы (табл. 3.1.2.2). В 2009-2011 гг. нейропротекторы стали назначаться реже (57,7%) по сравнению с 2004-2006 гг. (64,4%) (ОШ 0,756 [ДИ 0,602–0,948] ($p < 0,05$)), однако частота их применения сохраняется высокой, несмотря на то, что в настоящее время отсутствуют рекомендации по лечению острого инфаркта мозга при помощи нейропротективных препаратов (Класс I, уровень A).

Частота назначения ноотропов в 2009-2011 гг. снизилась до 11,5%, тогда как в 2004-2006 гг. данная группа препаратов рекомендовалась 22,3% больных (ОШ 0,454 [ДИ 0,336 - 0,613] ($p < 0,05$)). Вероятно, это связано с тем, что получены данные, в которых ноотропы в остром периоде инсульта (пирацетам, никотиноилгамма-аминомасляная кислота и др.) не имеют достоверно доказанной эффективности, и даже наоборот, стимулируют и истощают головной мозг, находящийся в условиях ишемического повреждения.

Таким образом, при анализе показателей за 2009-2011 гг. и сравнении их с данными за 2004-2006 гг. можно выявить ряд положительных моментов: стали достоверно чаще назначаться в качестве средств антигипертензивной терапии ИАПФ и β -АБ. Однако, несмотря на положительную динамику, не все больные, имеющие показания для назначения препаратов с доказанной эффективностью, их получали. В 2009-2011 гг. снизилась частота назначений бригадами СМП

антикоагулянтов, нифедипина, фуросемида, аминофиллина и ноотропов. Стабильно часто применялись у больных с инфарктом мозга в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг. на догоспитальном этапе нейропротекторы; значительная часть больных получала ЛС других групп.

3.1.3. Влияние рекомендаций Европейской Организации Инсульта на фармакотерапию инфаркта мозга

В 2008 году вышла новая редакция рекомендаций по лечению инсульта Европейской инициативной группы по инсульту (EUSI) и Европейского инсультного общества, которые были впервые опубликованы в 2000 году. В ней представлены направления экстренной помощи, помощь в отделении острых нарушений мозгового кровообращения, диагностика, первичная и вторичная профилактика, базисная терапия инсульта, дифференцированная терапия, включая экстренную помощь, терапию осложнений и реабилитацию [ESO, 2008].

В ходе исследования проанализировано 762 случая оказания госпитальной помощи больным инфарктом мозга, доставленных в экстренном порядке в стационар в 2009-2011 гг., и 542 случая - за 2004-2006 гг.

Объем обследования больных

Количество больных, которым проведено инструментальное обследование с целью подтверждения диагноза инфаркт мозга в стационаре в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг., представлено на рисунке 3.1.3.1.

Компьютерная томография или магнитно-резонансная томография при поступлении в стационар

Визуализация головного мозга и сосудов, питающих его, являются решающим методом в диагностике инсульта (класс I-II, уровень доказательности A) [Adams H.P., et al., 2007; ESO, 2008; Гусев Е.И., 2009]. Качество инструментальной диагностики на госпитальном этапе оценивалось по частоте выполнения нейровизуализации, в частности КТ или МРТ. По результатам исследования нейровизуализация была выполнена 95,0% больных в 2009-2011 гг.: КТ использовалась в 18,9% случаев, МРТ - в 76,1%. В первые сутки

нейровизуализация была проведена 215 пациентам (29,7% от общего числа обследованных).

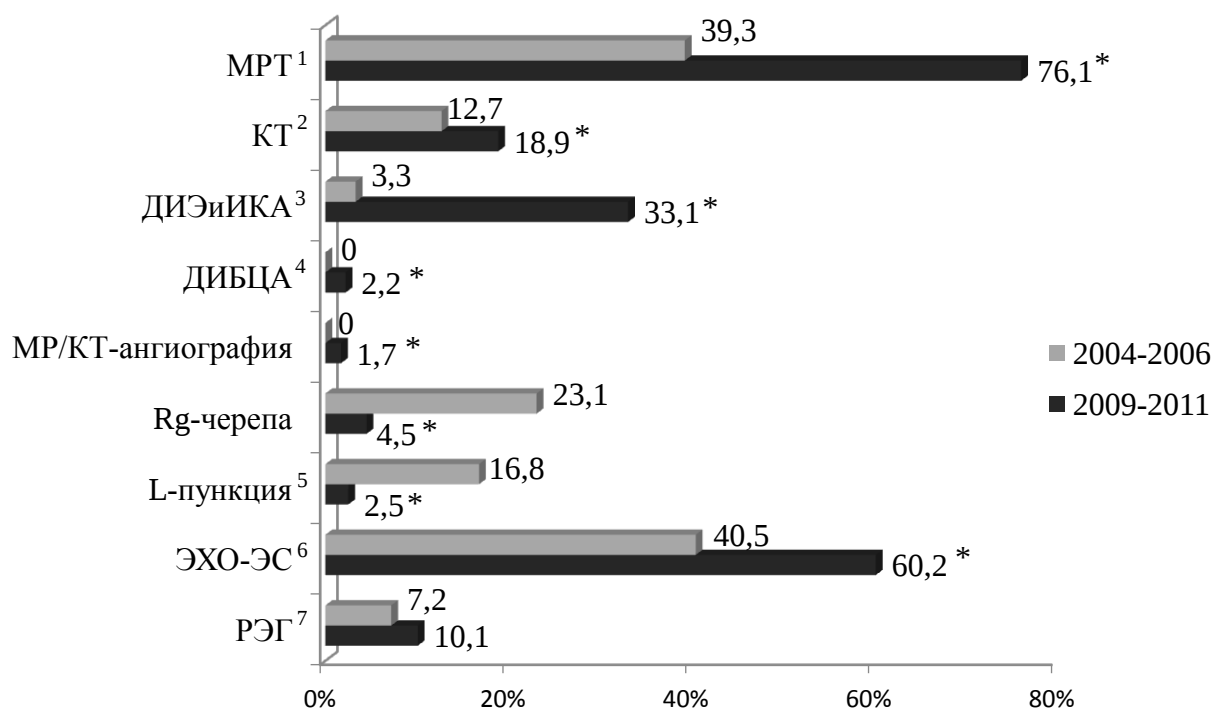


Рисунок 3.1.3.1. Количество больных (%), которым проведено инструментальное обследование с целью подтверждения диагноза инфаркт мозга в стационаре в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.

Примечание: ¹МРТ – магнито-резонансная томография; ²КТ – компьютерная томография; ³ДИЭиИКА – дуплексное исследование экстра- и интракраниальных артерий; ⁴ДИБЦА – дуплексное исследование брахиоцефальных артерий; ⁵L-пункция – люмбальная пункция; ⁶ЭХО-ЭС – эхоэнцефалоскопия; ⁷РЭГ – реоэнцефалография; * – $p \leq 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. и в 2004-2006 гг.

В 2004-2006 гг. частота диагностической визуализации головного мозга составила 52,0%: КТ проведена 12,7% больных, МРТ – 39,3%. КТ/МРТ обследование в первые сутки заболевания прошли лишь 68 (24,1% от общего числа обследованных) пациентов. Частота выполнения КТ/МРТ в 2009-2011 гг. статистически значимо превышала показатели 2004-2006 гг. как для общего числа обследованных (ОШ 17,566 [ДИ 12,168–25,359] ($p < 0,05$)), так и для пациентов, прошедших нейровизуализацию в течение первых суток (ОШ 11,468 [ДИ 7,712–17,053] ($p < 0,05$)). В 2009-2011 гг. достоверно чаще стало выполняться по сравнению с 2004-2006 гг. как КТ (ОШ 1,597 [ДИ 1,170 – 2,180]

($p < 0,05$)), так и МРТ (ОШ 4,922 [ДИ 3,873 – 6,255] ($p < 0,05$)).

Таким образом, отмечалось значимое увеличение в 2009-2011 гг. числа пациентов, которым была проведена КТ/МРТ головного мозга в период до 24-х часов, и значимое снижение количества пациентов, которым КТ или МРТ вообще не проводилась ($p < 0,05$), что, возможно, связано с выходом международных рекомендаций по лечению ишемического инсульта и национального руководства по неврологии.

Ультразвуковые методы диагностики

Ультразвуковые методы, МР- и КТ-ангиография позволяют визуализировать каротидный стеноз. В 2009-2011 гг. пациентам с инфарктом мозга стала проводиться контрастная МР/КТ-ангиография в 1,7% случаев, дуплексное исследование брахиоцефальных артерий 2,2% больных ($p < 0,05$).

В 2009-2011 гг. частота использования дуплексного исследования экстракраниальных и интракраниальных артерий (33,1%) статистически значимо превышала показатель 2004-2006 гг. (3,3%) (ОШ 14,384 [ДИ 8,782–23,562] ($p < 0,05$)).

Другие инструментальные методы диагностики инфаркта мозга

В 2009-2011 гг. частота проведения обзорной рентгенографии черепа составила 4,5% , что достоверно ниже показателя за 2004-2006 гг. (23,1%) (ОШ 0,156 [ДИ 0,105 –0,232] ($p < 0,05$)). Снизилась частота проведения люмбальной пункции с 16,8% в 2004-2006 гг. до 2,5% в 2009-2011 гг. (ОШ 0,127 [ДИ 0,076–0,211] ($p < 0,05$)).

В 2009-2011 гг. эхоэнцефалоскопия использовалась в 60,2%, что достоверно выше, чем в 2004-2006 гг. (40,5%) (ОШ 2,217 [ДИ 1,771–2,775] ($p < 0,05$)), несмотря на то, что основная цель эхоэнцефалоскопии - экспресс-диагностика объёмных полушарных процессов с определением дислокации срединных структур мозга, которая при ишемическом инсульте практически не наблюдается, либо не превышает 2,5 мм [Гнездицкий В.В., 2002].

В 2009-2011 гг. по сравнению с 2004-2006 гг. (7,2%) достоверно изменилась частота проведения реоэнцефалографии (10,1%) (ОШ 1,450 [ДИ

0,970 – 2,167] ($p > 0,05$)).

Исследование сердца

Патология сердца и изменения на ЭКГ часто встречаются у больных с инсультом [Christensen Н., 2005], поэтому всем пациентам рекомендуется проведение ЭКГ в 12 отведениях (Класс I, Уровень А). На госпитальном этапе в исследуемых группах больных с инфарктом мозга ЭКГ диагностика проводилась в 100% случаев.

Больным с инфарктом мозга после острейшего периода заболевания при наличии аритмий рекомендуется проведение холтеровского мониторинга ЭКГ (Класс I, Уровень А). Однако даже в 2009-2011 гг. данный метод использовался лишь у незначительной части больных – в 2,5% случаев, что было достоверно выше показателя 2004-2006 гг., когда холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось у 0,6% пациентов (ОШ 4,594 [ДИ 1,353 – 15,604] ($p < 0,05$)).

Проведение эхокардиографии рекомендуется пациентам с наличием кардиальной патологии в анамнезе, а также при подозрении на кардиальный источник эмболии (Класс IIa, Уровень C) [Camm A.J. et al., 2010; Оганов Р.Г. и др., 2010]. При сравнении показателей за 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг. было установлено, что с течением времени достоверно возросла частота проведения эхокардиографии с 4,2% до 25,9% (ОШ 7,235 [ДИ 4,617 – 11,338] ($p < 0,05$)).

Обязательные лабораторные исследования

Всем пациентам с инсультом рекомендовано проведение ряда лабораторных исследований крови. Развернутый общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов и СОЭ проводился в 100% случаев как в 2009-2011 гг., так и в 2004-2006 гг.

Биохимические показатели крови (креатинин, глюкоза, холестерин) исследовались у 87,8% больных в 2009-2011 гг., что достоверно превышало показатель 2004-2006 гг. 53,5% (ОШ 6,251 [ДИ 4,749 – 8,228] ($p < 0,05$)). Из липидов в обеих группах оценивался только холестерин, определение триглицеридов и других фракций липопротеидов не проводилось. За

повышенный уровень общего холестерина принимались показатели, превышающие 5,2 ммоль/л. Среди пациентов, поступивших на лечение, у которых определялся общий холестерин, достоверных отличий в частоте выявления гиперхолестеринемии в 2009-2011 (74,7%) и в 2004-2006 (75,9%) не зафиксировано (ОШ 0,941 [ДИ 0,683 - 1,297] ($p>0,05$)).

За состояние гипергликемии принимался уровень глюкозы крови, превышающий 5,5 ммоль/л. Повышение уровня глюкозы в 2004-2006 гг. отмечалось у 19,4% больных, из них у 14,6 % был диагностирован СД 2 типа, а у 4,8% - выявлена постинсультная транзиторная гипергликемия (без указаний на наличие СД в анамнезе). В 2009-2011 гг. гипергликемия отмечена у 23,5% пациентов, из них у 16,0% больных выставлен диагноз СД 2 типа, у 7,5% - постинсультная транзиторная гипергликемия. Статистически значимых различий в частоте выявления гипергликемии в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг. не обнаружено (ОШ 1,278 [ДИ 0,975 - 1,676] ($p>0,05$)).

Коагулограмма выполнялась у 99,2% пациентов в 2009-2011 гг. и 98,7% в 2004-2006 гг. (ОШ 1,649 [ДИ 0,551 – 4,933] ($p>0,05$)). Активность креатинфосфокиназы и уровень электролитов оценивались в единичных случаях – как в 2009-2011 гг. (10,1%), так и в 2004-2006 гг. (4,9%), что достоверно ниже, чем в 2009-2011 гг. (ОШ 0,466 [ДИ 0,296 – 0,734] ($p<0,05$)). Протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) определялись в 36,2% случаев в 2004-2006 гг. и в 86,9% в 2009-2011 гг., что достоверно превышает показатель 2004-2006 гг. (ОШ 11,686 [ДИ 8,888 – 15,366] ($p<0,05$)).

Консультации специалистов

В ведении больных с инфарктом мозга необходим мультидисциплинарный подход, с координацией усилий не только неврологов, но и специалистов другого профиля [Adams H.P., 2007; ESO, 2008; Гусев Е.И., 2009].

Всех больных с инсультом должен осмотреть терапевт или кардиолог. В реальной практике, в 2009-2011 гг. терапевтом было осмотрено 24,1%

пациентов, кардиологом - 42,7%, терапевтом и кардиологом - 8,5% больных. При сравнении показателей за 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг. было установлено, что в 2004-2006 гг. частота осмотра терапевтом пациентов с инфарктом мозга составила 16,4% (ОШ 0,617 [ДИ 0,466 – 0,818] ($p < 0,05$)), кардиологом – 2,6% (ОШ 0,036 [ДИ 0,021 – 0,062] ($p < 0,05$)), что было достоверно ниже показателей в 2009-2011 гг.

Частота осмотра офтальмологом пациентов после перенесенного инфаркта мозга в 2009-2011 гг. была сопоставима с показателями в 2004-2006 гг. и составила 97,1% и 97,0% соответственно (ОШ 0,762 [ДИ 0,374 - 1,552] ($p > 0,05$)).

Результаты исследования AVERT по реабилитации в течение первых 24 часов, показали, что немедленное начало ЛФК хорошо переносится и не увеличивает количество осложнений [Bernhardt J., 2004]. По результатам проведенного исследования в реальной практике в 2009-2011 гг. консультацию врача отделения физиотерапии с целью проведения мероприятий по ранней реабилитации (магнитотерапии, лечебной гимнастики по индивидуальной методике, массажа и др.) получили 59,1% больных, в 2004-2006 гг. этот показатель составил 31,4% случаев. Таким образом, с течением времени достоверно возросла частота проведения ранней реабилитации в стационарах (ОШ 3,156 [ДИ 2,503–3,980] ($p < 0,05$)), что, возможно, также связано с выходом международных рекомендаций по лечению ишемического инсульта и национального руководства по неврологии, а также стандартов медицинской помощи больным инсультом.

**Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых для
терапии инфаркта мозга на госпитальном этапе
в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.**

При поступлении в 2009-2011 гг. одному больному с инфарктом мозга было назначено $7,88 \pm 2,44$ препаратов (из них с доказанной эффективностью $2,31 \pm 1,12$). При поступлении в стационары г. Саратова в 2004-2006 гг. каждый больной получил $6,84 \pm 2,85$ препаратов (из них с доказанной эффективностью

1,17±0,52). Количество препаратов, назначенных одному больному в первые сутки стационарного лечения в 2009-2011 гг. статистически значимо превышало показатель 2004-2006 гг. ($p<0,05$). В 2009-2011 гг. достоверно выше, чем в 2004-2006 гг., было количество назначенных одному больному препаратов с доказанной эффективностью в первые сутки стационарного лечения ($p<0,05$).

В ходе проведения стационарного лечения количество ЛС, которые получал один больной в 2009-2011 гг., уменьшилось до 5,76±1,87 (из них с доказанной эффективностью - 3,23±1,48), в 2004-2006 гг. до 2,86±1,14 (из них с доказанной эффективностью – 1,1±0,14). Выявлена статистически значимая разница в количестве ЛС, получаемых одним больным, в исследованных стационарах: в 2009-2011 гг. на одного пациента приходилось достоверно большее количество ЛС, чем в 2004-2006 гг. ($p<0,05$). Количество препаратов с доказанной эффективностью, которые получал один больной в 2009-2011 гг. статистически значимо превышало показатель 2004-2006 гг. ($p<0,05$).

Антиагреганты, антикоагулянты, тромболитические препараты, ИАПФ, диуретики, статины - группы ЛС, обладающие доказанной эффективностью при инфаркте мозга.

Для полного и адекватного отражения фармакотерапии инфаркта мозга рассмотрим каждую использовавшуюся фармакологическую группу препаратов отдельно.

Антитромботические ЛС в терапии инфаркта мозга

Пациентам, перенесшим инсульт, рекомендуется прием антитромботической терапии (Класс I, уровень A) [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Гусев Е.И. и соавт., 2009]. Частота назначения антитромботических ЛС на разных этапах стационарного лечения и после выписки из стационара больным с инфарктом мозга в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг. представлена на рисунке 3.1.3.2.

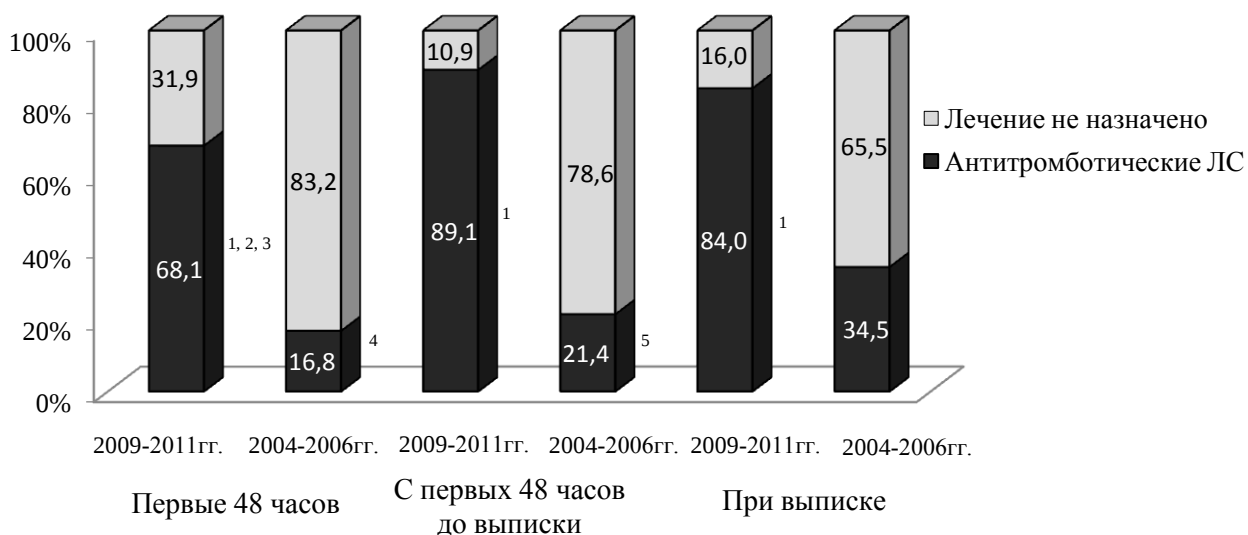


Рисунок 3.1.3.2. Частота (%) назначения анти тромботических ЛС на разных этапах стационарного лечения и после выписки из стационара больным с инфарктом мозга в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.

Примечание:¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. при поступлении и в стационаре; ³ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. при поступлении и при выписке; ⁴ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. при поступлении и при выписке; ⁵ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. в стационаре и при выписке.

В ходе проведенного исследования выявлена недостаточная частота назначения анти тромботических средств в первые 48 часов стационарного лечения, как в 2009-2011 гг. – 68,1%, так и в 2004-2006 гг. – 16,8%. В 2009-2011 гг. анти тромботические ЛС назначались достоверно чаще, чем в 2004-2006 гг., как при поступлении (ОШ 10,585 [ДИ 8,065 – 13,893] ($p < 0,05$)), так и в ходе стационарного лечения (ОШ 30,043 [ДИ 22,107 – 40,827] ($p < 0,05$)) и при выписке (ОШ 9,959 [ДИ 7,660 – 12,947] ($p < 0,05$)) (рис. 3.1.3.2). В 2009-2011 гг. отмечалось достоверное увеличение частоты назначений препаратов данной группы при сравнении показателей при поступлении и лечения в стационаре (ОШ 3,830 [ДИ 2,912 – 5,038] ($p < 0,05$)) (рис. 3.1.3.2). В 2004-2006 гг. отмечена лишь тенденция к увеличению частоты назначений анти тромботических ЛС на стационарном этапе по сравнению с поступлением (ОШ 1,350 [ДИ 0,995 – 1,830] ($p > 0,05$)) (рис. 3.1.3.2). Аналогичная

закономерность отмечена при сравнении показателей при поступлении и рекомендаций при выписке, где также наблюдается достоверный рост частоты назначений антитромботических ЛС, как в 2009-2011 гг. (ОШ 2,456 [ДИ 1,920 – 3,142] ($p<0,05$)), так и в 2004-2006 гг. (ОШ 2,611 [ДИ 1,960 – 3,477] ($p<0,05$)) (рис. 3.1.3.2). В 2009-2011 гг. при выписке по сравнению со стационарным лечением отмечено достоверное снижение частоты назначения данной группы ЛС (ОШ 0,641 [ДИ 0,476 – 0,865] ($p<0,05$)) (рис. 3.1.3.2), что связано с отменой антикоагулянтов в рекомендациях на амбулаторный этап. В 2004-2006 гг. частота рекомендаций антитромботических ЛС при выписке достоверно превышала количество назначений в стационаре (ОШ 1,934 [ДИ 1,475 – 2,537] ($p<0,05$)) (рис. 3.1.3.2).

Частота назначения основных групп антитромботических препаратов при инфаркте мозга в 2009-2011 гг. и в 2004-2006 гг. по г. Саратову представлена на таблице 3.1.3.1.

таблица 3.1.3.1.

Частота (%) назначения основных групп антитромботических ЛС на разных этапах стационарного лечения больным инфарктом мозга
в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.

Группы препаратов	Первые 48 часов		С первых 48 ч до выписки		Рекомендации при выписке	
	2009-2011 гг. (n=762)	2004-2006 гг. (n=542)	2009-2011 гг. (n=762)	2004-2006 гг. (n=542)	2009-2011 гг. (n=762)	2004-2006 гг. (n=542)
Тромболитики	-	-	-	-	-	-
Антиагреганты	56,7 ^{1,2,3}	4,2 ⁵	73,1 ^{1,4}	7,0 ⁶	81,9 ¹	33,9
Антикоагулянты/ ОАК	5,5 ³ /0	6,1 ⁵ /0	5,5 ⁴ /0,4	8,7 ⁶ /0	0/0,4	0,2/0,4
Антиагреганты +антикоагулянты	5,9	6,5 ⁵	10,1 ⁴	5,7 ⁶	1,7	-
ЛС не назначены	31,9 ^{1,2,3}	83,2 ⁵	10,9 ¹	78,6 ⁶	16 ¹	65,5

Примечание: ОАК – пероральные антикоагулянты; ¹ - $p<0,05$ при сравнении

показателей в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. при поступлении и в стационаре; ³ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. при поступлении и при выписке; ⁴ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. в стационаре и при выписке; ⁵ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. при поступлении и при выписке; ⁶ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. в стационаре и при выписке.

Рассмотрим каждую использовавшуюся группу препаратов отдельно.

Тромболитическая терапия

В настоящем исследовании ТЛТ не проводилась, несмотря на то, что в 2004-2006 гг. в первые 4,5 часа было госпитализировано 17,0% пациентов, 12,5% из которых выполнена нейровизуализация, а в 2009-2011 гг. - 27,8% (27,7 % проведена КТ/МРТ-диагностика).

Антиагреганты в терапии инфаркта мозга

В реальной практике антиагреганты в первые 48 часов нахождения в стационаре получали 56,7% больных с инфарктом мозга в 2009-2011 гг. (табл. 3.1.3.1). Противопоказания для назначения антиагрегантов в стационаре были выявлены у 2,8% пациентов (язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в анамнезе). Таким образом, в 2009-2011 гг. 40,5% больных в первые 48 часов нахождения в стационаре не назначались препараты данной группы без указания в историях болезней причин или имеющихся противопоказаний у данных больных. В ходе дальнейшего стационарного лечения антиагреганты были добавлены к лечению у 125 (16,4% от общего числа пациентов) больных на $6,3 \pm 1,4$ сутки. Таким образом, во время стационарного лечения количество больных, принимающих антиагреганты, достоверно увеличилось и составило 73,1% (ОШ 2,383 [ДИ 1,914–2,966] ($p < 0,05$)) (табл. 3.1.3.1). При выписке для дальнейшего приема ЛС данной группы с целью вторичной профилактики тромботических осложнений были рекомендованы 81,5% пациентов, что достоверно больше, чем при поступлении (ОШ 3,454 [ДИ 2,735–4,363] ($p < 0,05$)), и на стационарном этапе лечения (ОШ 1,664 [ДИ 1,304–2,124] ($p < 0,05$)).

Частота назначения антиагрегантов на разных этапах стационарного

лечения и после выписки из стационара больным с инфарктом мозга в 2009-2011 гг. представлена на рисунке 3.1.3.3.

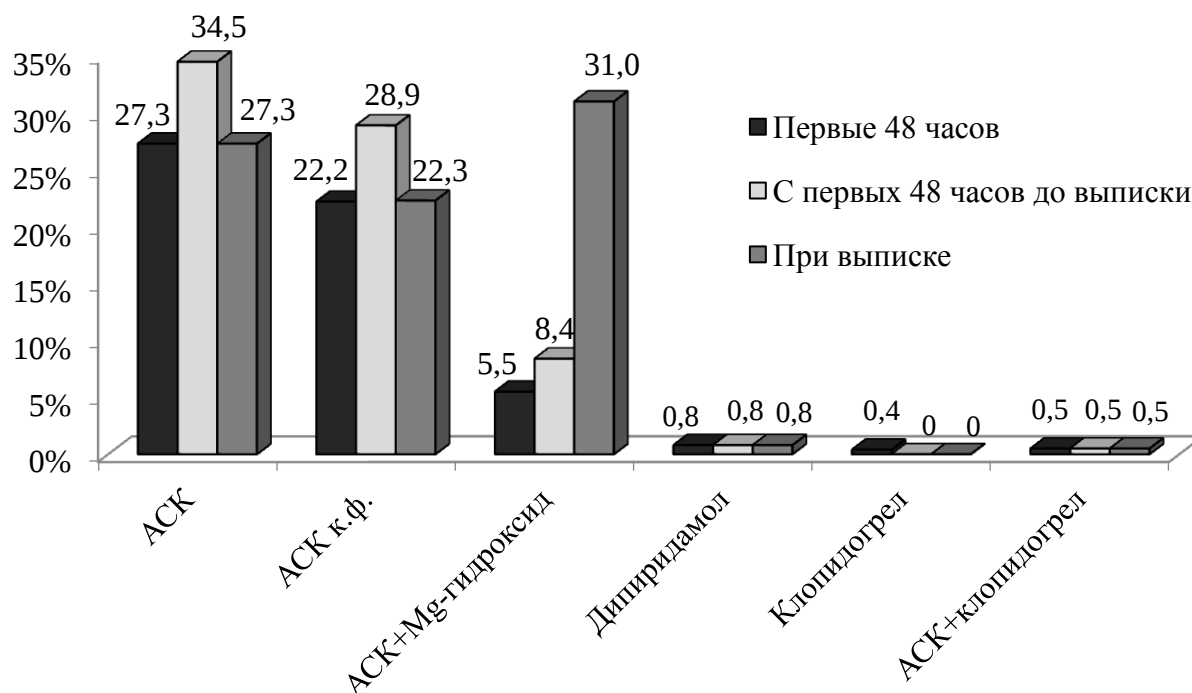


Рисунок 3.1.3.3. Частота (%) назначения антиагрегантов на разных этапах стационарного лечения и после выписки из стационара больным с инфарктом мозга в 2009-2011 гг.

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота; АСК к.ф. – кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты;¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. при поступлении и в стационаре; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. в стационаре и при выписке; ³ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. при поступлении и при выписке; ⁴ - $p < 0,05$ при сравнении АСК с другими антитромботическими ЛС при поступлении; ⁵ - $p < 0,05$ при сравнении АСК с другими антитромботическими ЛС в стационаре; ⁶ - $p < 0,05$ при сравнении АСК+Mg-гидроксид с другими антитромботическими ЛС при выписке (кроме АСК).

Наиболее часто применяемым антиагрегантом на различных этапах стационарного лечения инфаркта мозга в 2009-2011 гг. являлась АСК (рис. 3.1.3.3) ($p < 0,05$). В первые 48 часов стационарного лечения она была назначена четверти пациентов (27,3% от общего количества больных). Начальная доза составила 215 ± 105 мг. В ходе стационарного лечения АСК была добавлена к лечению у 55 пациентов (7,2% от общего количества больных). Таким образом, частота назначения АСК по сравнению с первыми сутками достоверно

увеличилась (ОШ 1,514 [ДИ 1,189–1,927] ($p < 0,05$)) (рис. 3.1.3.3). К моменту выписки АСК у 55 пациентов (7,2%) была заменена на АСК+Mg-гидроксид и частота ее назначения достоверно снизилась (ОШ 0,661 [0,519 – 0,841] ($p < 0,05$), по сравнению со стационарным этапом). На всех этапах лечения применялись кишечнорастворимые формы АСК (рис. 3.1.3.3). Данная форма АСК в ходе госпитализации была добавлена к лечению 51 больному (6,7%), поэтому частота назначения кишечнорастворимой АСК достоверно возросла по сравнению с поступлением (ОШ 1,424 [ДИ 1,130 – 1,796] ($p < 0,05$)) (рис. 3.1.3.3). При выписке с целью вторичной профилактики у 50 пациентов (6,6%) данная форма АСК была заменена на АСК+Mg-гидроксид, что привело к достоверному снижению использования кишечнорастворимой формы АСК на амбулаторном этапе по сравнению со стационаром (ОШ 0,707 [ДИ 0,561 – 0,892] ($p < 0,05$)) (рис. 3.1.3.3). Самым часто назначаемым антиагрегантом при выписке была комбинация АСК+Mg-гидроксид (31,0%), защищающая слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта от воздействия АСК, частота назначения которой достоверно превышала частоту назначения кишечнорастворимой формы АСК (22,3%) (ОШ 1,562 [ДИ 1,242 – 1,965] ($p < 0,05$)) и незначительно обычную АСК (27,3%) (ОШ 1,195 [ДИ 0,958 – 1,491] ($p > 0,05$)) (рис. 3.1.3.3). Комбинация АСК+Mg-гидроксид на стационарном этапе была добавлена к лечению у 22 пациентов (2,9%) и стала рекомендоваться достоверно чаще (8,4%) при сравнении с поступлением (5,5%) (ОШ 1,572 [ДИ 1,051–2,352] ($p < 0,05$)). При сравнении с лечением в стационаре данная комбинация еще чаще стала использоваться при выписке (ОШ 4,893 [ДИ 3,630–6,595] ($p < 0,05$)), что связано как с заменой других форм АСК на данную комбинацию у 105 пациентов (13,8%), так и с рекомендацией АСК+Mg-гидроксид 67 новым больным (8,8%). Нерациональную терапию антиагрегантами (комбинацию АСК+клопидогрел) получали 0,5% пациентов (рис. 3.1.3.3). Монотерапия клопидогрелом и дипиридамолом рекомендовались в единичных случаях, при наличии противопоказаний к назначению АСК (рис. 3.1.3.3).

В первые 48 часов стационарного лечения в 2004-2006 гг. в г. Саратове

антиагреганты были назначены 4,2% больных с диагнозом инфаркт мозга. (табл. 3.1.3.1.). При сравнении с 2009-2011 гг., наблюдалась очень низкая частота использования антиагрегантов у пациентов с инфарктом мозга при поступлении в первые 48 часов (ОШ 0,034 [ДИ 0,022–0,053] ($p<0,05$)). У 13 (2,4% от общего числа) пациентов, находившихся на стационарном лечении в 2004-2006 гг., были выявлены противопоказания для назначения антитромбоцитарных ЛС (язвенная болезнь в анамнезе). В ходе стационарного лечения ЛС данной группы были назначены еще 15 больным (2,8% от общего количества пациентов) на $6,5\pm 1,1$ сутки. Таким образом, в 2004-2006 гг. прием антиагрегантов продолжило на стационарном этапе 7,0% пациентов (табл. 3.1.3.1), что достоверно ниже показателя 2009-2011 гг. (ОШ 0,028 [ДИ 0,019–0,040] ($p<0,05$)). При выписке данные ЛС были рекомендованы для дальнейшего приема в 33,9% случаев (табл. 3.1.3.1), что достоверно выше, чем при поступлении (ОШ 11,598 [ДИ 7,366–18,260] ($p<0,05$)) и лечении в стационаре (ОШ 6,817 [ДИ 4,687–9,914] ($p<0,05$)). С течением времени, при сравнении 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг., достоверно возросло количество назначений антиагрегантов при выписке (ОШ 8,798 [ДИ 6,810–11,366] ($p<0,05$)).

Частота использования антиагрегантов на разных этапах стационарного лечения и после выписки из стационара больным с инфарктом мозга в 2004-2006 гг. представлена на рисунке 3.1.3.4.

Основным антиагрегантом, применявшимся в стационаре в 2004-2006 гг. у больных с инфарктом мозга, также как в 2009-2011 гг., была АСК, которая назначалась 4,2% больных при поступлении и 6,5% - в ходе стационарного лечения ($p<0,05$ при сравнении с другими антитромботическими ЛС) (рис. 3.1.3.4).

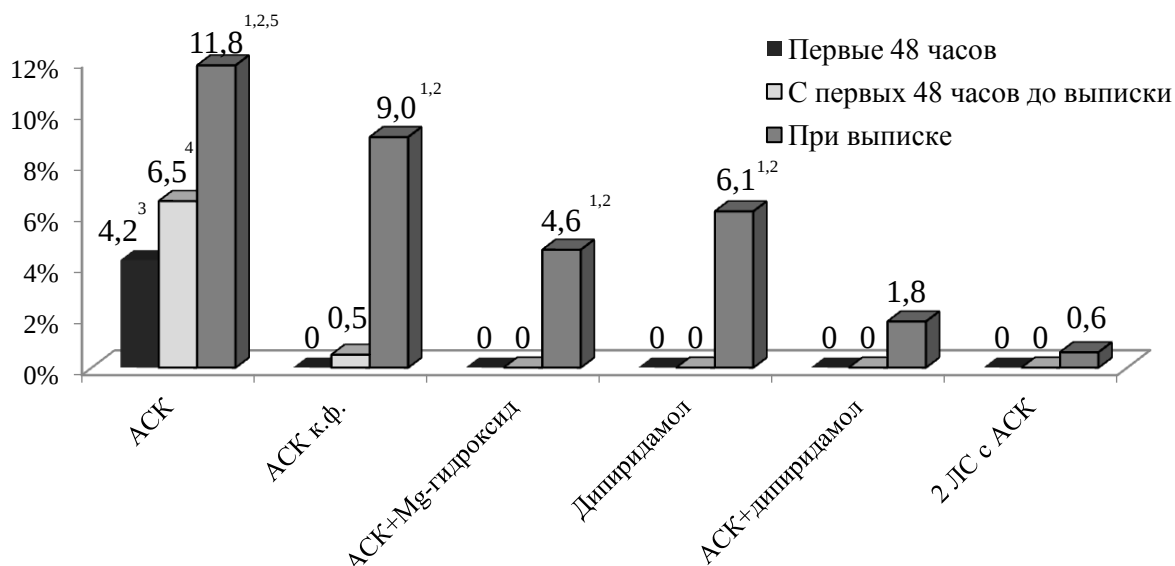


Рисунок 3.1.3.4. Частота (%) назначения антиагрегантов на разных этапах стационарного лечения и после выписки из стационара больным с инфарктом мозга в 2004-2006 гг.

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота; АСК к.ф. – кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты; ¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. в стационаре и при выписке; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. при поступлении и при выписке; ³ - $p < 0,05$ при сравнении АСК с другими антитромботическими ЛС при поступлении; ⁴ - $p < 0,05$ при сравнении АСК с другими антитромботическими ЛС при в стационаре; ⁵ - $p < 0,05$ при сравнении АСК с другими антитромботическими ЛС при выписке (кроме АСКк.ф.).

Все больные первую дозу АСК (средняя доза 453 ± 92 мг) разжевывали. Кишечнорастворимые формы АСК и другие антиагреганты в первые 48 часов с момента сосудистой катастрофы в 2004-2006 гг. не назначались. На стационарном этапе АСК была добавлена к лечению 12 пациентам (2,3%), 3 больным (0,5%) были назначены кишечнорастворимые формы АСК. При выписке достоверно увеличилась частота назначений АСК до 11,8% (ОШ 3,021 [ДИ 1,846 – 4,944] ($p < 0,05$)), по сравнению с поступлением) и (ОШ 1,940 [ДИ 1,261 – 2,983] ($p < 0,05$)), по сравнению со стационаром) за счет назначения препарата 29 (5,3%) новым пациентам (рис. 3.1.3.4). Также при выписке по сравнению со стационарным лечением достоверно возросла частота назначений кишечнорастворимой формы АСК (9,0%) (ОШ 17,857 [ДИ 5,531 – 57,658]

($p < 0,05$)), которая была добавлена к лечению 46 (8,5%) больным. При выходе на амбулаторный этап у 4,6% пациентов стала назначаться комбинация АСК+Mg-гидроксид, у 6,1% - дипиридамола, с целью предотвращения у больных при длительной терапии негативных влияний АСК на желудочно-кишечный тракт (рис. 3.1.3.4). Нерациональная терапия рекомендовалась 0,6% пациентов при выписке и включала одновременное назначение двух препаратов АСК.

В 2009-2011 гг. АСК назначалась достоверно чаще, чем в 2004-2006 гг., как при поступлении (ОШ 8,472 [ДИ 5,418 – 13,247] ($p < 0,05$)) и в стационаре (ОШ 7,635 [ДИ 5,254 – 11,094] ($p < 0,05$)), так и при выписке (ОШ 2,804 [ДИ 2,066 – 3,807] ($p < 0,05$)). В 2009-2011 гг. достоверно чаще входили в рекомендации для амбулаторного этапа антиагрегантной терапии по сравнению с 2004-2006 гг. АСК+Mg-гидроксид (ОШ 9,278 [ДИ 6,037 – 14,260] ($p < 0,05$)) и кишечнорастворимые формы АСК (ОШ 2,889 [ДИ 2,057 – 4,057] ($p < 0,05$)). Дипиридамола, наоборот, достоверно реже назначался в 2009-2011 гг. (ОШ 0,122 [ДИ 0,051 – 0,294] ($p < 0,05$)), при сравнении с 2004-2006 гг.). Низкая частота назначения АСК+Mg-гидроксида и кишечнорастворимых форм АСК в 2004-2006 гг., вероятно, обусловлена недостаточной распространенностью на тот период времени данных ЛС.

Таким образом, несмотря на то, что для лечения большинства пациентов после развития инфаркта мозга рекомендуется прием антиагрегантов, меньше половины больных, находившиеся на стационарном лечении в больницах г. Саратова в 2004-2006 гг., имеющие показания и не имеющие противопоказаний для применения, получали лечение ЛС данной группы. В 2009-2011 гг. ситуация улучшилась – большая часть пациентов в стационаре, не имеющих противопоказаний, получали терапию антиагрегантами.

При сравнении данных за 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг., можно отметить, что наиболее часто применяющимся антиагрегантом оставалась АСК. В 2009-2011 гг. более широко стала использоваться комбинация АСК+гидроксид магния и кишечнорастворимые формы АСК. Клопидогрел с целью вторичной профилактики сосудистых осложнений практически не назначался.

Антикоагулянты в терапии инфаркта мозга

В реальной практике в 2009-2011 гг. антикоагулянты получили 5,5% пациентов при поступлении и 5,5% - в ходе стационарного лечения. Частота назначения ЛС данной группы у больных в 2004-2006 гг. составила 6,1% и 8,7% соответственно. Статистически значимых отличий в частоте назначения антикоагулянтов в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг. не выявлено ($p>0,05$) (табл. 3.1.3.1).

Из оральных антикоагулянтов (ОАК) за исследованные периоды времени применялся только варфарин. Монотерапия варфарином в ходе стационарного лечения у пациентов с фибрилляцией предсердий в 2009-2011 гг. проводилась в 0,4% случаев, в 2004-2006 гг. – вообще не проводилась (табл. 3.1.3.1). Частота назначения варфарина при выписке в 2009-2011 г. в г. Саратове в сравнении с данными за 2004-2006 г. достоверно не изменилась ($p>0,05$) и составила 0,4%, несмотря на то, что фибрилляция предсердий встречалась в порядка 16,9% случаев (табл. 3.1.3.1).

Совместный прием антиагрегантов и антикоагулянтов в терапии инфаркта мозга

В раннем периоде инфаркта мозга антикоагулянты совместно с антиагрегантами не используют как стандартное средство для лечения больных со всеми патогенетическими типами инсульта, т.к. это может повышать риск геморрагических осложнений.

Однако, при поступлении в 2009-2011 гг. терапию антикоагулянтами совместно с антиагрегантами получали 5,9% больных (табл. 3.1.3.1): ОАК+антиагреганты - 0,8% пациентов с фибрилляцией предсердий и прямые антикоагулянты+антиагреганты - 5,1% больных. Достоверных различий в частоте назначения такой комбинированной терапии в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг. не выявлено ($p>0,05$). В 2009-2011 гг. в ходе стационарного лечения отмечалось достоверное увеличение частоты назначений данной терапии до 10,1% (ОШ 1,791 [ДИ 1,222–2,625] ($p<0,05$), при сравнении с поступлением): в 1,3% случаев назначались ОАК+антиагреганты (пациентам с фибрилляцией предсердий), в 8,8% - прямые антикоагулянты+антиагреганты. Данный вид комбинированной терапии на

стационарном этапе достоверно чаще рекомендовался в 2009-2011 гг. (ОШ 1,853 [ДИ 1,203 - 2,855] ($p < 0,05$), по сравнению с 2004-2006 гг.) (табл. 3.1.3.1). Вероятно, это связано с назначением в 2009-2011 гг. нерациональной комбинации варфарина совместно с АСК у пациентов с фибрилляцией предсердий. При выписке на амбулаторный этап в 2009-2011 гг. данная нерациональная комбинация рекомендовалась 1,7% больных (табл. 3.1.3.1).

Таким образом, положительное влияние прямых антикоагулянтов у больных с инсультом в настоящее время не доказано, однако в реальной практике как в 2009-2011 гг., так и в 2004-2006 гг., выявлена часть пациентов, получающих данные ЛС как в монотерапии, так и в комбинации с антиагрегантами, что увеличивает риск геморрагических осложнений. Отмечена низкая частота назначений варфарина у больных с фибрилляцией предсердий, в ряде случаев использовалась нерациональная комбинация варфарина и АСК.

Антигипертензивные ЛС в терапии инфаркта мозга

В 2009-2011 гг. в г. Саратове при поступлении антигипертензивные ЛС были назначены 84,8% больных, в ходе стационарного лечения частота их назначений достоверно увеличилась до 95,3% (ОШ 3,621 [ДИ 2,455 – 5,341] ($p < 0,05$)), а к моменту выписки несколько снизилась и составила 91,2% (ОШ 0,514 [ДИ 0,339 – 0,781] ($p < 0,05$), по сравнению со стационаром). В 2004-2006 гг. данная группа препаратов в первые 24-48 часов использовалась у 65,1% больных, во время нахождения в стационаре – у 71,2% пациентов (ОШ 1,325 [ДИ 1,025 – 1,712] ($p < 0,05$), при сравнении с поступлением), а при выписке на амбулаторный этап рекомендовалась в 56,1% случаев (ОШ 0,515 [ДИ 0,401 – 0,664] ($p < 0,05$), по сравнению со стационаром). Отмечено достоверное увеличение частоты назначений антигипертензивных ЛС в 2009-2011 гг. по сравнению с 2004-2006 гг., как при поступлении (ОШ 2,982 [ДИ 2,287–3,887] ($p < 0,05$)) и в ходе стационарного лечения (ОШ 8,150 [ДИ 5,558–11,952] ($p < 0,05$)), так и при выписке (ОШ 8,121 [ДИ 6,000–10,992] ($p < 0,05$)).

Частота назначения основных групп антигипертензивных ЛС на разных этапах стационарного лечения больным инфарктом мозга в 2009-2011 гг. и

2004-2006 гг. представлена в таблице 3.1.3.2.

таблица 3.1.3.2

Частота (%) назначения основных групп антигипертензивных ЛС на разных этапах стационарного лечения больным инфарктом мозга в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.

Группы препаратов	Первые 48 часов		С первых 48 ч до выписки		Рекомендации при выписке	
	2009-2011 гг. (n=762)	2004-2006 гг. (n=542)	2009-2011 гг. (n=762)	2004-2006 гг. (n=542)	2009-2011 гг. (n=762)	2004-2006 гг. (n=542)
иАПФ	69,3 ^{1,2}	30,3 ⁵	79,0 ^{1,4}	41,3 ⁶	67,6 ¹	48,3
АРА II	0,8	-	2,5	-	4,2	-
Диуретики	43,3 ^{2,3}	47,0 ⁵	57,6 ⁴	43,9 ⁶	51,7 ¹	15,9
β-АБ	33,6 ^{1,2}	8,3	47,1 ¹	10,3	43,7 ¹	12,0
Дигидропиридиновые БКК	6,3 ^{2,3}	5,5	15,9 ¹	8,7	13,0 ¹	6,5
Центрального действия	1,7 ^{2,3}	-	3,0	-	0,8	-

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; β-АБ – бета-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. при поступлении и в стационаре; ³ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. при поступлении и при выписке; ⁴ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. в стационаре и при выписке; ⁵ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. при поступлении и при выписке; ⁶ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. в стационаре и при выписке.

Назначение ингибиторов ангиотензин - превращающего фермента

В первые 48 часов стационарного лечения иАПФ были назначены 69,3% больных в 2009-2011 гг. (табл. 3.1.3.2). Противопоказаний для назначения препаратов данной группы в историях болезней отмечено не было. В ходе дальнейшего стационарного лечения эти ЛС были добавлены к лечению еще 74 больным (9,7% от общего количества пациентов) на $7,3 \pm 2,1$ сутки

стационарного лечения. По данным историй болезней, препараты были добавлены к лечению, для усиления гипотензивной терапии. Таким образом, на стационарном этапе достоверно увеличилась частота назначений иАПФ по сравнению с поступлением (ОШ 1,667 [ДИ 1,321–2,104] ($p<0,05$))(табл. 3.1.3.2). При выписке препараты данной группы были рекомендованы 67,6% пациентов, что достоверно ниже по сравнению с назначением иАПФ во время лечения в стационаре (ОШ 0,554 [ДИ 0,440–0,698] ($p<0,05$))(табл. 3.1.3.2).

ИАПФ по МНН, назначенные больным в 2009-2011 гг., представлены на рисунке 3.1.3.5.

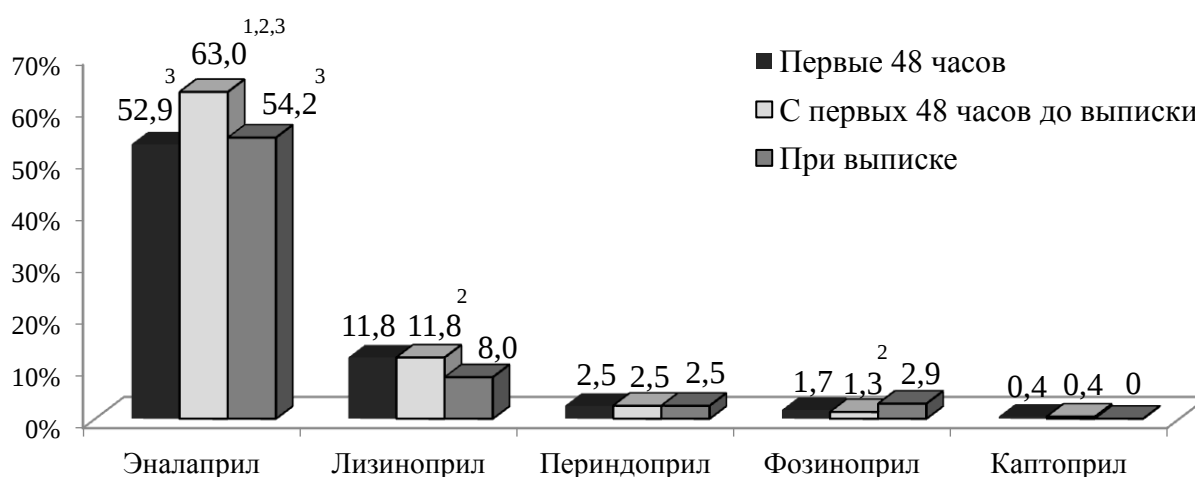


Рисунок 3.1.3.5. Частота (%) назначения иАПФ на разных этапах стационарного лечения и после выписки больным с инфарктом мозга в 2009-2011 гг.

Примечание:¹ - $p<0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. при поступлении и в стационаре; ² - $p<0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. в стационаре и при выписке; ³ - $p<0,05$ при сравнении эналаприла с другими иАПФ при поступлении/в стационаре/при выписке.

По результатам проведенной работы, в 2009-2011 гг. при поступлении в стационар основная часть больных получала эналаприл ($p<0,05$ при сравнении с другими ЛС) (рис. 3.1.3.5). В ходе стационарного лечения для усиления гипотензивной терапии эналаприл был добавлен 74 (9,7% от общего числа больных) пациентам, у 3 больных (0,4%) фозиноприл заменен на эналаприл. Таким образом, достоверно увеличилась частота назначения эналаприла на стационарном этапе (ОШ 1,516 [ДИ 1,236 – 1,861] ($p<0,05$), по сравнению с поступлением) (рис. 3.1.3.5). Соотношение других иАПФ достоверно не

изменилось ($p < 0,05$). В стационаре эналаприл назначался достоверно чаще, чем другие иАПФ ($p < 0,05$). При выписке вместо иАПФ - каптоприла, был рекомендован прием эналаприла у 3 больных (0,4% от общего числа пациентов). Обоснование замены одного иАПФ на другой были только в рекомендациях при выписке для каптоприла. Препарат короткого действия каптоприл, был заменен на эналаприл, обладающий большей продолжительностью действия, для удобства приема пациентами. На амбулаторный этап эналаприл рекомендовался чаще, чем другие иАПФ ($p < 0,05$), но достоверно реже, чем в стационаре (ОШ 0,695 [ДИ 0,566 – 0,853] ($p < 0,05$)), так как при выписке препарат был отменен без указания причины в истории болезни у 85 больных (11,2%). Статистически значимо снизилась частота назначений при выписке лизиноприла (ОШ 0,650 [ДИ 0,462 – 0,915] ($p < 0,05$), по сравнению со стационаром): у 23 (3,0%) пациентов лизиноприл был отменен, у 15 (2,0%) заменен на эналаприл, у 6 (0,8%) – на фозиноприл, у 15 (2,0%) добавлен к лечению вместо эналаприла. Достоверно увеличилось количество больных, которым на амбулаторный этап рекомендовался фозиноприл (ОШ 2,236 [ДИ 1,051 – 4,754] ($p < 0,05$)) (рис. 3.3.5): фозиноприл добавили к лечению у 3 (0,4%) больных, 6 (0,8%) пациентам лизиноприл заменили на фозиноприл, 3 (0,4%) – эналаприл на фозиноприл. ИАПФ периндоприл на разных этапах лечения назначался в единичных случаях (рис. 3.1.3.5).

В 2004-2006 гг. в г. Саратове иАПФ получало меньше половины больных (табл. 3.1.3.2). Противопоказаний для назначения препаратов данной группы в историях болезней отмечено не было. В ходе стационарного лечения иАПФ были добавлены к лечению еще 60 (11,0%) больных на $7,2 \pm 1,4$ сутки. Показания для добавления иАПФ в данных историях болезней не были указаны. Таким образом, на стационарном этапе достоверно увеличилась частота назначений иАПФ по сравнению с поступлением (ОШ 1,624 [ДИ 1,264–2,086] ($p < 0,05$)) (табл. 3.1.3.2). При выписке препараты данной группы были рекомендованы для дальнейшего приема в 48,3% случаев, что достоверно выше по сравнению с назначением иАПФ во время лечения в стационаре (ОШ 1,328

[ДИ 1,045- 1,689] ($p<0,05$)) (табл. 3.1.3.2).

иАПФ, назначенные больным в 2004-2006 гг. в г. Саратове, представлены на рисунке 3.1.3.6.

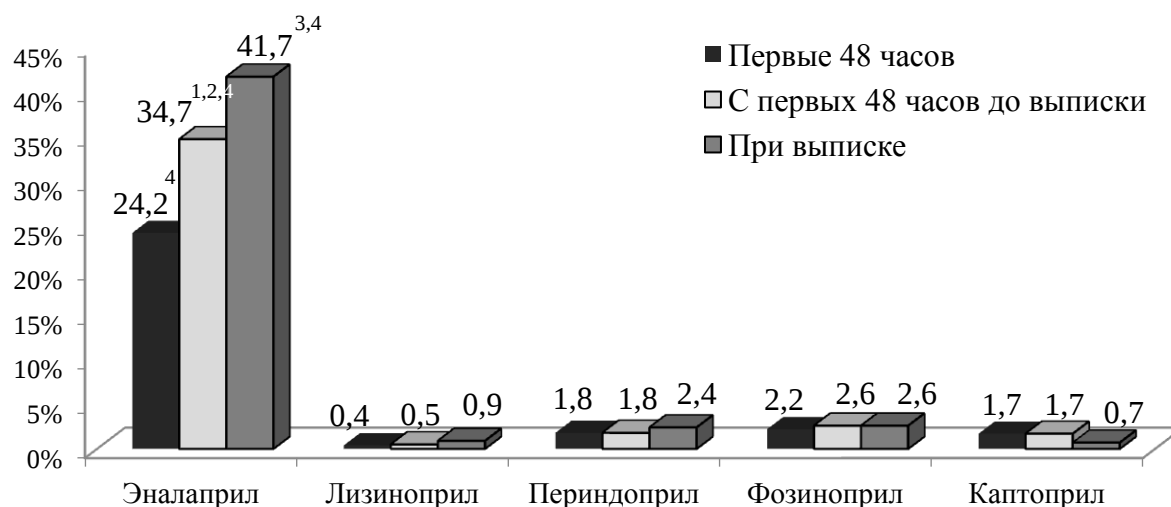


Рисунок 3.1.3.6. Частота назначения иАПФ на разных этапах стационарного лечения и после выписки больным с инфарктом мозга в 2004-2006 гг.

Примечание:¹ - $p<0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. при поступлении и в стационаре; ² - $p<0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. в стационаре и при выписке; ³ - $p<0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. при поступлении и при выписке; ⁴ - $p<0,05$ при сравнении эналаприла с другими иАПФ при поступлении/в стационаре/при выписке.

Самым часто назначаемым иАПФ при поступлении в 2004-2006 гг. был эналаприл ($p<0,05$) (рис. 3.1.3.6). В ходе стационарного лечения соотношение назначаемых препаратов данной группы достоверно не изменилось ($p<0,05$) (рис. 3.1.3.6). Для усиления гипотензивной терапии эналаприл был добавлен 57 (10,5% от общего числа пациентов) больных, что достоверно увеличило частоту использования эналаприла в стационаре до 34,7% по сравнению с поступлением (24,2%)(ОШ 1,666 [ДИ 1,279- 2,171] ($p<0,05$)). Лизиноприл был добавлен к лечению 1 (0,1%) больному, фозиноприл – 2 (0,4%) пациентам. В рекомендациях при выписке из стационара коротко действующий каптоприл у 5 больных (1,0% от общего числа больных) был заменен на эналаприл, у 2 пациентов (0,4%) добавлен к лечению лизиноприл, у 2 (0,4%) – периндоприл, у 33 (6,0%) - эналаприл. Достоверно возросла частота использования эналаприла

при выписке (41,7%) по сравнению со стационаром (34,7%) (ОШ 1,347 [ДИ 1,053- 1,722] ($p<0,05$)). Частота назначения периндоприла на разных этапах лечения была, как и в 2009-2011 гг., очень низкой (рис. 3.1.3.6.).

По данным проведенного исследования частота применения иАПФ в 2009-2011 гг. была статистически значимо выше, чем в 2004-2006 гг. как при поступлении (ОШ 5,201 [ДИ 4,094–6,607] ($p<0,05$)) и на стационарном этапе (ОШ 5,341 [ДИ 4,184–6,819] ($p<0,05$)), так и при выписке (ОШ 2,228 [ДИ 1,776–2,795] ($p<0,05$)) (табл. 3.1.3.2). В 2009-2011 гг. эналаприл рекомендовалась достоверно чаще на всех этапах лечения, чем в 2004-2006 гг.: при поступлении (52,9% и 24,2% соответственно) (ОШ 3,522 [ДИ 2,763 – 4,489] ($p<0,05$)), в стационаре (63% и 34,7%) (ОШ 3,205 [ДИ 2,546 –4,034] ($p<0,05$)), при выписке (54,2% и 41,7%) (ОШ 1,655 [ДИ 1,325- 2,067] ($p<0,05$)). В 2009-2011 гг. достоверно чаще стал использоваться лизиноприл ($p<0,05$).

Таким образом, самым часто назначаемым антигипертензивным препаратом на стационарном этапе лечения был иАПФ эналаприл, однако его влияния на заболеваемость и смертность после инсульта не изучено. Периндоприл назначался в единичных случаях, как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг., рамиприл вообще не рекомендовался, что следует отнести к недостаткам проводимой антигипертензивной терапии.

Назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II

Из группы АРА II к настоящему времени изучено влияние на заболеваемость и смертность после инсульта эпросартана [Schrader J. et al., 2005], кандесартана [Schrader J. et al., 2003]. Наиболее часто назначаемым АРА II как в стационаре (2,1%), так и при выписке - 3,4% (от общего количества больных) явился лозартан. Валсартан назначался в 0,4% случаев в стационаре и при выписке. В проведенном исследовании эпросартан был назначен лишь 3 пациентам (0,4% от общего количества пациентов) при выписке в 2009-2011 гг. АРА II рекомендовались единичным пациентам только в 2009-2011 гг., в период 2004-2006 гг. данная группа препаратов не назначалась (табл. 3.1.3.2).

Назначение диуретиков

В проведенном исследовании в 2009-2011 гг. выявлено достоверное увеличение по сравнению с поступлением частоты назначения диуретиков в ходе стационарного этапа лечения (ОШ 1,779 [ДИ 1,452–2,180] ($p<0,05$)) и при выписке (ОШ 1,402 [ДИ 1,145 - 1,715] ($p<0,05$)) (табл. 3.1.3.2).

Частота назначения диуретиков на разных этапах стационарного лечения и после выписки больным с инфарктом мозга в 2009-2011 гг. представлена на рисунке 3.1.3.7.

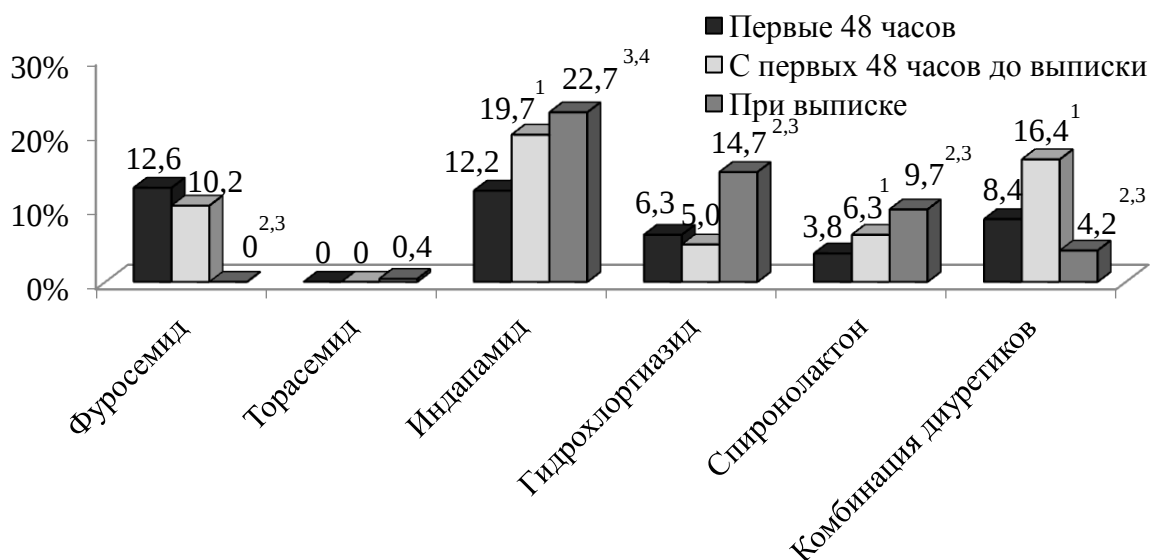


Рисунок 3.1.3.7. Частота (%) назначения диуретиков на разных этапах стационарного лечения и после выписки больным с инфарктом мозга в 2009-2011 гг.

Примечание:¹ - $p<0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. при поступлении и в стационаре; ² - $p<0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. в стационаре и при выписке; ³ - $p<0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. при поступлении и при выписке; ⁴ - $p<0,05$ при сравнении индапамида с другими диуретиками при выписке.

При поступлении в 2009-2011 гг. из диуретиков в назначениях преобладал фуросемид, в стационаре и при выписке - индапамид (рис. 3.3.7). По сравнению с поступлением в стационар достоверно возросла частота назначения индапамида (ОШ 1,763 [ДИ 1,331–2,335] ($p<0,05$)), спиронолактона (ОШ 1,699 [ДИ 1,060 - 2,725] ($p<0,05$)) и других комбинаций диуретиков (ОШ 1,140 [ДИ 1,554–2,947] ($p<0,05$)). К моменту выписки из стационара коротко действующий фуросемид был отменен в 5,9% случаев (от общего числа

больных), в 3% был заменен на индапамид, в 0,9% - на гидрохлортиазид, в 0,4% - на торасемид (рис. 3.1.3.7). Достоверно увеличилось количество больных по сравнению со стационарным лечением, которым амбулаторно рекомендовались гидрохлортиазид и спиронолактон ($p < 0,05$), что было связано со снижением частоты использования комбинаций диуретиков (рис. 3.1.3.7). Индапамид был самым частоназначаемым диуретиком при выписке ($p < 0,05$) (рис. 3.3.7).

В ходе исследования в 2004-2006 гг. отмечено достоверное снижение частоты назначения диуретиков при выписке по сравнению с поступлением (ОШ 0,212 [ДИ 0,160–0,282] ($p < 0,05$)) и по сравнению со стационарным этапом (ОШ 0,241 [ДИ 0,181 – 0,321] ($p < 0,05$))(табл. 3.1.3.2).

Частота назначения диуретиков на разных этапах стационарного лечения и после выписки больным с инфарктом мозга в 2004-2006 гг. представлена на рисунке 3.1.3.8.

В 2004-2006 гг. при поступлении и на стационарном этапе лечения больных инфарктом мозга самым часто назначаемым диуретиком был фуросемид ($p < 0,05$), а при выписке - индапамид ($p < 0,05$) (рис. 3.1.3.8). К моменту выписки из стационара фуросемид был отменен у 24,9% пациентов (от общего числа больных), в 6,1% - был заменен на индапамид, в 0,7% - на спиронолактон (рис. 3.1.3.8).

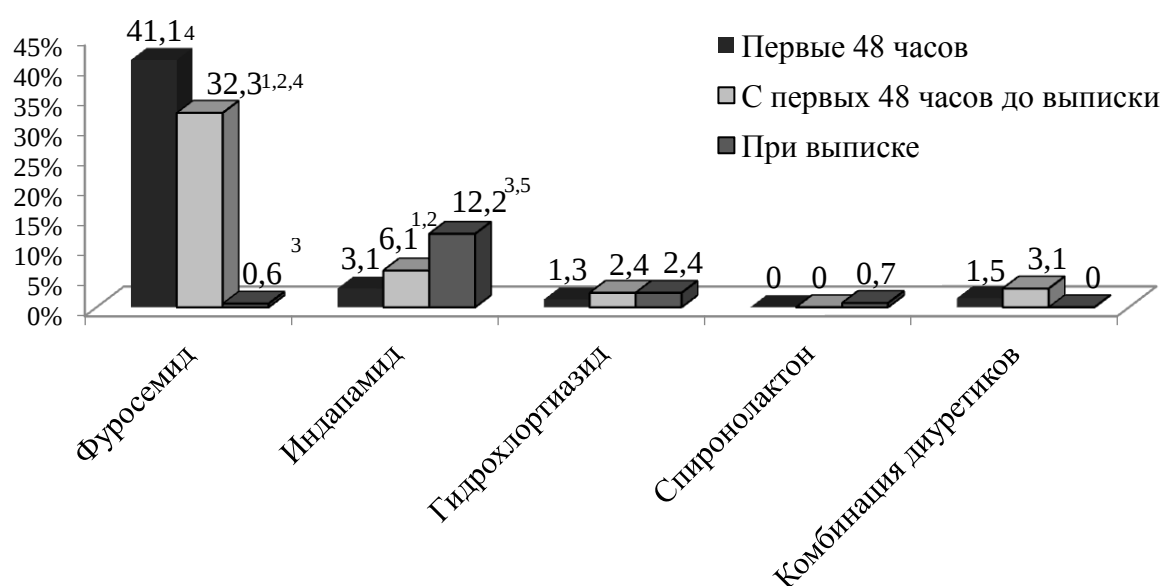


Рисунок 3.1.3.8. Частота (%) назначения диуретиков на разных этапах

стационарного лечения и после выписки в 2004-2006 гг.

Примечание:¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. при поступлении и в стационаре; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. в стационаре и при выписке; ³ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. при поступлении и при выписке; ⁴ - $p < 0,05$ при сравнении фуросемида с другими диуретиками при поступлении/в стационаре; ⁵ - $p < 0,05$ при сравнении индапамида с другими диуретиками при выписке.

Достоверно уменьшилась частота использования фуросемида на амбулаторном этапе (0,6%) по сравнению с поступлением (41,1%) (ОШ 0,008 [ДИ 0,003 – 0,025] ($p < 0,05$)) и лечением в стационаре (32,3%) (ОШ 0,012 [ДИ 0,004 – 0,037] ($p < 0,05$)). При выписке индапамид рекомендовался достоверно чаще (12,2%), чем при поступлении (3,1%) (ОШ 4,282 [ДИ 2,477 – 7,402] ($p < 0,05$)) и в стационаре (6,1%) (ОШ 2,139 [ДИ 1,383 – 3,308] ($p < 0,05$)).

Таким образом, частота применения диуретиков в 2004-2006 гг. при поступлении и в стационаре достоверно не отличалась от показателя 2009-2011 гг. ($p > 0,05$), однако при выписке в 2009-2011 гг. диуретики назначались чаще, чем в 2004-2006 гг. (ОШ 5,677 [ДИ 4,331–7,442] ($p < 0,05$)) (табл. 3.1.3.2). По данным проведенного исследования в 2009-2011 гг. фуросемид достоверно реже назначался при поступлении (ОШ 0,206 [ДИ 0,157–0,271] ($p < 0,05$)) и на стационарном этапе лечения (ОШ 0,239 [ДИ 0,178–0,321] ($p < 0,05$)), по сравнению с 2004-2006 гг. Вероятно это связано с тем, что врачи стали учитывать тот факт, что в остром периоде инфаркта мозга необходимо избегать резкого снижения АД, что может усугубить ишемию мозга. В 2009-2011 гг. по сравнению с 2004-2006 гг. возросло количество больных, получающих индапамид, который достоверно снижает частоту повторных инсультов: данный препарат чаще стал рекомендоваться как при поступлении (ОШ 4,293 [ДИ 2,528 – 7,290] ($p < 0,05$)) и на стационарном этапе лечения (ОШ 3,780 [ДИ 2,547 – 5,610] ($p < 0,05$)), так и при выписке (ОШ 2,118 [ДИ 1,556 – 2,883] ($p < 0,05$)).

Назначение других групп антигипертензивных ЛС

В 2009-2011 гг. по сравнению с 2004-2006 гг., достоверно возросла частота назначений β -АБ на всех этапах лечения ($p < 0,05$) (табл. 3.1.3.2.). Данная

группа препаратов использовалась в лечении сопутствующих заболеваний (ИБС, ФП, сердечной недостаточности) у пациентов с инфарктом мозга.

БКК при остром инфаркте мозга (28 исследований, 7521 пациент) не доказали своей эффективности, а высокие дозы и внутривенное назначение ухудшали исходы [Horn J., Limburg M., 2001]. В 2009-2011 гг. частота назначений БКК была достоверно выше, чем в 2004-2011 гг., на стационарном этапе (ОШ 1,988 [1,392 – 2,840] ($p < 0,05$)) и при выписке (ОШ 2,163 [ДИ 1,446 – 3,235] ($p < 0,05$)) (табл. 3.1.3.2). Кроме того, в 2009-2011 гг. выявлено достоверное увеличение частоты назначений БКК как на стационарном этапе (ОШ 2,808 [ДИ 1,977 – 3,988] ($p < 0,05$)), так и при выписке (ОШ 2,221 [ДИ 1,549 – 3,185] ($p < 0,05$)), по сравнению с поступлением (табл. 3.1.3.2)

Вследствие быстрого снижения уровня АД необходимо избегать использования нифедипина [Grossman E. et al., 1996], однако в 2004-2006 гг. данный препарат при поступлении был назначен в 4,2% случаев, на стационарном этапе – в 5,7%, при выписке – в 2,8%. В 2009-2011 гг. частота назначения нифедипина достоверно снизилась: в первые 48 часов данный препарат не использовался, частота назначений в стационаре составила 1,3% (ОШ 0,219 [ДИ 0,107–0,451] ($p < 0,05$), по сравнению с 2004-2006 гг.), а при выписке на амбулаторный этап наблюдалась тенденция к снижению назначения нифедипина у пациентов после инфаркта мозга (1,3%) (ОШ 0,467 [ДИ 0,208 – 1,048] ($p > 0,05$), по сравнению с 2004-2006 гг.).

Антигипертензивные ЛС центрального действия назначались в единичных случаях в 2009-2011 гг. (табл. 3.1.3.2)

Антигиперлипидемические ЛС в терапии инфаркта мозга

В 2009-2011 гг. статины с целью вторичной профилактики в первые 48 часов стационарного лечения назначались 5,5% больных с инфарктом мозга, в то время как ишемическая болезнь сердца и гиперлипидемия были диагностированы у 55,3% и у 74,7% больных соответственно. В ходе стационарного лечения количество больных, получающих статины достоверно увеличилось и составило 9,2% (ОШ 1,734 [ДИ 1,166–2,578] ($p < 0,05$)), по

сравнению с поступлением). Коррекции доз в стационаре при назначении антигиперлипидемической терапии не проводилось. В рекомендациях при выписке из стационара статины рекомендовались уже 25,6% пациентов, что также достоверно выше, чем при поступлении (ОШ 5,896 [ДИ 4,150–8,376] ($p<0,05$)) и в стационаре (ОШ 3,400 [ДИ 2,532–4,566] ($p<0,05$)). Противопоказаний для назначения препаратов данной группы в историях болезней отмечено не было, однако 74,4% больных терапия статинами при выписке на амбулаторный этап лечения не назначалась.

В 2004-2006 гг. при поступлении и в стационаре статины не использовались. Лишь 1,3% пациентов при выписке были рекомендованы ЛС данной группы, что было достоверно ниже, чем в 2009-2011 гг. (ОШ 0,038 [ДИ 0,018–0,082] ($p<0,05$)). Остальным пациентам (98,7%) терапия статинами не назначалась, противопоказаний для назначения данных ЛС в историях болезней выявлено не было.

Частота назначения статинов на разных этапах стационарного лечения и после выписки в 2009-2011 гг. и в 2004 гг.-2006 гг. представлена на рисунке 3.1.3.9.

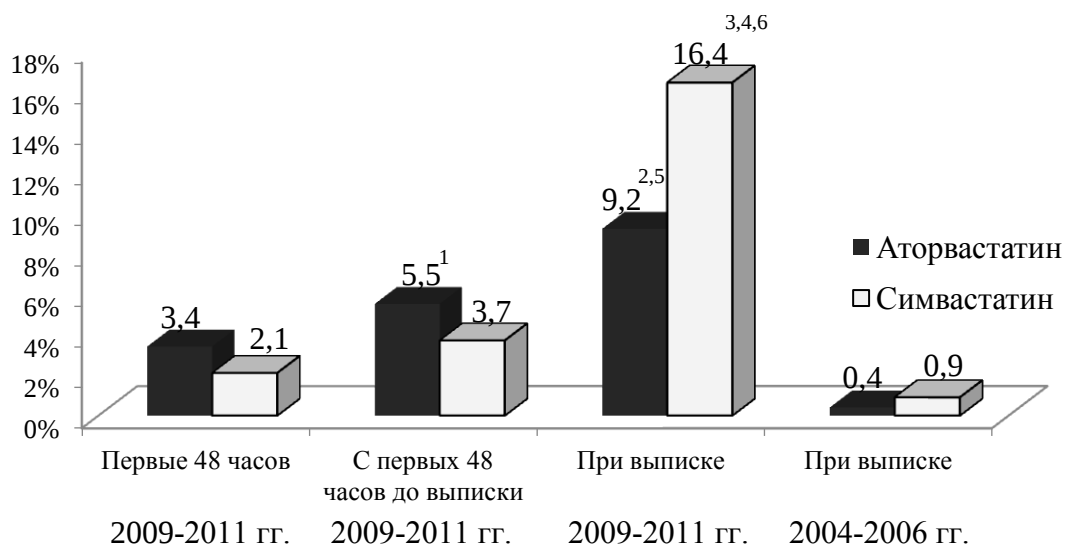


Рисунок 3.1.3.9. Частота (%) назначения статинов на разных этапах стационарного лечения и после выписки в 2009-2011 гг. и в 2004-2006 гг.

Примечание:¹ - $p<0,05$ при сравнении аторвастатина при поступлении и в стационаре в 2009-2011 гг.; ² - $p<0,05$ при сравнении аторвастатина в стационаре и при выписке в 2009-

2011 гг.; ³ - $p < 0,05$ при сравнении симвастатина в стационаре и при выписке в 2009-2011 гг.; ⁴ - $p < 0,05$ при сравнении симвастатина и аторвастатина при выписке в 2009-2011 гг.; ⁵ - $p < 0,05$ при сравнении аторвастатина при выписке в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.; ⁶ - $p < 0,05$ при сравнении симвастатина при выписке в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.

По результатам проведенного исследования в 2009-2011 гг. отмечался достоверный рост частоты назначений аторвастатина на стационарном этапе (5,5%) по сравнению с поступлением (3,4%) (ОШ 1,651 [ДИ 1,002 – 2,722] ($p < 0,05$)) и при выписке на амбулаторное наблюдение (9,2%) (ОШ 1,734 [ДИ 1,166 – 2,578] ($p < 0,05$), по сравнению со стационаром). Достоверно увеличилось количество пациентов, которым рекомендовался симвастатин при выписке (ОШ 5,144 [ДИ 3,369 – 7,855] ($p < 0,05$), по сравнению со стационаром). В 2009-2011 гг. при выписке симвастатин рекомендовался достоверно чаще, чем аторвастатин (ОШ 1,940 [ДИ 1,420–2,650] ($p < 0,05$)) (рис. 3.1.3.9).

В 2004-2006 гг. при выписке симвастатин и аторвастатин назначались в единичных случаях. В 2009-2011 гг. как частота назначения симвастатина достоверно превышала показатель 2004-2006 гг. (ОШ 21,075 [8,558 – 51,901] ($p < 0,05$)), так и частота аторвастатина была значима выше, чем в 2004-2006 гг. (ОШ 27,312 [ДИ 6,667 – 111,879] ($p < 0,05$)).

Таким образом, частота назначения статинов на разных этапах лечения как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг. оставалась низкой. В 2009-2011 гг. у незначительной части пациентов статины стали назначаться сразу при поступлении в стационар. Выявлено достоверное увеличение частоты назначений антигиперлипидемических ЛС в 2009-2011 гг. при выписке, по сравнению с 2004-2006 гг. (ОШ 26,285 [ДИ 12,253–56,384] ($p < 0,05$)).

Нейропротекторы в терапии инфаркта мозга

В настоящее время отсутствуют рекомендации по лечению острого ишемического инсульта при помощи нейропротективных препаратов (Класс I, уровень A) [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Jauch E.C. et al., 2013].

В ходе исследования было выявлено частое назначение препаратов, предположительно обладающих метаболическим, нейропротективным,

вазоактивным действием, с низким уровнем доказательности (C, D) [ESO, 2008; Adams H.P. et al., 2007; Чучалин А.Г. и соавт., 2009; Jauch E.C. et al., 2013], как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг. Частота назначения ЛС с вазоактивными, нейропротективными и метаболическими свойствами на разных этапах стационарного лечения пациентов с инфарктом мозга в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг. представлена на рисунке 3.1.3.10.

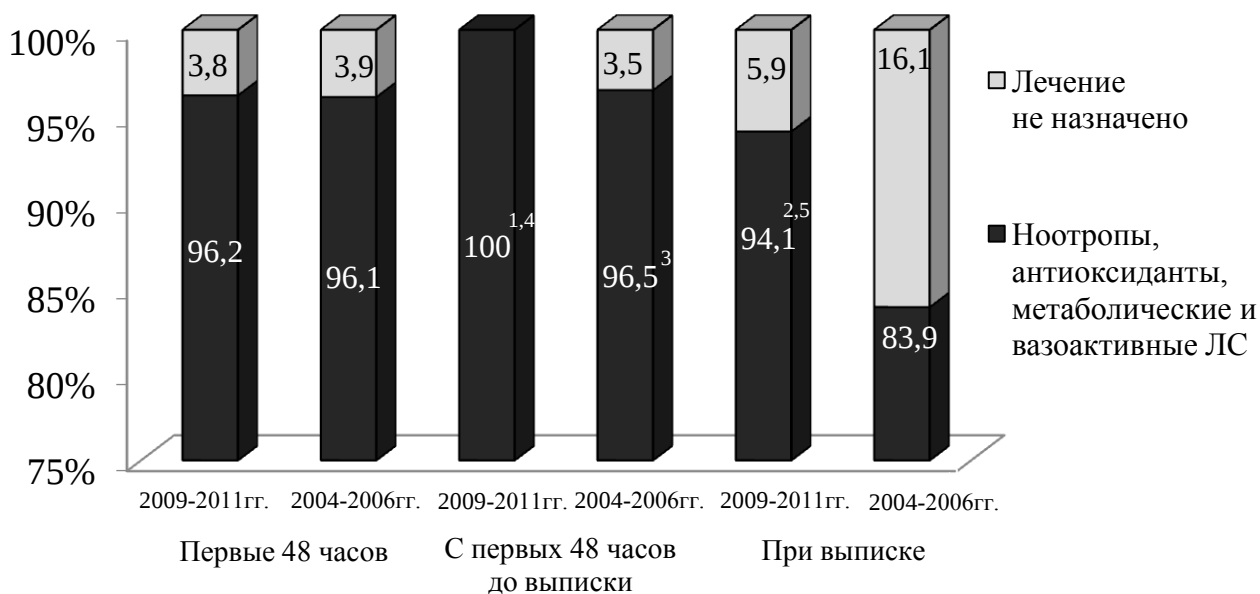


Рисунок 3.1.3.10. Частота (%) назначения нейропротекторов на разных этапах стационарного лечения в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.

Примечание:¹ - $p < 0,05$ при сравнении нейропротекторов при поступлении и в стационаре в 2009-2011 гг.; ² - $p < 0,05$ при сравнении нейропротекторов в стационаре и при выписке в 2009-2011 гг.; ³ - $p < 0,05$ при сравнении нейропротекторов в стационаре и при выписке в 2004-2006 гг.; ⁴ - $p < 0,05$ при сравнении нейропротекторов в стационаре в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.; ⁵ - $p < 0,05$ при сравнении нейропротекторов при выписке в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.

В 2009-2011 гг. 96,2% больных, поступивших с диагнозом инфаркт мозга, получили нейропротекторы в первые 48 часов стационарного лечения (рис. 3.1.3.10.). Противопоказания при поступлении в стационар для назначения этих препаратов в историях болезней отмечены не были. В ходе дальнейшего стационарного лечения нейропротекторы были добавлены к лечению еще у 29 больных (3,8% от общего числа пациентов), на $3,5 \pm 1,1$ сутки стационарного лечения. При выписке из стационара нейропротекторы были рекомендованы для

дальнейшего приема 94,1% пациентов, которые принимали данную группу в стационаре. Частота назначения нейропротекторов в стационаре достоверно превышала частоту при поступлении (ОШ 30,108 [ДИ 4,091 – 221,599] ($p < 0,05$)), и при выписке (ОШ 47,762 [ДИ 6,566 – 347,409] ($p < 0,05$)) (рис. 3.1.3.10).

Нейропротекторы, назначенные больным в 2009-2011 гг. на различных этапах стационарного лечения, представлены на рисунке 3.1.3.11.

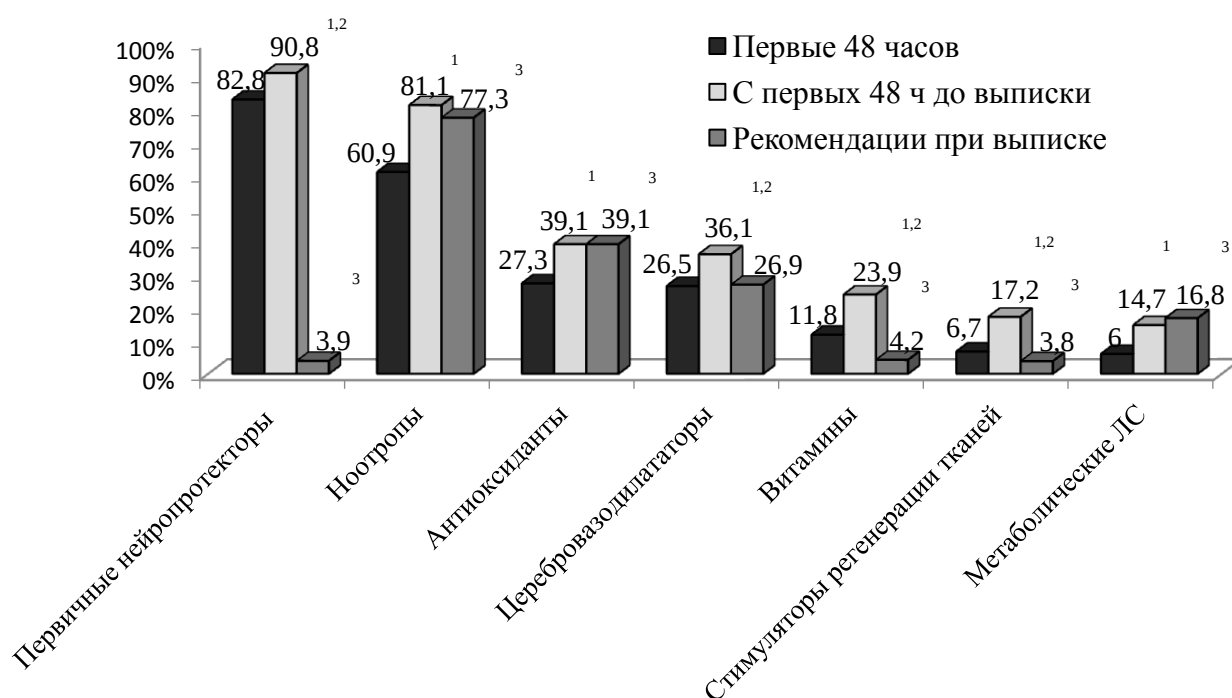


Рисунок 3.1.3.11. Частота (%) назначения групп ЛС с нейропротективным действием на разных этапах стационарного лечения в 2009-2011 гг.

Примечание:¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. при поступлении и в стационаре; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. в стационаре и при выписке; ³ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. при поступлении и при выписке.

В 2009-2011 гг. в первые 48 часов наиболее часто назначаемой группой были первичные нейропротекторы (рис. 3.1.3.11) - глицин и магния сульфат: магния сульфат применялся у 64,7%, глицин – у 1,7%, глицин+магния сульфат – у 16,4% больных (от общего числа пациентов). В ходе дальнейшего стационарного лечения их частота достоверно увеличилась и составила 90,8%

(ОШ 2,052 [ДИ 1,506 –2,797] ($p<0,05$), по сравнению с поступлением) (рис. 3.1.3.11). Магния сульфат назначался в 61,8%, глицин – в 4,2%, глицин+магния сульфат – в 24,8% случаев. При выписке назначение первичных нейротекторов резко снизилось до 3,9% (ОШ 0,004 [ДИ 0,003–0,006] ($p<0,05$), по сравнению со стационаром) (рис. 3.1.3.11) и было представлено глицином.

При поступлении в 2009-2011 гг. несколько реже применялись ноотропы – в 60,9% случаев (рис. 3.1.3.11). Самым часто назначаемым препаратом из данной группы был пирацетам – 48,9%, в 2,9% назначалась никотиноил гамма-аминомасляная кислота, цитиколин и церебролизин рекомендовались в 0,8% случаев каждый, полипептиды из коры головного мозга скота – в 0,4%, комбинация из нескольких ноотропов – в 7,1%. В ходе госпитализации частота назначения ноотропов достоверно возросла до 81,1% (ОШ 2,756 [ДИ 2,184–3,478] ($p<0,05$), по сравнению с поступлением) (рис. 3.1.3.11): пирацетам использовался в 55,5% случаев, цитиколин – в 3,8%, церебролизин – в 0,8%, никотиноил гамма-аминомасляная кислота – в 3,8%, полипептиды из коры головного мозга скота – в 1,3%, комбинация из нескольких ноотропов – в 15,9%. При выписке назначение ноотропов несколько снизилось до 77,3% (ОШ 0,793 [ДИ 0,619 - 1,017] ($p>0,05$), по сравнению со стационаром) (рис. 3.1.3.11) и было представлено: пирацетамом в 39,9% случаев, холина альфосцератом – в 15,5%, цитиколином – в 3,4%, никотиноил гамма-аминомасляной кислотой – в 8,0%, полипептидами из коры головного мозга скота – в 2,9%, комбинацией из нескольких ноотропов – в 7,6%.

В 2009-2011 гг из антиоксидантов (27,3%) наиболее часто в первые часы назначался метилэтилпиридинол – 16,8% и этилметилгидроксипиридинасукцинат - 10,5%, частота которых в ходе стационарного лечения достоверно увеличилась и составила 39,1% (ОШ 1,711 [ДИ 1,379 – 2,123] ($p<0,05$)), по сравнению с поступлением) (рис. 3.1.3.11). Метилэтилпиридинол рекомендовался в 20,6% случаев и этилметилгидроксипиридинасукцинат – в 18,5%. При выписке данная частота в

группе сохранилась (рис. 3.1.3.11), однако назначался только этилметилгидроксипиридинасукцинат, что связано с тем, что препарат имеет таблетированную форму, которую удобно принимать на амбулаторном этапе.

Самыми распространенными церебровасодилататорами при поступлении в 2009-2011 гг. явились пентоксифиллин, который назначался 13,9% пациентов, и винпоцетин – 10,1%. В 2,5% случаев использовались другие препараты. В процессе стационарного лечения частота церебровасодилататоров достоверно увеличилась и составила 36,1% (ОШ 1,565 [ДИ 1,258 - 1,948] ($p < 0,05$), по сравнению с поступлением) (рис. 3.1.3.11): пентоксифиллин рекомендовался в 14,3% случаев, винпоцетин – в 17,6%, другие ЛС – в 4,2%. При выписке частота назначения данной группы достоверно снизилась (ОШ 0,652 [ДИ 0,524–0,810] ($p < 0,05$), по сравнению со стационаром) (рис. 3.1.3.11): винпоцетин рекомендовался в 14,3%, пентоксифиллин – в 2,9%, экстракт листьев гинкго двулопастного – в 9,7%.

В 2009-2011 гг. витамины при поступлении назначались в 11,8% случаев (рис. 3.1.3.11). Самой распространенной явилась группа В, которая рекомендовалась в 7,6% случаев, в 4,2% - назначены витамины других групп (С, РР). В стационаре частота назначения витаминов по сравнению с поступлением достоверно увеличилась (ОШ 2,343 [ДИ 1,778 – 3,087] ($p < 0,05$)) (рис. 3.1.3.11): витамины группы В назначались в 10,1% случаев, другие группы (С, РР)– в 5,9%, комбинации витаминов – в 7,9%. При выписке рекомендовались в 4,2% поливитаминные комплексы. Частота назначений витаминов на амбулаторный этап достоверно снизилась (ОШ 0,327 [ДИ 0,216–0,497] ($p < 0,05$), по сравнению с поступлением) и (ОШ 0,140 [ДИ 0,094–0,207] ($p < 0,05$)), по сравнению с рекомендациями в стационаре) (рис. 3.1.3.11).

Сцелью стимуляции регенерации тканей мозга в 2009-2011 гг. использовался актовегин (6,7%), частота которого в ходе госпитализации достоверно увеличилась до 17,2% (ОШ 2,894 [ДИ 2,058–4,070] ($p < 0,05$)), а при выписке снизилась до 3,8% (ОШ 0,191 [ДИ 0,126–0,289] ($p < 0,05$), по сравнению со стационарным лечением) (рис. 3.1.3.11).

Препараты, улучшающие метаболизм и стимулирующие тканевое дыхание в нейронах, в 2009-2011 гг. назначались у 6% больных при поступлении (рис. 3.1.3.11). При лечении в стационаре частота их использования достоверно увеличилась (14,7%) (ОШ 2,682 [ДИ 1,873–3,841] ($p<0,05$)), по сравнению с поступлением) и сохранилась на уровне 16,8% при выписке, что также достоверно больше, чем при поступлении (ОШ 3,143 [ДИ 2,207–4,475] ($p<0,05$)) (рис. 3.1.3.11).

В 2004-2006 гг. также свыше 96% больных получали нейропротекторы в первые 48 часов стационарного лечения (рис. 3.1.3.10). Противопоказания при поступлении в стационар для назначения этих препаратов в историях болезней отмечены не были. В ходе госпитального этапа нейропротекторы были добавлены к лечению 2 больным (0,4% от общего числа пациентов), на $3,2\pm 1,5$ сутки стационарного лечения. Частота назначения нейропротекторов при поступлении и в ходе стационарного лечения достоверно не отличалась (ОШ 1,110 [ДИ 0,590–2,088] ($p>0,05$)) (рис. 3.1.3.10). При выписке нейропротекторы были рекомендованы для дальнейшего приема 83,9% пациентов, что было достоверно ниже, чем в стационаре (ОШ 0,190 [ДИ 0,114–0,317] ($p<0,05$)) (рис. 3.1.3.10).

Нейропротекторы, назначенные больным в 2004-2006 гг. на различных этапах стационарного лечения, представлены на рисунке 3.1.3.12.

Первичные нейропротекторы в первые 48 часов в 2004-2006 гг. были наиболее часто назначаемой группой (82,3%) (рис. 3.1.3.12): магния сульфат применялся у 79,7%, глицин+магния сульфат – у 2,6% больных (от общего числа пациентов). В ходе дальнейшего стационарного лечения их частота несколько увеличилась и составила 83,9% (ОШ 1,126 [ДИ 0,819 - 1,547] ($p>0,05$)), по сравнению с поступлением) (рис. 3.1.3.12). Магния сульфат назначался в 79,1%, глицин+магния сульфат – в 4,8% случаев. При выписке назначение первичных нейропротекторов резко снизилось до 1,8% (ОШ 0,004 [ДИ 0,002 – 0,007] ($p<0,05$)) (рис. 3.1.3.12) и было представлено только глицином.

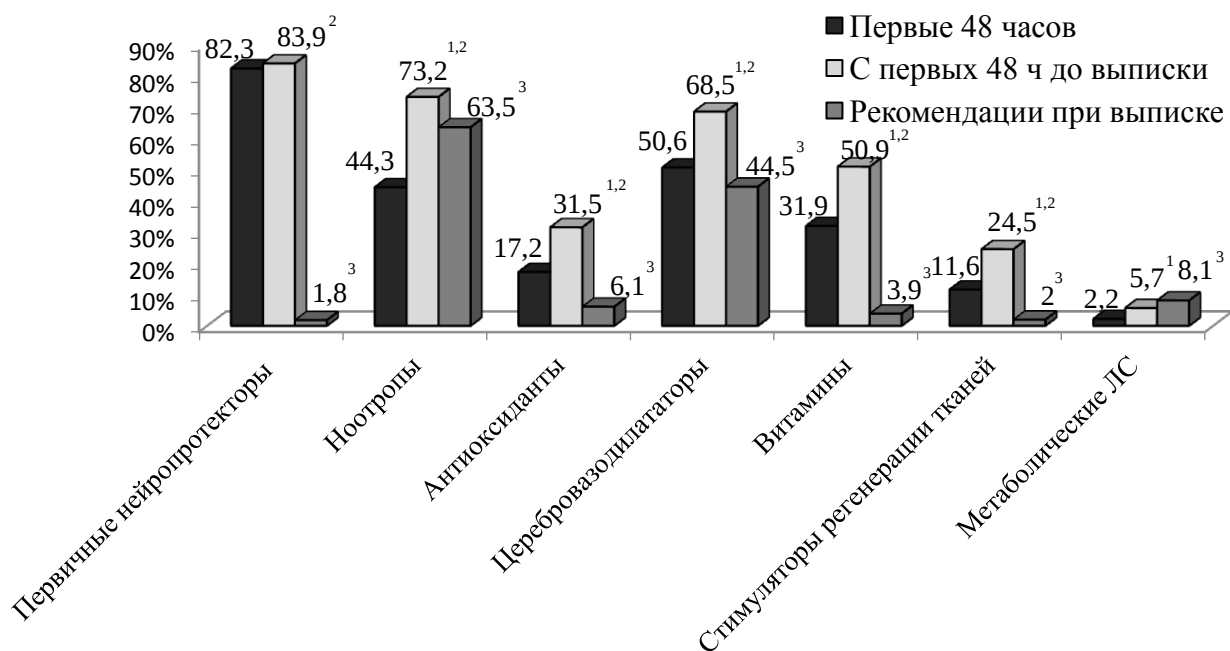


Рисунок 3.1.3.12. Частота (%) назначения групп ЛС с нейропротективным действием на разных этапах стационарного лечения в 2004-2006 гг.

Примечание:¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. при поступлении и в стационаре; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. в стационаре и при выписке; ³ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. при поступлении и при выписке.

Несколько реже при поступлении в 2004-2006 гг. применялись ноотропы – 44,3% (рис. 3.1.3.12.). Самым часто назначаемым препаратом из данной группы был пирацетам – 38,0%, в 4,6% назначался холина альфосцерат, полипептиды из коры головного мозга скота – в 1,7%. В ходе госпитализации частота назначения ноотропов достоверно возросла до 73,2% (ОШ 3,445 [ДИ 2,670–4,445] ($p < 0,05$), по сравнению с поступлением): пирацетам использовался в 51,0% случаев, цитиколин – в 0,3%, холина альфосцерат – в 5,8%, никотиноил гамма-аминомасляная кислота – в 0,6%, полипептиды из коры головного мозга скота – в 2,6%, комбинация из нескольких ноотропов – в 12,9%. При выписке назначение ноотропов несколько снизилось до 63,5% (ОШ 0,635 [ДИ 0,490–0,822] ($p < 0,05$), по сравнению со стационаром) и было представлено: пирацетамом в 33,5% случаев, холина альфосцератом – в 3,9%, цитиколином – в 0,3%, никотиноил гамма-аминомасляной кислотой – в 2,9%, полипептидами из

коры головного мозга скота – в 0,3%, комбинацией из нескольких ноотропов – в 22,6%.

В 2004-2006 гг. антиоксиданты в первые часы назначались в 17,2% случаев: метилэтилпиридинол – в 9,6% и этилметилгидроксипиридинасукцинат – в 7,6%, частота которых в ходе стационарного лечения достоверно увеличилась и составила 31,5% (ОШ 2,225 [ДИ 1,669–2,967] ($p<0,05$)) (рис. 3.1.3.12). Метилэтилпиридинол рекомендовался в 23,2% случаев и этилметилгидроксипиридинасукцинат – в 8,3%. При выписке частота в группе уменьшилась и составила 6,1% (ОШ 0,141 [ДИ 0,095–0,209] ($p<0,05$), по сравнению со стационаром) (рис. 3.1.3.12) (назначался только этилметилгидроксипиридинасукцинат).

Частота назначения церебровасодилаторов в первые 48 часов в 2004-2006 гг. составила 50,6% (рис. 3.1.3.12). Самыми распространенными церебровасодилаторами при поступлении явились эуфиллин – 25,5%, пентоксифиллин, который назначался 11,3% пациентов, и винпоцетин – 12,6%. В 1,2% случаев использовались другие препараты. В процессе стационарного лечения частота церебровасодилаторов достоверно увеличилась и составила 68,5% (ОШ 2,122 [ДИ 1,657 - 2,718] ($p<0,05$), по сравнению с поступлением) (рис. 3.1.3.12): пентоксифиллин рекомендовался в 20,1% случаев, винпоцетин – в 20,3%, эуфиллин – в 8,7%, комбинации церебровасодилаторов – в 19,4%. При выписке частота назначения данной группы достоверно снизилась (ОШ 0,369 [ДИ 0,288–0,473] ($p<0,05$), по сравнению со стационаром) (рис. 3.1.3.12): винпоцетин рекомендовался в 23,9%, пентоксифиллин – в 6,5%, экстракт листьев гинкго двулопастного – в 13,2%, другие ЛС – в 0,9%.

Из витаминов при поступлении в 2004-2006 гг. (31,9%) (рис. 3.1.3.12) самым распространенным явился витамин РР, который рекомендовался в 18,1% случаев, в 8,1% - назначены витамины группы В, в 5,7% - препараты других групп (С, Е). В стационаре достоверно увеличилась частота использования данной группы (ОШ 2,213 [ДИ 1,729 – 2,833] ($p<0,05$), по сравнению с поступлением) (рис. 3.1.3.12): витамин РР назначались в 12,9% случаев, группа

В – в 12,6%, другие (Е, С) – в 7,7%, комбинации витаминов – в 17,7%. При выписке рекомендовались поливитаминные комплексы в 3,9%, что было достоверно ниже по сравнению с назначением витаминов при поступлении (ОШ 0,086 [ДИ 0,054–0,138] ($p<0,05$)) и в стационаре (ОШ 0,039 [ДИ 0,024–0,062] ($p<0,05$)) (рис. 3.1.3.12).

В первые часы при госпитализации с целью стимуляции регенерации тканей мозга использовался актовегин (11,6%), частота которого в ходе стационарного лечения достоверно увеличилась до 24,5% (ОШ 2,472 [ДИ 1,782–3,431] ($p<0,05$)), а при выписке снизилась до 2% (ОШ 0,064 [ДИ 0,034–0,119] ($p<0,05$), по сравнению со стационарным лечением) (рис. 3.1.3.12).

Препараты, улучшающие метаболизм и стимулирующие тканевое дыхание в нейронах, назначались у 2,2% больных при поступлении (рис. 3.1.3.12). При лечении в стационаре частота их использования несколько увеличилась (5,7%) (ОШ 2,679 [ДИ 1,361–5,275] ($p<0,05$), по сравнению с поступлением) и сохранилась на уровне 8,1% при выписке, что достоверно не отличалось от рекомендаций в стационаре (ОШ 1,456 [ДИ 0,905–2,344] ($p>0,05$)) (рис. 3.1.3.12).

Таким образом, в ходе исследования выявлена высокая частота назначения нейропротекторов: более 95% пациентов получали данную группу ЛС на стационарном этапе лечения как в 2009-2011 гг., так и в 2004-2006 гг., несмотря на то, что ни одно из ЛС не продемонстрировало своей способности улучшать исходы при инфаркте мозга [Adams H.P., et al., 2007; ESO, 2008]. Частота использования нейропротекторов при поступлении в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг. достоверно не отличалась (ОШ 1,019 [ДИ 0,575 – 1,806] ($p>0,05$)). Однако, в 2009-2011 гг. отмечено более частое назначение нейропротекторов, по сравнению с 2004-2006 гг., как на стационарном этапе (ОШ 27,646 [ДИ 3,690 – 207,159] ($p<0,05$)), так и при выписке на амбулаторный этап (ОШ 3,047 [ДИ 2,086 – 4,449] ($p<0,05$)) (рис. 3.1.3.10).

Результаты недавних исследований сульфата магнезии в качестве первичного нейропротектора оказались негативными [Muir K.W., et al. 2004].

Назначение данного препарата в первые часы госпитализации в 2009-2011 гг. (64,7%) достоверно снизилось по сравнению с 2004-2006 гг. (79,7%)(ОШ 0,467 [ДИ 0,361–0,603] ($p<0,05$)).

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 [Flicker L., et al., 2001; De Deyn P.P., et al. 1997], однако в реальной практике на стационарном этапе пирацетам использовался у свыше 50% больных, как в 2009-2011 гг., так и в 2004-2006 гг.

Введение сосудорасширяющих средств, таких как пентоксифиллин, не рекомендуется для лечения пациентов с острым ишемическим инсультом (класс III, уровень доказательности A) [Adams H.P., et al., 2007; Jauch E.C., et al., 2013], однако данная группа активно назначалась как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг. Хотя, в 2009-2011 гг. назначение церебровасодилаторов достоверно снизилось по сравнению с 2004-2006 гг., как при поступлении (ОШ 0,353 [ДИ 0,280–0,445] ($p<0,05$)) и на стационарном этапе (ОШ 0,260 [ДИ 0,206–0,329] ($p<0,05$)), так и при выписке (ОШ 0,460 [ДИ 0,364–0,580] ($p<0,05$)).

Дополнительное употребление витаминов с антиоксидантными свойствами (А, Е, С) также не рекомендуется (Класс I, уровень А) [ESO, 2008]. Витамины, снижающие уровень гомоцистеина (В12, В6), не снижают частоту повторного инсульта и могут увеличивать частоту сосудистых событий [Wald D. Et al, 2002; Toole J. et al., 2004]. В реальной практике данная группа в 2009-2011 гг. стала рекомендоваться достоверно реже как при поступлении (11,8%) (ОШ 0,286 [ДИ 0,215–0,380] ($p<0,05$)), так и в стационаре (23,9%) (ОШ 0,302 [ДИ 0,239–0,383] ($p<0,05$)) по сравнению с 2004-2006 гг. (31,9% и 50,9% соответственно). Достоверных различий при назначении витаминов на амбулаторный этап выявлено не было.

Инфузионная терапия

Внутривенное применение физиологического раствора в течение первых 24 часов после инфаркта мозга (Класс IV, GCP) [ESO, 2008] и отказ от использования растворов декстрозы в раннем периоде является общепринятой

практикой [Gray C.S. et al., 2007]. Однако, использование раствора декстрозы при поступлении было выявлено в 7,6% случаев в 2009-2011 гг., что достоверно ниже, чем в 2004-2006 гг. (22,5%) (ОШ 0,284 [ДИ 0,203–0,397] ($p<0,05$)). В раннем периоде инфаркта мозга на стационарном этапе частота назначения декстрозы в 2009-2011 гг. достоверно увеличилась (36,6%) (ОШ 7,011 [ДИ 5,165–9,518] ($p<0,05$), по сравнению с поступлением), в 2004-2006 гг. - достоверно не изменилась (20,3%) (ОШ 0,877 [ДИ 0,656 - 1,172] ($p>0,05$), по сравнению с поступлением). На стационарном этапе в 2009-2011 гг. частота использования декстрозы достоверно превышала показатель 2004-2006 гг. (ОШ 2,269 [ДИ 1,756–2,930] ($p<0,05$)).

Частота назначения физиологического раствора при поступлении и на стационарном этапе в 2009-2011 гг. составила 77,3% и 76,9% соответственно (ОШ 0,978 [ДИ 0,770 - 1,242] ($p>0,05$)), в 2004-2006 гг. – 84,9% и 82,5% соответственно (ОШ 0,839 [ДИ 0,607 - 1,158] ($p>0,05$)). Показатель 2009-2011 гг. был достоверно ниже по сравнению с 2004-2006 гг., как при поступлении (ОШ 0,607 [ДИ 0,454–0,811] ($p<0,05$)), так и в ходе стационарного лечения ОШ 0,708 [ДИ 0,536–0,935] ($p<0,05$)). Вероятно, полученные изменения обусловлены желанием врачей уменьшить частоту назначения препаратов, не обладающих способностью улучшать прогноз и исход при инфаркте мозга.

Таким образом, несмотря на то, что большая часть исследований не показала положительного влияния внутривенной инфузионной терапии и гемодилюции на исход инсульта [Asplund K., et al., 1993], однако выявлено частое назначение препаратов данной группы в ходе стационарного лечения, как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг.

Назначение ЛС других фармакологических групп

Препараты других фармакологических групп применялись в качестве симптоматического лечения или терапии осложнений инфаркта мозга. Поэтому частота использования препаратов этих групп рассматривались с момента поступления и до выписки из стационара. Препараты других групп, назначенные у больных с инфарктом мозга в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.

представлены на таблице 3.1.3.3.

таблица 3.1.3.3

Частота (%) применения препаратов других групп, использовавшихся для терапии инфаркта мозга, в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.

Группы препаратов	Первые 48 часов		С первых 48 ч до выписки		Рекомендации при выписке	
	2009-2011 гг. (n=762)	2004-2006 гг. (n=542)	2009-2011 гг. (n=762)	2004-2006 гг. (n=542)	2009-2011 гг. (n=762)	2004-2006 гг. (n=542)
Плазмозаменители	1,8	3,1	3,4	5,2	-	-
Антиаритмические	3,7 ^{2,3}	4,8 ⁵	9,2 ⁷⁰	9,4	7,3 ⁵⁶	7,0
Анксиолитики	6,7 ²	7,7 ^{5,6}	14,4 ⁴	12,9 ⁷	4,6 ¹	0,4
Противорвотные	5,6 ¹	2,6	4,2	3,1	-	-
Препарат гистамина	4,6 ^{1,3}	1,3 ⁶	3,8 ⁴	2,8	8,0 ¹	4,2
Нитраты	4,2 ²	4,6	8,8 ⁴	7,0 ⁷	2,9	3,9
Миотропные спазмолитики	3,8 ^{1,2,3}	21,8 ⁶	15,5 ^{1,4}	22,5 ⁷	9,7 ¹	3,0
Гипогликемические	7,1 ^{1,3}	18,1 ⁶	6,3 ^{1,4}	20,7 ⁷	12,6 ¹	5,7
Антигистаминные	9,7 ^{2,3}	10,9 ^{5,6}	15,1 ⁴	18,1 ⁷	0,4	-
ГКС*	2,9 ^{1,2}	6,1	5,5	6,8	-	-
Антибиотики	3,8 ^{1,2}	8,1 ^{5,6}	19,3 ⁴	19,9 ⁷	5,5 ¹	1,0
НПВС**	6,8 ^{1,2,3}	13,3 ⁶	12,2 ^{1,4}	17,2 ⁷	0,8	0,2
Гастропротекторы	2,1 ^{1,2,3}	0,4	3,9 ¹	0,2	4,2 ¹	0,9

Примечание: * ГКС – глюкокортикостероиды; ** НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты; ¹ - p<0,05 при сравнении показателей в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг; ² - p<0,05 при сравнении показателей в 2009-2011 гг. при поступлении и в стационаре; ³ - p<0,05 при сравнении показателей в 2009-2011 гг. при поступлении и при выписке; ⁴ - p<0,05 при сравнении показателей в 2009-2011 гг. в стационаре и при выписке; ⁵ - p<0,05 при сравнении показателей в 2004-2006 гг. при поступлении и в стационаре; ⁶ - p<0,05 при сравнении показателей в 2004-2006 гг. при поступлении и при выписке; ⁷ - p<0,05 при сравнении показателей в 2004-2006 гг. в стационаре и при выписке.

Частота применения препаратов других групп в исследованных

стационарах в 2004-2006 гг. и 2009-2011 гг., была в основном сопоставима (табл. 3.1.3.3). Не выявлено достоверных различий в частоте назначения на стационарном этапе плазмозаменителей, антиаритмических, анксиолитиков, противорвотных, ГКС, антибиотиков, препаратов гистамина, нитратов, антигистаминных ЛС ($p>0,05$) (табл. 3.1.3.3). На всех этапах лечения достоверно чаще в 2009-2011 гг. ($p<0,05$), по сравнению с 2004-2006 гг. назначались НПВС, гастропротекторы, при поступлении противорвотные ЛС и препараты гистамина, при выписке – анксиолитики (табл. 3.1.3.3). При поступлении в 2009-2011 гг. по сравнению с 2004-2006 гг. достоверно реже ($p<0,05$) назначались миотропные спазмолитики, гипогликемические препараты, антибиотики, ГКС, НПВС. Однако, при выписке в 2009-2011 гг. миотропные спазмолитики, гипогликемические препараты и антибиотики рекомендовались достоверно чаще ($p<0,05$), чем в 2004-2006 гг. (табл.3.1.3.3). ГКС не рекомендуется применять у пациентов с отеком головного мозга, ввиду отсутствия доказательной эффективности данных препаратов и повышенного риска инфекционных осложнений на фоне их приема (класс III, уровень доказательности A) [Adams H.P., et al., 2007; Jauch E.C., et al., 2013], однако на стационарном этапе данная группа назначалась 5,5% больных в 2009-2011 гг. и 6,8% - в 2004-2006 гг. ($p>0,05$) (табл. 3.1.3.3).

Таким образом, часть больных в 2004-2006 гг. и 2009-2011 гг. получала препараты, не обладающие доказанной эффективностью при инфаркте мозга (анксиолитики, миотропные спазмолитики, антигистаминные ЛС, НПВС, ГКС).

Общие рекомендации при выписке на амбулаторный этап

Пациентам после перенесенного инфаркта мозга рекомендуется соблюдение диеты с ограничением употребления поваренной соли и насыщенных жиров, обогащенной богатыми клетчаткой фруктами и овощами (Класс IV, GCP) [ESO, 2008], однако при анализе историй болезней данную рекомендацию на амбулаторный этап получили лишь 16,0% пациентов в 2009-2011 гг., что было достоверно выше, чем в 2004-2006 гг. (3,9%) (ОШ 4,729 [ДИ 2,934–7,622] ($p<0,05$)).

Всем больным рекомендуется регулярный контроль уровня АД (Класс II, уровень A) [ESO, 2008]. Данная рекомендация была отражена в выписном эпикризе в 2009-2011 гг. у 55,1% больных, что гораздо выше по сравнению с 2004-2006 гг. (11,6%) (ОШ 9,415 [ДИ 6,983 - 12,695] ($p < 0,05$)).

После выписки из больницы всем пациентам рекомендуется продолжать реабилитацию в течение первого года (Класс II, уровень A) [ESO, 2008]. В 2009-2011 гг. 30,8% больных рекомендовалось проведение реабилитации (лечебной гимнастики, массажа, магнитотерапии) на амбулаторном этапе, что было достоверно выше, чем в 2004-2006 гг. (15%) (ОШ 2,538 [ДИ 1,915–3,364] ($p < 0,05$)).

Таким образом, выявлена низкая частота назначения общих немедикаментозных рекомендаций пациентам с инфарктом мозга, как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг., несмотря на некоторое увеличение их назначений за последний период времени.

3.1.4. Особенности фармакоэпидемиологии лекарственных средств, применяемых при инфаркте мозга, в стационарах разного типа

Тактика и качество медицинской помощи может зависеть от типа стационара (наличие или отсутствие кафедр высших медицинских учреждений) [Papanikolaou P.N. et al., 2006], поэтому для оптимизации лекарственной терапии инфаркта мозга требуется накопление сведений об особенностях оказания помощи пациентам в «реальной практике».

В ходе исследования проанализировано 546 случаев оказания госпитальной помощи больным инфарктом мозга, доставленных в экстренном порядке в стационар НКБ, и 216 случаев – в КБ.

Объем обследования больных

Количество больных, которым проведено инструментальное обследование с целью подтверждения диагноза инфаркт мозга в стационаре КБ и НКБ представлено на рисунке 3.1.4.1.

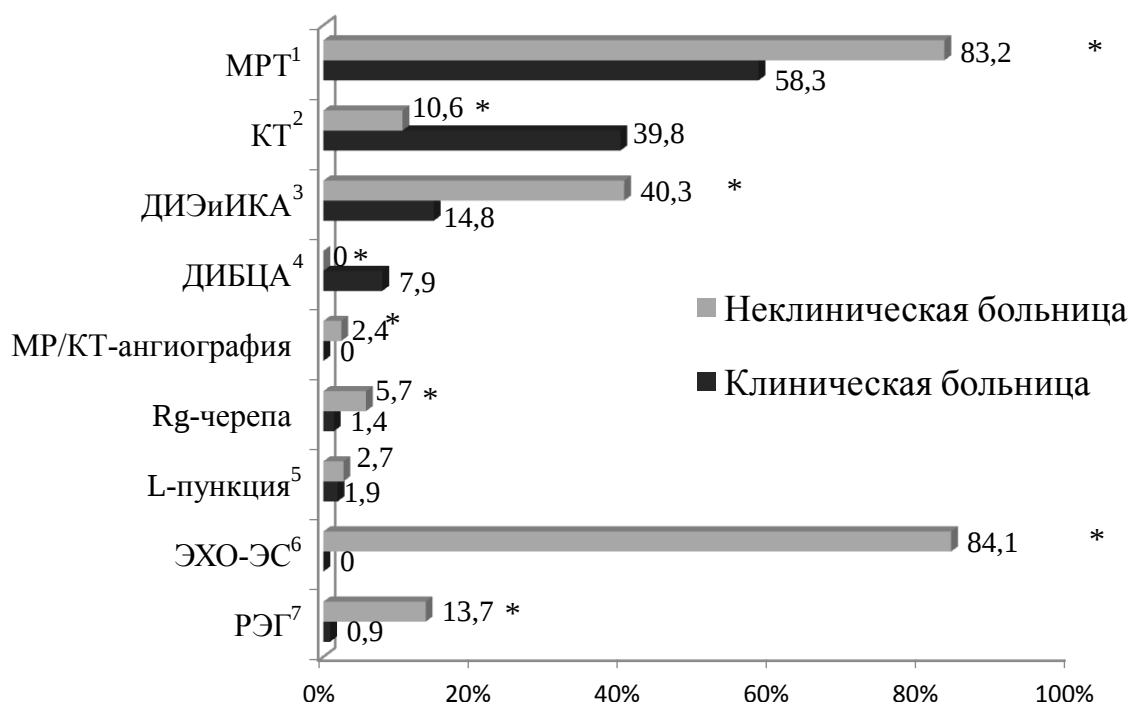


Рисунок 3.1.4.1. Количество больных (%), которым проведено инструментальное обследование с целью подтверждения диагноза инфаркт мозга в стационаре КБ и НКБ

Примечание: ¹МРТ – магнито-резонансная томография; ²КТ – компьютерная томография; ³ДИЭиИКА – дуплексное исследование экстра- и интракраниальных артерий; ⁴ДИБЦА - дуплексное исследование брахиоцефальных артерий; ⁵L-пункция – люмбальная пункция; ⁶ЭХО-ЭС - эхоэнцефалоскопия; ⁷РЭГ- реоэнцефалография; * - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей в КБ и НКБ.

По результатам исследования в КБ нейровизуализация была выполнена 98,1% больных: КТ использовалась в 39,8% случаев, МРТ - в 58,3%. В первые сутки нейровизуализация была проведена 25,9% пациентов. В НКБ частота диагностической визуализации головного мозга составила 93,8%: КТ проведена 10,6% больных, МРТ – 83,2%. КТ/МРТ обследование в первые сутки заболевания прошли лишь 160 (31,3%) пациентов. Частота выполнения нейровизуализации в КБ статистически значимо превышала показатели НКБ (ОШ 3,520 [ДИ 1,234 – 10,041] ($p < 0,05$)). КТ достоверно чаще проводилось в КБ (ОШ 5,566 [ДИ 3,787 – 8,181] ($p < 0,05$), по сравнению с НКБ). МРТ в КБ выполнялось достоверно реже, чем в НКБ (ОШ 0,284 [ДИ 0,200 – 0,403] ($p > 0,05$)). Частота проведения нейровизуализации в течение первых суток в

неврологических отделениях КБ и НКБ статистически значимо не отличалась (ОШ 0,771 [ДИ 0,538 – 1,104] ($p>0,05$)).

Таким образом, в КБ нейровизуализация проводилась достоверно чаще, чем в НКБ, в том числе с использованием КТ, которая является самым надежным методом исключения острого кровоизлияния перед проведением ТЛТ [Adams HP., et al., 2007; ESO, 2008; Гусев Е.И., 2009]. Возможно, различия в выборе метода нейровизуализации в исследованных стационарах связаны со сложившимися предпочтениями врачей-неврологов, которые принимают экстренных больных.

Из наиболее часто используемых ультразвуковых методов диагностики с доказанной эффективностью при инфаркте мозга в НКБ предпочтение отдавалось дуплексному исследованию экстракраниальных и интракраниальных артерий – 40,3%, по сравнению с КБ, где данный метод использовался в 14,8% случаев (ОШ 3,880 [ДИ 2,569–5,862] ($p<0,05$)).

Другие инструментальные методы диагностики инфаркта мозга без доказанной эффективности (рентгенография черепа, люмбальная пункция, эхоэнцефалоскопия, реоэнцефалография) в КБ использовались в единичных случаях (рис. 3.1.4.1). Отметим, что в НКБ эхоэнцефалоскопия была проведена 84,1% пациентов.

На госпитальном этапе в исследуемых стационарах всем больным с инфарктом мозга (в 100% случаев) проводилась ЭКГ диагностика ($p>0,05$).

Холтеровское мониторирование ЭКГ пациентам с инфарктом мозга после острейшего периода заболевания при наличии аритмий (Класс I, Уровень А) в КБ использовалось лишь у незначительной части больных – в 4,2% случаев, что достоверно не отличалось от показателя НКБ – 1,8% (ОШ 2,330 [ДИ 0,934 – 5,817] ($p>0,05$)).

При сравнении показателей КБ и НКБ было установлено, что частота проведения эхокардиографии в КБ – 9,3% была достоверно ниже, чем в НКБ – 32,4% (ОШ 0,213 [ДИ 0,130 – 0,349] ($p<0,05$)).

Развернутый общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов и СОЭ

поводился как в КБ, так и в НКБ в 100% случаев.

Биохимические показатели крови (креатинин, глюкоза, холестерин) исследовались у 87,5% больных в НКБ, что достоверно не отличалось от показателя КБ 88,4% (ОШ 0,920 [ДИ 0,565 – 1,499] ($p>0,05$)). Среди пациентов, поступивших на лечение, у которых определялся общий холестерин, достоверных отличий в частоте выявления гиперхолестеринемии в НКБ (72,8%) и в КБ (79,6%) не зафиксировано (ОШ 0,687 [ДИ 0,458–1,030] ($p>0,05$)).

Повышение уровня глюкозы в НКБ отмечалось у 22,9% больных, из них у 15,6 % был диагностирован СД 2 типа, а у 7,3% - выявлена постинсультная транзиторная гипергликемия. В КБ гипергликемия отмечена у 25,0% пациентов, из них у 17,1% больных выставлен диагноз СД 2 типа, у 7,9% - постинсультная транзиторная гипергликемия. Статистически значимых различий в частоте выявления гипергликемии в НКБ и КБ не обнаружено (ОШ 0,891 [ДИ 0,617- 1,286] ($p>0,05$)).

Коагулограмма выполнялась у 99,3% пациентов в НКБ и у 99,1% в КБ (ОШ 1,266 [ДИ 0,230 – 6,965] ($p>0,05$)). Активность креатинфосфокиназы и уровень электролитов оценивались в единичных случаях, как в НКБ (9,9%), так и в КБ (10,6%), и достоверно не отличались (ОШ 0,921 [ДИ 0,550 – 1,542] ($p>0,05$)). Протромбиновое время и АЧТВ определялись в 87,0% случаев в НКБ и в 86,6% в КБ, статистически значимых различий не выявлено (ОШ 1,038 [ДИ 0,652 – 1,650] ($p>0,05$)).

Консультации специалистов

В реальной практике, в НКБ терапевтом было осмотрено 23,8% пациентов, кардиологом 42,1%, терапевтом и кардиологом – 8,6% больных. При сравнении показателей в НКБ и КБ было установлено, что в КБ частота осмотра терапевтом пациентов с инфарктом мозга составила 25,0% (ОШ 1,067 [ДИ 0,740 – 1,537] ($p>0,05$)), кардиологом – 44,0% (ОШ 1,079 [ДИ 0,785 – 1,482] ($p>0,05$)), терапевтом и кардиологом – 8,3% (ОШ 0,965 [ДИ 0,547 – 1,703] ($p>0,05$)), что достоверно не отличалось от показателей в НКБ.

Частота осмотра офтальмологом пациентов после перенесенного инфаркта мозга в НКБ была сопоставима с показателями в КБ и составила 97,1% и 97,2% соответственно (ОШ 0,946 [ДИ 0,365 - 2,452] ($p>0,05$)).

В реальной практике в НКБ консультацию врача отделения физиотерапии получили 72,3% больных, в КБ этот показатель составил 25,5% случаев. Таким образом, в НКБ частота проведения ранней реабилитации была достоверно выше, чем в КБ (ОШ 7,657 [ДИ 5,348–10,965] ($p<0,05$)), что, возможно, связано с особенностями ведения медицинской документации и наличием врачей-реабилитологов в исследуемых стационарах.

Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых для терапии инфаркта мозга на госпитальном этапе в НКБ и КБ

При поступлении в НКБ одному больному с инфарктом мозга было назначено $5,76\pm 2,07$ препаратов (из них с доказанной эффективностью $2,57\pm 1,12$). При поступлении в КБ каждый больной получил $7,43\pm 2,36$ препаратов (из них с доказанной эффективностью $2,07\pm 0,95$). Количество ЛС, назначенных одному больному в первые сутки стационарного лечения в КБ статистически значимо превышало показатель НКБ ($p<0,05$). Количество назначенных одному больному препаратов с доказанной эффективностью в первые сутки лечения в исследованных стационарах значимо не отличалось ($p>0,05$).

В ходе проведения стационарного лечения количество ЛС, которые получал один больной в НКБ достоверно не изменилось - $6,01\pm 1,76$ (из них с доказанной эффективностью - $3,29\pm 1,45$), в КБ уменьшилось до $4,99\pm 1,63$ (из них с доказанной эффективностью - $3,15\pm 1,50$). Выявлена статистически значимая разница в количестве ЛС, получаемых одним больным, в исследованных стационарах: в НКБ выявлена полипрагмазия - на одного пациента приходилось достоверно большее количество ЛС, чем в КБ ($p<0,05$). Количество препаратов с доказанной эффективностью, которые получал один больной в НКБ статистически значимо не отличалось от показателя КБ

($p>0,05$).

Антитромботические ЛС в терапии инфаркта мозга

Частота назначения антитромботических ЛС на разных этапах стационарного лечения и после выписки из стационара больным с инфарктом мозга в НКБ и КБ представлена на рисунке 3.1.4.2.

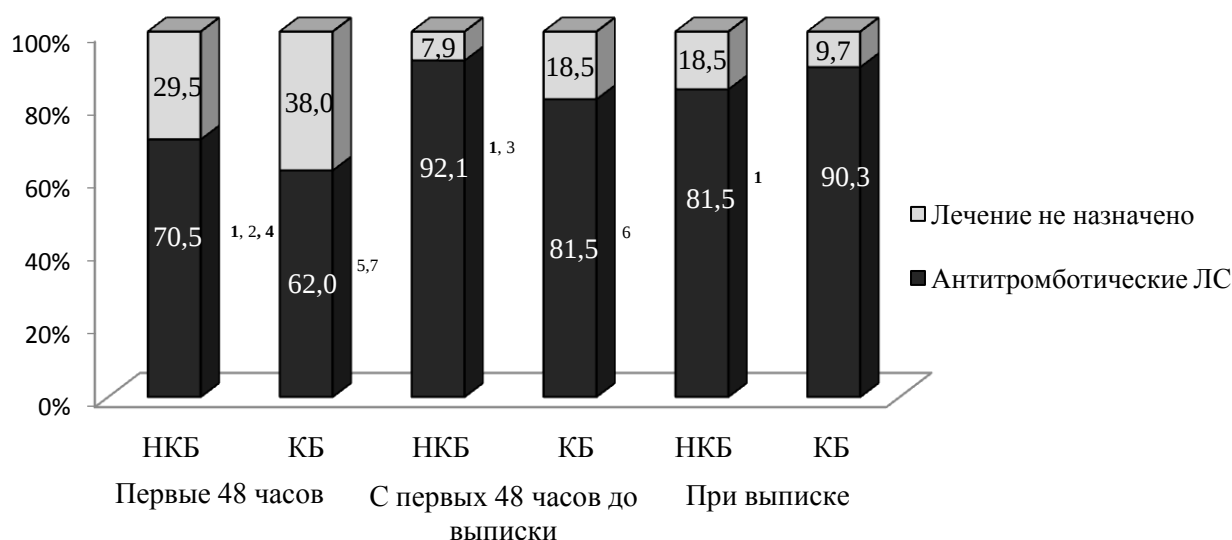


Рисунок 3.1.4.2. Частота (%) назначения антитромботических ЛС на разных этапах стационарного лечения и после выписки из стационара больным с инфарктом мозга в НКБ и КБ

Примечание:¹ - $p<0,05$ при сравнении показателей в НКБ и КБ; ² - $p<0,05$ при сравнении показателей в НКБ при поступлении и в стационаре; ³ - $p<0,05$ при сравнении показателей в КБ в стационаре и при выписке; ⁴ - $p<0,05$ при сравнении показателей в НКБ при поступлении и при выписке; ⁵ - $p<0,05$ при сравнении показателей в КБ при поступлении и в стационаре; ⁶ - $p<0,05$ при сравнении показателей в КБ в стационаре и при выписке; ⁷ - $p<0,05$ при сравнении показателей в КБ при поступлении и при выписке.

В ходе проведенного исследования выявлена недостаточная частота назначения антитромботических средств в первые 48 часов стационарного лечения, как в НКБ – 70,5%, так и в КБ – 62%. В НКБ антитромботические ЛС назначались достоверно чаще, чем в КБ, как при поступлении (ОШ 1,463 [ДИ 1,051 – 2,037] ($p<0,05$)), так и в ходе стационарного лечения (ОШ 2,659 [ДИ 1,672 – 4,226] ($p<0,05$)). Однако при выписке данные ЛС достоверно чаще рекомендовались в КБ (ОШ 2,108 [ДИ 1,279– 3,472] ($p<0,05$)), при сравнении с

НКБ) (рис. 3.1.4.2).

Частота назначения основных групп антитромботических препаратов при инфаркте мозга в НКБ и в КБ по г. Саратову представлена на таблице 3.1.4.1.

таблица 3.1.4.1

Частота (%) назначения основных групп антитромботических ЛС на разных этапах стационарного лечения больным инфарктом мозга в НКБ и КБ

Группы препаратов	Первые 48 часов		С первых 48 ч до выписки		Рекомендации при выписке	
	НКБ (n=546)	КБ (n=216)	НКБ (n=546)	КБ (n=216)	НКБ (n=546)	КБ (n=216)
Тромболитики	-	-	-	-	-	-
Антиагреганты	58,2 ^{2,3}	52,7 ³	78,4 ¹	59,7 ⁴	78,9 ¹	89,3
Антикоагулянты/ ОАК	4,8/0	7,4/0	3,7 ¹ /0,4	10,2/0,5	0/0,4	0/0,5
Антиагреганты +антикоагулянты	7,5 ¹	1,9	9,7	11,1 ⁴	2,2	0,5
ЛС не назначены	29,5	38,0	7,9	18,5	18,5	9,7

Примечание: НКБ – неклиническая больница; КБ – клиническая больница; ОАК – пероральные антикоагулянты; ¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ и КБ; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ при поступлении и в стационаре; ³ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ при поступлении и при выписке; ⁴ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ в стационаре и при выписке; ⁵ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в КБ при поступлении и при выписке; ⁶ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в КБ в стационаре и при выписке.

Рассмотрим каждую использовавшуюся группу препаратов отдельно.

Тромболитическая терапия

В настоящем исследовании ТЛТ не проводилась, несмотря на то, что в НКБ в первые 4,5 часа было госпитализировано 29,3% пациентов, которым выполнена нейровизуализация, а в КБ - 24,1% (23,6% проведена КТ/МРТ-диагностика).

Антиагреганты в терапии инфаркта мозга

В реальной практике антиагреганты в первые 48 часов нахождения в стационаре НКБ получали 58,2% больных с инфарктом мозга, в КБ антиагреганты были назначены в 52,7% случаев (табл. 3.1.4.1.). В КБ при сравнении с НКБ, статистически значимых отличий не наблюдалось (ОШ 0,801 [ДИ 0,584 – 1,100] ($p>0,05$)) (табл. 3.1.4.1).

Противопоказания для назначения антиагрегантов в стационаре (язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в анамнезе) были выявлены у 2,7% пациентов в НКБ и у 2,8% пациентов, находившихся на стационарном лечении в КБ ($p>0,05$).

В ходе дальнейшего стационарного лечения антиагреганты были добавлены к лечению в НКБ 20,2% больных на $6,2\pm 1,3$ сутки, в КБ – 7,0% на $6,3\pm 1,7$ сутки. Таким образом, в КБ прием антиагрегантов продолжил на стационарном этапе 59,7% пациентов (табл. 3.1.4.1), что было достоверно ниже показателя НКБ (78,4%) (ОШ 0,409 [ДИ 0,291 – 0,574] ($p<0,05$)) (табл. 3.1.4.1).

При выписке для дальнейшего приема ЛС данной группы с целью вторичной профилактики тромботических осложнений были рекомендованы 78,9% пациентов НКБ и 89,3% больным КБ. Таким образом, в КБ при выписке антиагреганты применялись достоверно чаще, чем в НКБ (ОШ 2,239 [ДИ 1,387 – 3,614] ($p<0,05$)) (табл. 3.1.4.1).

Частота назначения антиагрегантов на разных этапах стационарного лечения и после выписки из стационара больным с инфарктом мозга в НКБ представлена на рисунке 3.1.4.3, в КБ – на рисунке 3.1.4.4.

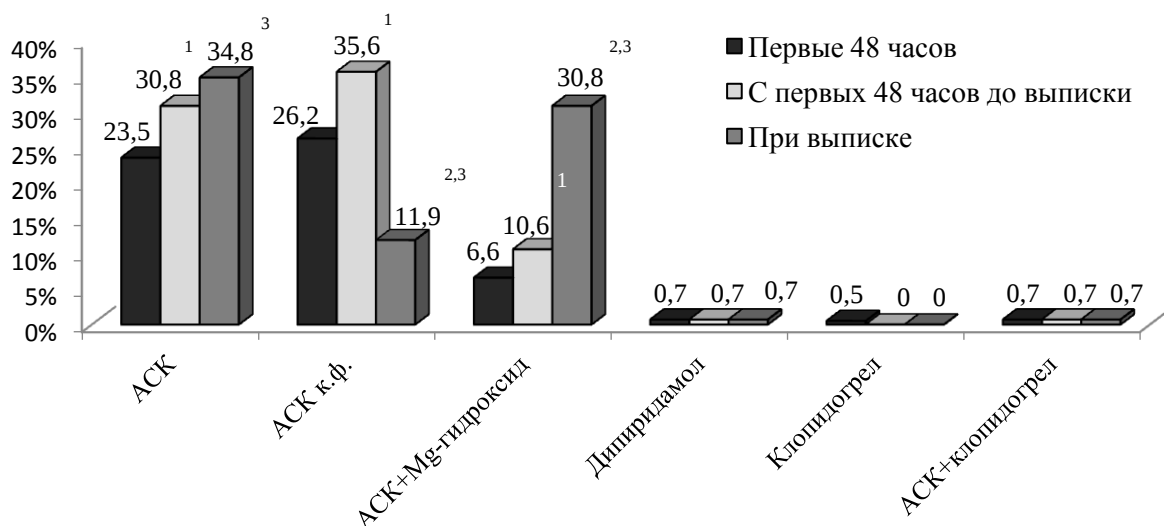


Рисунок 3.1.4.3. Частота (%) назначения антиагрегантов на разных этапах стационарного лечения и после выписки из стационара больным с инфарктом мозга в НКБ

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота; АСК к.ф. – кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты; ¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ при поступлении и в стационаре; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ в стационаре и при выписке; ³ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ при поступлении и при выписке.

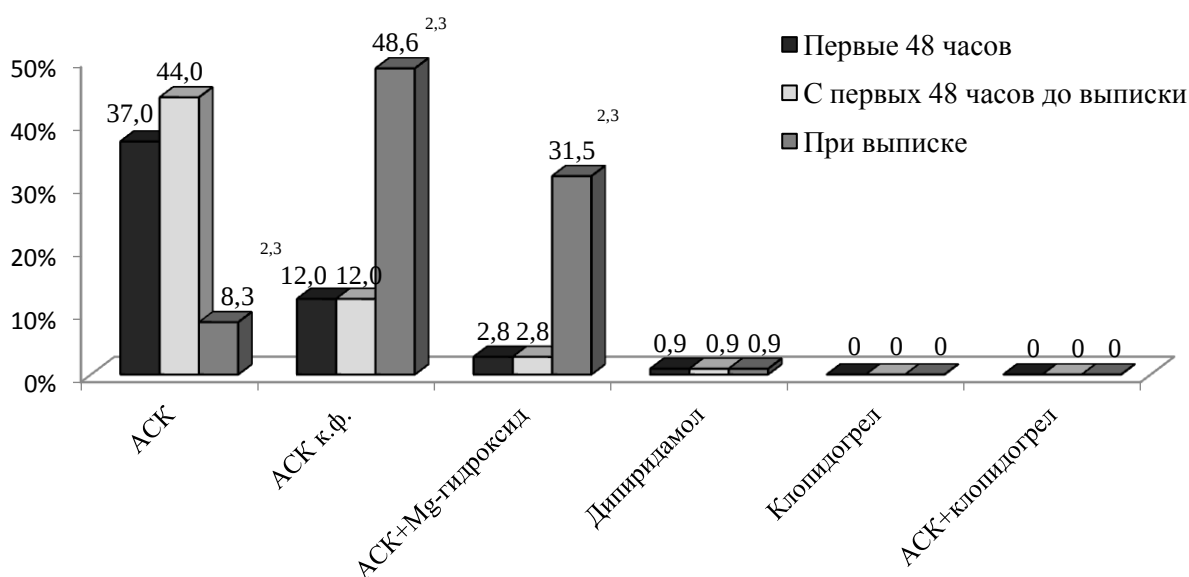


Рисунок 3.1.4.4. Частота (%) назначения антиагрегантов на разных этапах стационарного лечения и после выписки из стационара больным с инфарктом мозга в КБ

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота; АСК к.ф. – кишечнорастворимая

форма ацетилсалициловой кислоты; ¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ при поступлении и в стационаре; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ в стационаре и при выписке; ³ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ при поступлении и при выписке.

По результатам проведенного исследования в КБ АСК назначалась достоверно чаще, чем в НКБ, как при поступлении (ОШ 1,921 [ДИ 1,368 – 2,698] ($p < 0,05$)), так и в стационаре (ОШ 1,767 [ДИ 1,277– 2,443] ($p < 0,05$)), а кишечнорастворимые формы и комбинация АСК+Mg-гидроксид применялись достоверно реже, как при поступлении ((ОШ 0,386 [ДИ 0, 452 – 0,606] ($p < 0,05$), для кишечнорастворимых форм) и (ОШ 0,405 [ДИ 0,168 – 0,975] ($p < 0,05$), для АСК+Mg-гидроксид)), так и в стационаре ((ОШ 0,248 [ДИ 0,159 – 0,388] ($p < 0,05$), для кишечнорастворимых форм) и (ОШ 0,240 [ДИ 0,102 – 0,566] ($p < 0,05$), для АСК+Mg-гидроксид)) (рис. 3.1.4.3, рис. 3.1.4.4). При выписке в КБ частота применения АСК была достоверно ниже, чем в НКБ (ОШ 0,170 [ДИ 0,102 – 0,285] ($p < 0,05$)), в то время как кишечнорастворимые формы АСК в КБ рекомендовались достоверно чаще по сравнению с НКБ (ОШ 7,000 [ДИ 4,826 – 10,153] ($p < 0,05$)) (рис. 3.1.4.3 и рис. 3.1.4.4). Частота применения АСК+Mg-гидроксид при выписке статистически значимо в КБ (31,5%) и НКБ (30,8%) не отличалась (ОШ 1,034 [ДИ 0,736 – 1,452] ($p > 0,05$)). Терапия дипиридамом проводилась как в КБ, так и в НКБ у единичных пациентов ($p > 0,05$). Клопидогрел в КБ не назначался, в НКБ клопидогрел применялся совместно с АСК, что может увеличивать риск геморрагических осложнений [The ACTIVE, 2009].

Таким образом, несмотря на то, что для лечения большинства пациентов после развития инфаркта мозга рекомендуется прием антиагрегантов, данную группу ЛС в первые 48 часов получали меньше 60% больных, как в КБ, так и в НКБ. На стационарном этапе и при выписке ситуация улучшилась – большая часть пациентов, не имеющих противопоказаний, получали терапию антиагрегантами: на стационарном этапе антиагреганты достоверно чаще назначались в НКБ ($p < 0,05$)), при выписке – в КБ ($p < 0,05$)), что связано с резким увеличением количества

пациентов в КБ, которым данная группа ЛС стала рекомендоваться при выписке.

Антикоагулянты в терапии инфаркта мозга

В реальной практике в НКБ антикоагулянты получили 4,8% пациентов при поступлении и 3,7% - в ходе стационарного лечения. Частота назначения ЛС данной группы у больных в КБ составила 7,4% и 10,2% соответственно. В КБ данные ЛС на стационарном этапе применялись достоверно чаще, чем в НКБ (ОШ 2,982 [ДИ 1,592 – 5,586] ($p < 0,05$)) (табл. 3.1.4.2).

Из ОАК в исследованных стационарах применялся только варфарин. Монотерапия варфарином в ходе стационарного лечения у пациентов с фибрилляцией предсердий в НКБ проводилась в 0,4% случаев, в КБ – в 0,5% (табл. 3.1.4.2). Частота назначения варфарина при выписке в НКБ в сравнении с данными КБ достоверно не отличалась (ОШ 0,790 [ДИ 0,071 – 8,763] ($p > 0,05$)) и составила 0,4% и 0,5% соответственно, несмотря на то, что фибрилляция предсердий встречалась в 16,3% в НКБ и 18,5% - в КБ.

Совместный прием антиагрегантов и антикоагулянтов в терапии инфаркта мозга

В качестве антиагреганта в исследованных стационарах применялась АСК, из ОАК – варфарин.

При поступлении в НКБ терапию антикоагулянтами совместно с антиагрегантами получали 7,5% больных (табл. 3.1.4.2): ОАК+антиагреганты - 0,9% пациентов с фибрилляцией предсердий и прямые антикоагулянты+антиагреганты – 6,6% больных. В КБ данная комбинированная терапия при поступлении применялась достоверно реже (1,9%), чем в НКБ (ОШ 0,232 [ДИ 0,082 – 0,657] ($p < 0,05$)): ОАК+антиагреганты – в 0,5% и прямые антикоагулянты +антиагреганты – в 1,4% (табл. 3.1.4.2). В НКБ в ходе стационарного лечения достоверных отличий по сравнению с поступлением не выявлено ($p > 0,05$): ОАК+антиагреганты назначались в 2,2%, прямые антикоагулянты +антиагреганты – в 7,5%. В КБ отмечалось достоверное увеличение частоты назначений данной терапии до 11,1% ($p < 0,05$): в 0,5%

случаев назначались ОАК+антиагреганты (пациентам с фибрилляцией предсердий), в 10,6% - прямые антикоагулянты+антиагреганты. Данный вид комбинированной терапии на стационарном этапе в НКБ и КБ статистически значимо не отличался (ОШ 0,860 [ДИ 0,516–1,433] ($p>0,05$)) (табл. 3.1.4.2). При выписке на амбулаторный этап как в НКБ, так и в КБ прямые антикоагулянты были отменены, рекомендовалась только комбинация ОАК с антиагрегантами у больных с ФП. Достоверных различий в частоте назначения такой терапии в изученных стационарах НКБ и КБ не выявлено (ОШ 0,207 [ДИ 0,027–1,602] ($p>0,05$)) (табл. 3.1.4.2).

Таким образом, в реальной практике как в НКБ, так и в КБ, выявлена часть пациентов, получающих прямые антикоагулянты как в монотерапии, так и в комбинации с антиагрегантами, что увеличивает риск геморрагических осложнений.

Антигипертензивные ЛС в терапии инфаркта мозга

В НКБ в г. Саратове при поступлении антигипертензивные ЛС были назначены 85,2% больных, в ходе стационарного лечения частота их назначений достоверно увеличилась до 95,2% (ОШ 3,484 [ДИ 2,201 – 5,514] ($p<0,05$)), а к моменту выписки несколько снизилась и составила 89,9% (ОШ 0,446 [ДИ 0,276 – 0,723] ($p<0,05$), по сравнению со стационаром). В КБ данная группа препаратов в первые 24-48 часов использовалась у 83,8% больных, а во время нахождения в стационаре достоверно увеличилась до 95,4% (ОШ 3,983 [ДИ 1,918 – 8,271] ($p<0,05$), при сравнении с поступлением). При выписке на амбулаторный этап в КБ антигипертензивные ЛС рекомендовались в 94,4% случаев, что было статистически сопоставимо с показателем в стационаре (95,4%) (ОШ 0,825 [ДИ 0,349 – 1,953] ($p>0,05$), по сравнению со стационаром). Достоверных различий в частоте назначения антигипертензивных ЛС в НКБ и КБ как при поступлении (ОШ 1,110 [ДИ 0,721 – 1,710] ($p<0,05$)) и в ходе стационарного лечения (ОШ 0,971 [ДИ 0,460 – 2,049] ($p<0,05$)), так и при выписке (ОШ 0,525 [ДИ 0,275 – 1,001] ($p<0,05$)) не выявлено.

Частота назначения основных групп антигипертензивных ЛС на разных этапах стационарного лечения больным инфарктом мозга в НКБ и КБ представлена в таблице 3.1.4.2.

таблица 3.1.4.2

Частота (%) назначения основных групп антигипертензивных ЛС на разных этапах стационарного лечения больным инфарктом мозга
в НКБ и КБ

Группы препаратов	Первые 48 часов		С первых 48 ч до выписки		Рекомендации при выписке	
	НКБ (n=546)	КБ (n=216)	НКБ (n=546)	КБ (n=216)	НКБ (n=546)	КБ (n=216)
иАПФ	68,2	71,8	78,5 ²	80,1 ⁵	65,2 ^{1,4}	73,6
АРА II	1,0	-	3,5 ²	-	3,9 ³	4,6
Диуретики	38,5 ¹	55,6	56,5 ²	60,2	50,2 ^{3,4}	55,6
β-АБ	42,5 ¹	11,1	47,1 ^{1,2}	14,4	53,8 ^{1,3,4}	18,1 ⁷
Дигидропиридиновые БКК	5,9	7,4	16,1 ²	15,3 ⁵	12,1 ³	15,3 ⁷
Центрального действия	2,0	0,9	4,2 ²	-	0,7 ⁴	0,9

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; β-АБ – бета-адреноблокаторы; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ¹ - p<0,05 при сравнении показателей в НКБ и КБ; ² - p<0,05 при сравнении показателей в НКБ при поступлении и в стационаре; ³ - p<0,05 при сравнении показателей в НКБ при поступлении и при выписке; ⁴ - p<0,05 при сравнении показателей в НКБ в стационаре и при выписке; ⁵ - p<0,05 при сравнении показателей в КБ при поступлении и в стационаре; ⁶ - p<0,05 при сравнении показателей в КБ в стационаре и при выписке; ⁷ - p<0,05 при сравнении показателей в КБ при поступлении и при выписке;

Назначение ингибиторов ангиотензин - превращающего фермента

В первые 48 часов стационарного лечения иАПФ были назначены 68,2% больных в НКБ и 71,8% - в КБ (табл. 3.1.4.2). Противопоказаний для назначения препаратов данной группы в историях болезней отмечено не

было. При поступлении частота применения иАПФ в КБ достоверно не отличалась от НКБ (ОШ 1,179 [ДИ 0,833– 1,667] ($p>0,05$)). В ходе дальнейшего стационарного лечения эти ЛС были добавлены к лечению в НКБ еще 10,3% больных на $6,9\pm 2,3$ сутки стационарного лечения, в КБ - 8,3% на $7,4\pm 1,3$ сутки. По данным историй болезней, препараты были добавлены к лечению, для усиления гипотензивной терапии. Таким образом, на стационарном этапе в НКБ достоверно увеличилась частота назначений иАПФ по сравнению с поступлением до 78,5% (ОШ 1,701 [ДИ 1,295 – 2,233] ($p<0,05$), в КБ – до 80,1% (ОШ 1,583 [ДИ 1,013 – 2,474] ($p<0,05$)) (табл. 3.1.4.3). Статистически значимых отличий в частоте применения иАПФ на стационарном этапе в КБ и НКБ не выявлено (ОШ 1,097 [ДИ 0,742 – 1,623] ($p>0,05$)). При выписке в НКБ препараты данной группы были рекомендованы 65,2% пациентов, в КБ – 73,6% больных. Таким образом, при выписке в КБ иАПФ рекомендовались достоверно чаще, чем в НКБ (ОШ 1,489 [ДИ 1,049 – 2,113] ($p<0,05$)) (табл. 3.1.4.2).

ИАПФ по МНН, назначенные больным в НКБ представлены на рисунке 3.1.4.5, в КБ – на рисунке 3.1.4.6.

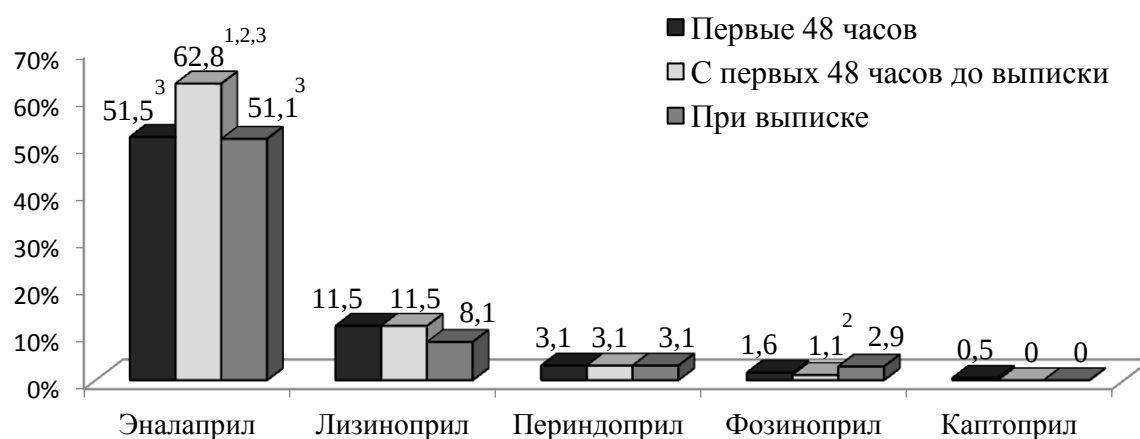


Рисунок 3.1.4.5. Частота (%) назначения иАПФ на разных этапах

стационарного лечения и после выписки больным с инфарктом мозга в НКБ

Примечание:¹ - $p<0,05$ при сравнении показателей в НКБ при поступлении и в стационаре; ² - $p<0,05$ при сравнении показателей в НКБ в стационаре и при выписке; ³ - $p<0,05$ при сравнении эналаприла с другими иАПФ при поступлении/в стационаре/при выписке.

По результатам проведенной работы, в НКБ на всех этапах лечения основная часть больных получала эналаприл ($p < 0,05$ при сравнении с другими иАПФ) (рис. 3.1.4.5). ИАПФ периндоприл на разных этапах лечения назначался в 3,1% случаев (рис. 3.1.4.5).

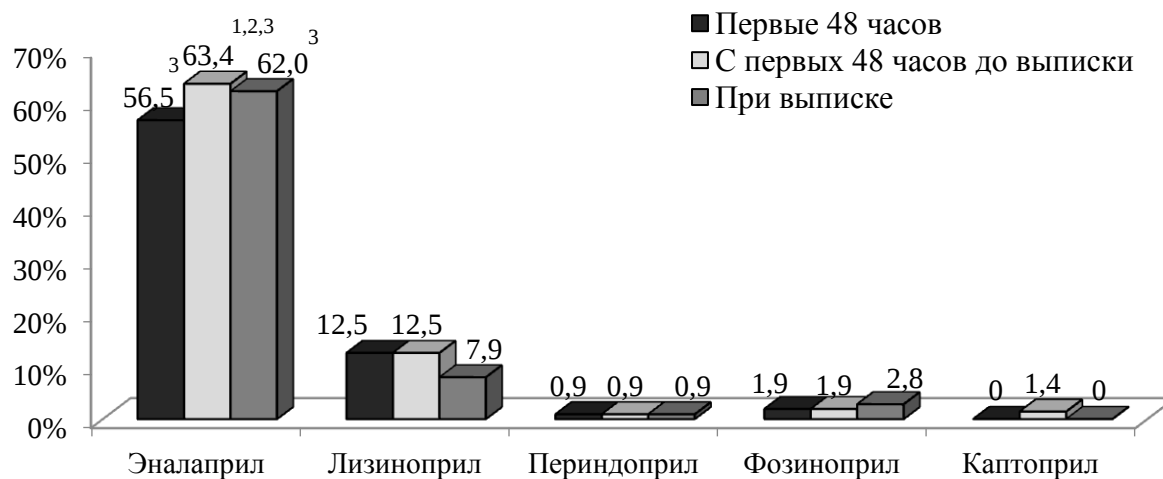


Рисунок 3.1.4.6. Частота назначения иАПФ на разных этапах стационарного лечения и после выписки больным с инфарктом мозга в КБ

Примечание:¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в КБ при поступлении и в стационаре; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в КБ в стационаре и при выписке; ³ - $p < 0,05$ при сравнении эналаприла с другими иАПФ при поступлении/в стационаре/при выписке.

Самым часто назначаемым иАПФ при поступлении в КБ был эналаприл (56,5%) ($p < 0,05$ при сравнении с другими иАПФ) (рис. 3.1.4.6). В ходе стационарного лечения соотношение назначаемых препаратов данной группы в КБ достоверно не изменилось ($p > 0,05$) (рис. 3.1.4.6).

Статистически значимые отличия в частоте применения иАПФ в КБ и НКБ на разных этапах лечения выявлены для эналаприла: при выписке данный препарат достоверно чаще рекомендовался в КБ (62%), чем в НКБ (51,1%) (ОШ 1,564 [ДИ 1,133- 2,158] ($p < 0,05$)). Частота назначения периндоприла на разных этапах лечения была в КБ также, как и в НКБ, была очень низкой – 0,9% (рис. 3.1.4.6.).

Таким образом, в исследованных стационарах самым часто назначаемым антигипертензивным препаратом на стационарном этапе лечения

был иАПФ эналаприл, однако его влияния на заболеваемость и смертность после инсульта не изучено. Периндоприл назначался в единичных случаях, как в НКБ, так и в КБ, что следует отнести к недостаткам проводимой антигипертензивной терапии.

Назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II

В НКБ наиболее часто назначаемым АРА II как на стационарном этапе (2,9%), так и при выписке – 2,9% явился лозартан. Валсартан назначался в 0,5% случаев в стационаре и при выписке. В проведенном исследовании в НКБ при выписке 3 пациентам (0,5%) был назначен эпросартан. АРА II рекомендовались единичным пациентам на всех этапах лечения в НКБ, и 4,6% больных в КБ при выписке (назначался только лозартан) ($p>0,05$) (табл. 3.1.4.2).

Назначение диуретиков

В проведенном исследовании частота применения диуретиков в КБ при поступлении достоверно превышала показатель НКБ (ОШ 2,000 [ДИ 1,454 – 2,751] ($p<0,05$)). Статистически значимых отличий в частоте использования данной группы ЛС в КБ и НКБ на стационарном этапе (ОШ 1,159 [0,841 – 1,598] ($p>0,05$), и при выписке (ОШ 1,241 [ДИ 0,904 – 1,703] ($p>0,05$)) не выявлено (табл. 3.1.4.2).

Частота назначения диуретиков на разных этапах стационарного лечения и после выписки больным с инфарктом мозга в НКБ представлена на рисунке 3.1.4.7, в КБ – на рисунке 3.1.4.8.

На всех этапах лечения в НКБ из диуретиков в назначениях преобладал индапамид, однако только при выписке данный показатель был статистически достоверен и индапамид являлся самым часто назначаемым диуретиком ($p<0,05$) (рис. 3.1.4.7).

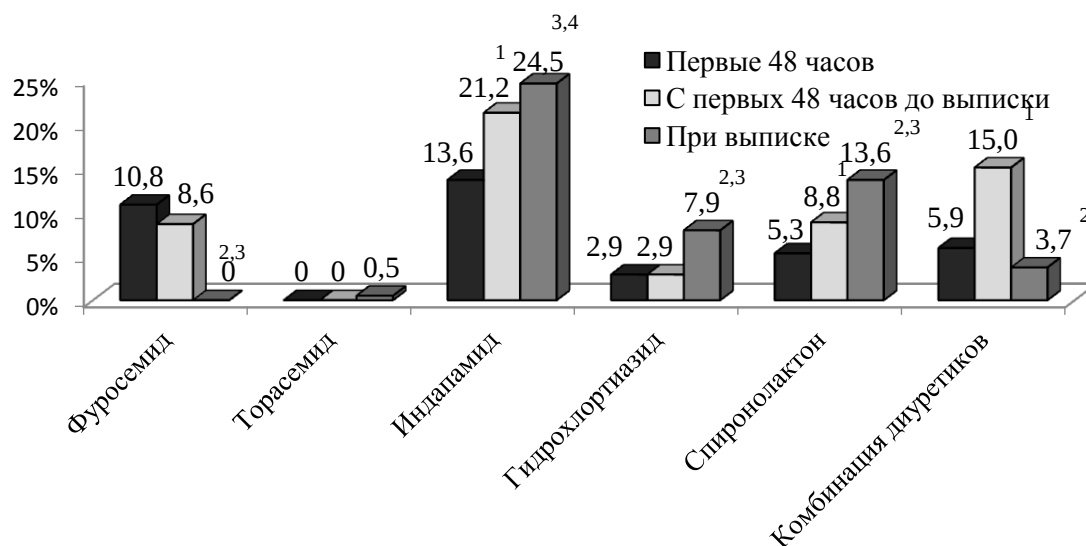


Рисунок 3.1.4.7. Частота (%) назначения диуретиков на разных этапах стационарного лечения и после выписки больным с инфарктом мозга в НКБ

Примечание:¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ при поступлении и в стационаре; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ в стационаре и при выписке; ³ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ при поступлении и при выписке; ⁴ - $p < 0,05$ при сравнении индапамида с другими диуретиками при выписке.

В КБ при поступлении одинаково часто назначались фуросемид, гидрохлортиазид и различные комбинации диуретиков ($p > 0,05$), на стационарном этапе – фуросемид, индапамид и другие комбинации диуретиков ($p > 0,05$). При выписке из препаратов данной группы чаще всего рекомендовался гидрохлортиазид ($p < 0,05$) (рис. 3.1.4.8).

Таким образом, по данным проведенного исследования в КБ по сравнению с НКБ фуросемид достоверно чаще назначался при поступлении (ОШ 1,706 [ДИ 1,093 – 2,663] ($p < 0,05$)) и на стационарном этапе лечения (ОШ 1,779 [ДИ 1,097 – 2,886] ($p < 0,05$)) (рис. 3.1.4.7, рис. 3.1.4.8). Вероятно это связано с тем, что врачи не учитывали того факта, что в остром периоде инфаркта мозга резкое снижение артериального давления на фоне приема фуросемида может усугубить ишемию мозга.

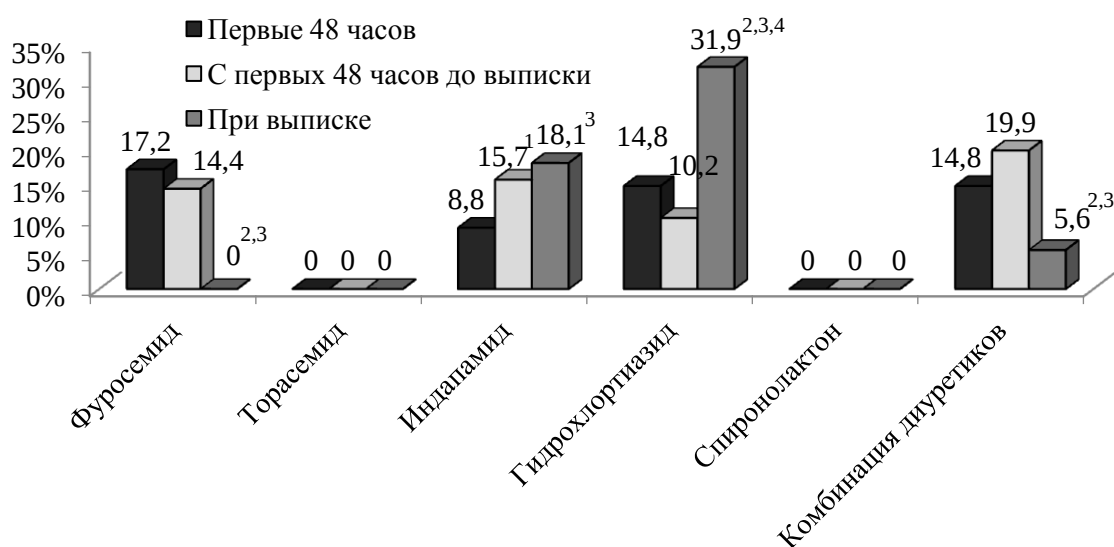


Рисунок 3.1.4.8. Частота (%) назначения диуретиков на разных этапах стационарного лечения и после выписки в КБ

Примечание:¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в КБ при поступлении и в стационаре; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в КБ в стационаре и при выписке; ³ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в КБ при поступлении и при выписке; ⁴ - $p < 0,05$ при сравнении гидрохлортиазида с другими диуретиками при выписке.

Стоит отметить, что количество пациентов, получающих индапамид, который достоверно снижает частоту повторных инсультов, в КБ и НКБ достоверно не отличалось: как при поступлении (ОШ 0,615 [ДИ 0,362– 1,046] ($p > 0,05$)) и на стационарном этапе лечения (ОШ 0,692 [ДИ 0,455 – 1,054] ($p > 0,05$)), так и при выписке (ОШ 0,677 [ДИ 0,455 – 1,008] ($p > 0,05$)) (рис. 3.1.4.7, рис. 3.1.4.8).

Назначение других групп антигипертензивных ЛС

В НКБ на всех этапах лечения β -АБ назначались достоверно чаще, чем в КБ ($p < 0,05$) (табл.3.1.4.2). Данная группа препаратов использовалась в лечении сопутствующих заболеваний (ИБС, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности) у пациентов с инфарктом мозга.

В НКБ частота назначений БКК статистически значимо не отличалась от показателя КБ как при поступлении (ОШ 0,778 [0,418 – 1,449] ($p > 0,05$)) и на стационарном этапе (ОШ 1,066 [0,689 – 1,647] ($p > 0,05$)), так и при выписке (ОШ 0,763 [ДИ 0,486 – 1,197] ($p > 0,05$)) (табл. 3.1.4.2).

Вследствие быстрого снижения уровня артериального давления необходимо избегать использования нифедипина [Grossman E., et al., 2006], однако частота назначений данного ЛС в стационаре КБ составила 2,8%, в НКБ – 0,7% (ОШ 3,871 [ДИ 1,082 – 13,857] ($p < 0,05$)), а при выписке на амбулаторный 3,7% и 0,4% соответственно (ОШ 10,462 [ДИ 2,203 – 49,672] ($p < 0,05$)).

Антигипертензивные ЛС центрального действия назначались в единичных случаях как в КБ, так и в НКБ (табл. 3.1.4.2)

Антигиперлипидемические ЛС в терапии инфаркта мозга

В НКБ статины с целью вторичной профилактики в первые 48 часов стационарного лечения назначались 6,4% больных с инфарктом мозга, в то время как в КБ – 3,2% пациентов. Достоверных различий в частоте назначения статинов при поступлении в КБ и НКБ (3,2% и 6,4% соответственно) (ОШ 0,489 [ДИ 0,214 – 1,118] ($p > 0,05$)) не выявлено. На стационарном этапе в КБ по сравнению с НКБ (12,1%) статины использовались достоверно реже (1,8%) (ОШ 0,137 [ДИ 0,049 – 0,381] ($p < 0,05$)). Лишь 25,5% пациентов КБ при выписке были рекомендованы ЛС данной группы, что статистически значимо не отличалось от показателя НКБ (25,6%) (ОШ 0,991 [ДИ 0,690 – 1,422] ($p > 0,05$)). Противопоказаний для назначения препаратов данной группы в историях болезней отмечено не было, однако 74,4% больных в НКБ и 74,5% - в КБ терапия статинами при выписке на амбулаторный этап лечения не рекомендовалась.

Частота назначения статинов на разных этапах стационарного лечения и после выписки в НКБ и в КБ представлена на рисунке 3.1.4.9.

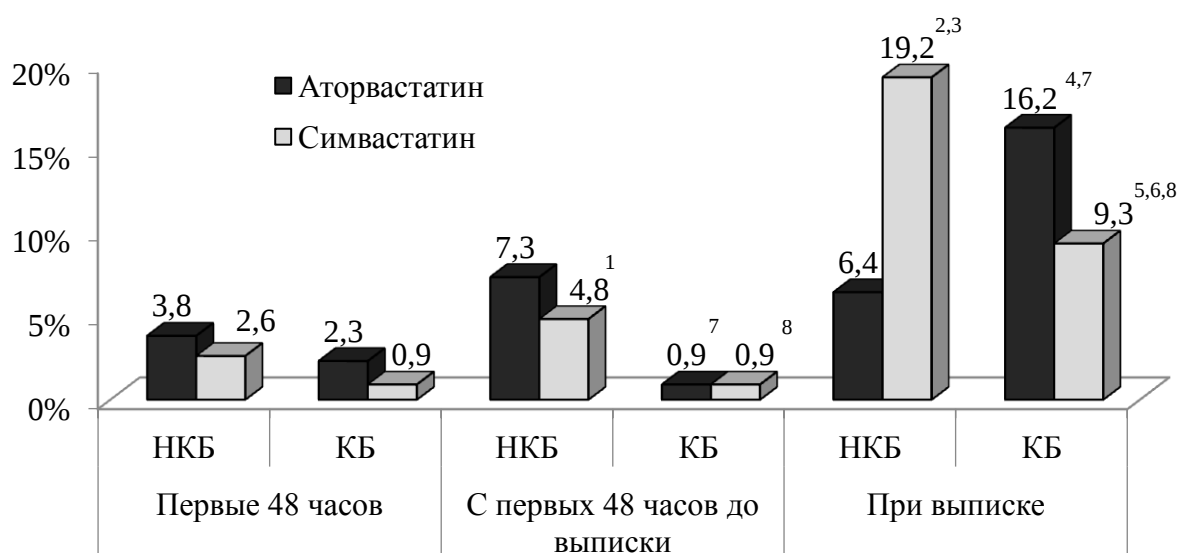


Рисунок 3.1.4.9. Частота (%) назначения статинов на разных этапах стационарного лечения и после выписки в НКБ и в КБ

Примечание:¹ - $p < 0,05$ при сравнении аторвастатина при поступлении и в стационаре в НКБ; ² - $p < 0,05$ при сравнении симвастатина при поступлении/в стационаре и при выписке в НКБ; ³ - $p < 0,05$ при сравнении симвастатина и аторвастатина при выписке в НКБ; ⁴ - $p < 0,05$ при сравнении аторвастатина при поступлении/в стационаре и при выписке в КБ; ⁵ - $p < 0,05$ при сравнении симвастатина при поступлении/в стационаре и при выписке в КБ; ⁶ - $p < 0,05$ при сравнении симвастатина и аторвастатина при выписке в КБ; ⁷ - $p < 0,05$ при сравнении аторвастатина в стационаре/при выписке в НКБ и КБ; ⁸ - $p < 0,05$ при сравнении симвастатина в стационаре/при выписке в НКБ и КБ.

При поступлении статистически значимых отличий в частоте использования статинов в исследованных стационарах не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 3.1.4.9). На стационарном этапе в КБ по сравнению с НКБ достоверно реже назначались как аторвастатин (ОШ 0,118 [0,028 – 0,494] ($p < 0,05$)), так и симвастатин (ОШ 0,187 [0,044 – 0,794] ($p < 0,05$)) (рис. 3.1.4.9). При выписке в КБ достоверно чаще рекомендовался аторвастатин (ОШ 2,823 [1,715 – 4,647] ($p < 0,05$)), по сравнению с НКБ) и достоверно реже симвастатин (ОШ 0,429 [0,258 – 0,712] ($p < 0,05$)), по сравнению с НКБ) (рис. 3.1.4.9)

Таким образом, частота назначения статинов на разных этапах лечения как НКБ, так и в КБ оставалась низкой. Лишь у незначительной части пациентов статины назначаются сразу при поступлении в стационар. Выявлено достоверное увеличение частоты назначений

антигиперлипидемических ЛС при выписке по сравнению с поступлением и стационарным этапом как в НКБ, так и в КБ. В НКБ с целью вторичной профилактики на амбулаторном этапе чаще рекомендуют симвастатин, в КБ - аторвастатин.

Нейропротекторы в терапии инфаркта мозга

Частота назначения ЛС с вазоактивными, нейропротективными и метаболическими свойствами на разных этапах стационарного лечения пациентов с инфарктом мозга в НКБ и КБ представлена на рисунке 3.1.4.10.

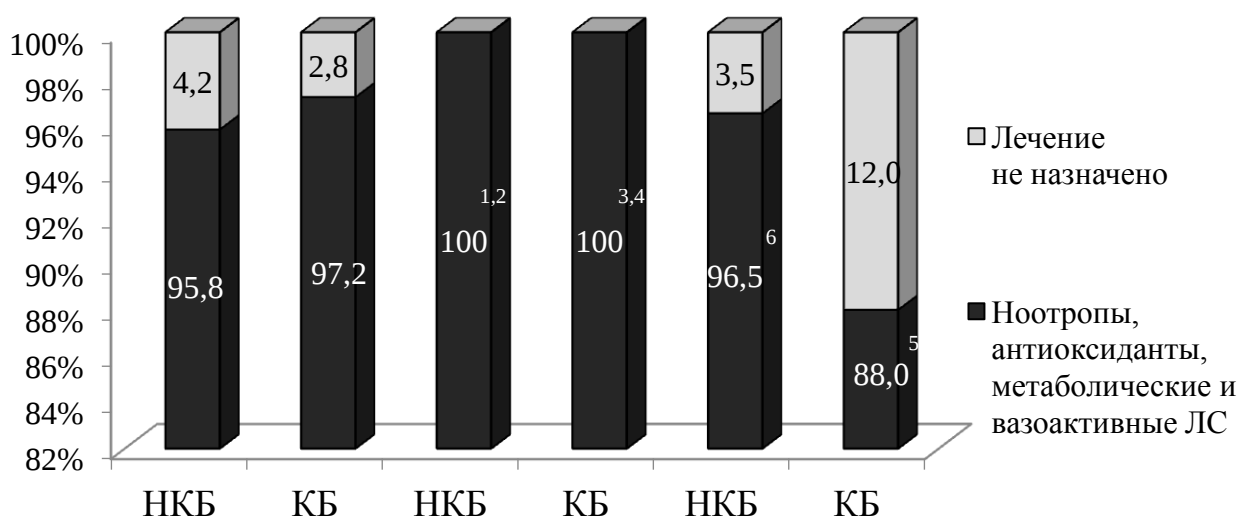


Рисунок 3.1.4.10. Частота (%) назначения нейропротекторов на разных этапах стационарного лечения в НКБ и КБ

Примечание:¹ - $p < 0,05$ при сравнении нейропротекторов при поступлении и в стационаре в НКБ; ² - $p < 0,05$ при сравнении нейропротекторов в стационаре и при выписке в НКБ; ³ - $p < 0,05$ при сравнении нейропротекторов при поступлении и в стационаре в КБ; ⁴ - $p < 0,05$ при сравнении нейропротекторов в стационаре и при выписке в КБ; ⁵ - $p < 0,05$ при сравнении нейропротекторов при поступлении и при выписке в КБ; ⁶ - $p < 0,05$ при сравнении нейропротекторов при выписке в НКБ и КБ.

Частота назначения нейропротекторов при госпитализации и в стационаре в КБ и НКБ статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$) (рис. 3.1.4.10). При выписке на амбулаторный этап данная группа ЛС в КБ рекомендовалась достоверно реже (88%) (ОШ 0,263 [ДИ 0,143– 0,487] ($p < 0,05$), по сравнению с НКБ).

Нейропротекторы, назначенные больным в НКБ и КБ на различных этапах стационарного лечения, представлены в таблице 3.1.4.3.

таблица 3.1.4.3

Частота (%) назначения групп ЛС с нейропротективным действием на разных этапах стационарного лечения в НКБ и КБ

Группы препаратов	Первые 48 часов		С первых 48 ч до выписки		Рекомендации при выписке	
	НКБ (n=546)	КБ (n=216)	НКБ (n=546)	КБ (n=216)	НКБ (n=546)	КБ (n=216)
Первичные нейропротекторы	84,1	79,6	91,9 ²	87,9 ⁵	4,4 ^{3,4}	2,8 ^{6,7}
Ноотропы	51,8	83,8 ¹	77,1 ²	91,2 ^{1,5}	78,4 ⁴	74,5 ^{6,7}
Антиоксиданты	21,2	42,6 ¹	35,0 ²	49,5 ¹	49,5 ^{3,4}	13,0 ^{1,6,7}
Церебровасодилаторы	14,1	57,9 ¹	28,4 ²	55,5 ¹	27,1 ⁴	26,4 ^{6,7}
Стимуляторы регенерации тканей	6,8	6,5	17,9 ²	16,2 ⁵	3,8 ^{3,4}	3,7 ^{6,7}
Метаболические ЛС	3,7	12,0 ¹	9,3 ²	28,2 ^{1,5}	13,7 ^{3,4}	24,5 ^{1,7}
Витамины	-	41,7 ¹	3,3 ²	75,9 ^{1,5}	3,3 ³	6,5 ^{6,7}

Примечание:¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ и КБ; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ при поступлении и в стационаре; ³ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ в стационаре и при выписке; ⁴ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ при поступлении и при выписке; ⁵ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в КБ при поступлении и в стационаре; ⁶ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в КБ в стационаре и при выписке; ⁷ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в КБ при поступлении и при выписке.

В НКБ в первые 48 часов наиболее часто назначаемой группой были первичные нейропротекторы - глицин и магния сульфат (табл. 3.1.4.3). При поступлении частота назначения первичных нейропротекторов в КБ (79,6%) достоверно не отличалась от НКБ (84,1%) (ОШ 0,741 [ДИ 0,495 – 1,108] ($p > 0,05$)). На стационарном этапе и при выписке также достоверной разницы в частоте применения данной группы ЛС в КБ и НКБ не выявлено ($p > 0,05$)

(табл. 3.1.4.3).

В КБ ноотропы были самой часто назначаемой группой ЛС при поступлении – 83,3%, что достоверно превышало показатель НКБ (51,8%) (ОШ 4,806 [ДИ 3,225 – 7,162] ($p < 0,05$)) (табл. 3.1.4.3). На стационарном этапе в КБ данная группа ЛС также назначалась достоверно чаще, чем в НКБ (ОШ 3,079 [ДИ 1,846 – 5,134] ($p < 0,05$)). При выписке в КБ назначение ноотропов достоверно снизилось до 74,5% (ОШ 0,282 [ДИ 0,161 – 0,495] ($p < 0,05$), по сравнению со стационаром), поэтому при выписке на амбулаторный этап частота рекомендаций ноотропов в исследованных стационарах КБ и НКБ статистически значимо не отличалась (ОШ 0,807 [ДИ 0,559 – 1,166] ($p > 0,05$)) (табл. 3.1.4.3).

Антиоксиданты достоверно чаще применялись в КБ, чем в НКБ, как при поступлении (ОШ 2,750 [ДИ 1,960 – 3,859] ($p < 0,05$)), так и на стационарном этапе (ОШ 1,825 [ДИ 1,326 – 2,511] ($p < 0,05$)). При выписке в КБ частота в данной группе ЛС уменьшилась и составила 13,0%, что было достоверно ниже, чем в НКБ (49,5%) (ОШ 0,152 [ДИ 0,099 – 0,234] ($p < 0,05$)).

Частота назначения церебровасодилаторов в первые 48 часов в КБ составила 57,9%, что статистически значимо превышало показатель в НКБ (14,1%) (ОШ 8,367 [ДИ 5,826 – 12,016] ($p < 0,05$)) (табл. 3.1.4.3). В стационаре КБ по сравнению с НКБ данная группа ЛС также применялась достоверно чаще (ОШ 3,153 [ДИ 2,275 – 4,371] ($p < 0,05$)). Однако при выписке в КБ частота назначения церебровасодилаторов достоверно снизилась до 26,4% (ОШ 0,287 [ДИ 0,191 – 0,430] ($p < 0,05$), по сравнению со стационаром), поэтому статистически значимых различий при выписке в исследованных стационарах выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 3.1.4.3).

В НКБ витамины при поступлении не назначались, в КБ – их частота составила 41,7% (табл. 3.1.4.3). В стационаре частота применения витаминов для НКБ – 3,3%, для КБ – 75,9%. На стационарном этапе в КБ частота назначения витаминов достоверно превышала показатель НКБ (ОШ 92,513 [ДИ 52,638 – 162,595] ($p < 0,05$)). При выписке как в НКБ, так и в КБ

рекомендовались поливитаминные комплексы в 3,3% и 6,5% соответственно. Частота назначений витаминов на амбулаторный этап в КБ и НКБ достоверно не отличались (ОШ 2,033 [ДИ 0,993 – 4,164] ($p>0,05$)) (табл. 3.1.4.3).

С целью стимуляции регенерации тканей мозга в НКБ и КБ использовался актовегин. Статистически значимых отличий в частоте использования данного ЛС в исследуемых стационарах на всех этапах лечения не выявлено ($p>0,05$) (табл. 3.1.4.3).

В КБ препараты, улучшающие метаболизм и стимулирующие тканевое дыхание, назначались достоверно чаще по сравнению с НКБ, как в первые часы госпитализации (ОШ 3,599 [ДИ 1,963 – 6,598] ($p<0,05$)) и на стационарном этапе (ОШ 3,820 [ДИ 2,527 – 5,775] ($p<0,05$)), так и при выписке (ОШ 2,042 [ДИ 1,377 – 3,029] ($p<0,05$)) (табл. 3.1.4.3).

Таким образом, в ходе исследования выявлена высокая частота назначения нейропротекторов: более 95% пациентов получали данную группу ЛС при поступлении и на стационарном этапе лечения как в НКБ, так и в КБ, несмотря на то, что ни одно из ЛС не продемонстрировало своей способности улучшать исходы при инфаркте мозга [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008]. Частота использования нейропротекторов при поступлении и в стационаре в НКБ и КБ достоверно не отличалась ($p>0,05$), однако при выписке данная группа ЛС в КБ рекомендовалась достоверно реже ($p<0,05$).

Инфузионная терапия

Проведение инфузионной терапии с использованием раствора декстрозы при поступлении было выявлено в 4,2% случаев в НКБ, что достоверно ниже, чем в КБ (16,2%) (ОШ 0,227 [ДИ 0,131 – 0,395] ($p<0,05$)). В раннем периоде инфаркта мозга на стационарном этапе частота назначения декстрозы в НКБ достоверно увеличилась (42,1%) (ОШ 16,551 [ДИ 10,545 – 25,978] ($p<0,05$), по сравнению с поступлением), в КБ - достоверно не изменилась (22,7%) (ОШ 1,517 [ДИ 0,937–2,457] ($p>0,05$), по сравнению с поступлением). На стационарном этапе в КБ частота использования декстрозы была достоверно ниже показателя НКБ (ОШ 0,403 [ДИ 0,281 –

0,578] ($p < 0,05$)).

Частота назначения физиологического раствора при поступлении и на стационарном этапе в НКБ составила 72,0% и 70,7% соответственно (ОШ 0,939 [ДИ 0,722 - 1,221] ($p > 0,05$)), в КБ – 90,7% и 92,6% соответственно (ОШ 1,276 [ДИ 0,642–2,534] ($p > 0,05$)). Показатель КБ был достоверно выше по сравнению с НКБ, как при поступлении (ОШ 3,815 [ДИ 2,322 – 6,269] ($p < 0,05$)), так и в ходе стационарного лечения (ОШ 5,181 [ДИ 3,015 – 8,905] ($p < 0,05$)).

Проведение инфузионной терапии в остром периоде инфаркта мозга с применением физиологического раствора является общепринятой практикой и является предпочтительным в отличие от раствора декстрозы [Gray C.S., et al., 2007], частота назначения которой на стационарном этапе превалировала в НКБ. В КБ достоверно чаще предпочтение отдавалось физиологическому раствору.

ЛС других фармакологических групп

Препараты других фармакологических групп, применявшиеся в качестве симптоматического лечения или терапии осложнений инфаркта мозга, назначенные больным в НКБ и КБ, представлены на таблице 3.1.4.4.

таблица 3.1.4.4

Частота (%) применения препаратов других групп, использовавшихся для
терапии инфаркта мозга, в НКБ и КБ

Группы препаратов	Первые 48 часов		С первых 48 ч до выписки		Рекомендации при выписке	
	НКБ (n=546)	КБ (n=216)	НКБ (n=546)	КБ (n=216)	НКБ (n=546)	КБ (n=216)
Плазмозаменители	1,8	1,9	4,8 ²	-	-	-
Антиаритмические	3,8	3,2	9,3 ²	8,8 ⁵	7,5 ³	6,9
Анксиолитики	7,1	5,6	15,2 ²	12,5 ⁵	4,23 ^{3,4}	5,5 ⁷
Противорвотные	4,8	7,9	4,6	3,2 ⁵	-	-

Препарат гистамина	4,8	4,2	4,2	2,8	7,5 ⁴	9,3 ^{6,7}
Нитраты	5,1	1,9	10,1 ²	5,6	2,9 ⁴	2,8
Миотропные спазмолитики	3,8	3,7	16,1 ²	13,9	10,6 ^{3,4}	7,4 ⁷
Гипогликемические	6,0	9,7	5,5	8,3	11,2 ^{3,4}	16,2 ^{6,7}
Антигистаминные	11,4	5,6 ¹	18,9 ²	5,6 ¹	0,5 ^{3,4}	-
ГКС*	2,6	3,7	6,0 ²	4,2	-	-
Антибиотики	3,8	3,7	22,0 ²	12,5 ¹	7,7 ^{3,4}	-
НПВС**	6,6	7,4	14,1 ²	7,4 ¹	1,1 ^{3,4}	-
Гастропротекторы	1,8	2,8	4,4 ²	2,8	5,9 ³	-

Примечание: * ГКС – глюкокортикостероиды; ** НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты; ¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ и КБ; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ при поступлении и в стационаре; ³ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ при поступлении и при выписке; ⁴ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в НКБ в стационаре и при выписке; ⁵ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в КБ при поступлении и в стационаре; ⁶ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в КБ при поступлении и при выписке; ⁷ - $p < 0,05$ при сравнении показателей в КБ в стационаре и при выписке.

Частота применения препаратов других групп в исследованных стационарах НКБ и КБ, статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$) (табл. 3.1.4.4). Исключение составили антигистаминные, антибиотики, НПВС, которые на стационарном этапе достоверно реже назначались в КБ по сравнению с НКБ ($p < 0,05$) (табл. 3.1.4.4). Таким образом, больные в НКБ достоверно чаще получала препараты, не обладающие доказанной эффективностью при инфаркте мозга (антигистаминные ЛС, НПВС, антибиотики).

Общие рекомендации при выписке на амбулаторный этап

При анализе историй болезней соблюдение диеты на амбулаторном этапе рекомендовалось лишь 19,6% пациентов в НКБ, что было достоверно выше, чем в КБ (6,9%) (ОШ 3,266 [ДИ 1,855 – 5,750] ($p < 0,05$)).

Регулярный контроль уровня артериального давления (Класс II, уровень А) [ESO, 2008] рекомендовался в выписном эпикризе в НКБ у 58,6% больных, что гораздо выше по сравнению с КБ (46,3%) (ОШ 1,642 [ДИ 1,196–2,255] ($p<0,05$)).

В НКБ 38,8% больных рекомендовалось проведение реабилитации (лечебной гимнастики, массажа, магнитотерапии) (Класс II, уровень А) [ESO, 2008] на амбулаторном этапе, что было достоверно выше, чем в КБ (10,6%) (ОШ 5,326 [ДИ 3,344–8,482] ($p<0,05$)).

Таким образом, выявлена низкая частота назначения общих немедикаментозных рекомендаций пациентам с инфарктом мозга, как в НКБ, так и в КБ. Вероятно, это связано с особенностями заполнения медицинской документации (выписных эпикризов) в исследованных стационарах.

3.1.5. Влияние возраста больных на фармакотерапию инфаркта мозга в стационаре

В старческом и пожилом возрасте складывается парадоксальная ситуация: при самом высоком риске инсульта, значительно меньше шансов получать полноценное лечение по сравнению с пациентами более молодого возраста [Путилина М.В., 2011]. Для оценки качества оказания медицинской помощи в г. Саратове в разных возрастных группах больных инфарктом мозга в соответствии с критериями включения/исключения проанализированы истории болезней 272 больных моложе 60 лет и 490 - старше 60 лет, за период 2009-2011 гг.

Средний возраст пациентов моложе 60 лет составил $51,9\pm 6,9$ лет, средний возраст пациентов старше 60 лет – $71,1\pm 7,4$ лет. Среди пациентов моложе 60 лет мужчины составили 70,6%, женщины – 29,4%. Среди пациентов старше 60 лет мужчины составили 46,3% (ОШ 0,360 (ДИ 0,262 – 0,493) ($p<0,05$) при сравнении с группой пациентов моложе 60 лет), женщины 53,7% (ОШ 2,781 (ДИ 2,028 – 3,812) ($p<0,05$) при сравнении с группой пациентов моложе 60 лет).

По данным анамнеза артериальная гипертензия (ОШ 2,941 [ДИ 1,565 –

5,524] ($p<0,05$)), ишемическая болезнь сердца (ОШ 5,053 [ДИ 3,660 – 6,975] ($p<0,05$)), фибрилляция предсердий (ОШ 2,042 [ДИ 1,317 – 3,168] ($p<0,05$)), перенесенный ранее инсульт (ОШ 1,565 [ДИ 1,087 – 2,253] ($p<0,05$)), атеросклероз церебральных артерий (ОШ 1,505 [ДИ 1,048 – 2,162] ($p<0,05$)), гиперхолестеринемия (ОШ 1,655 [ДИ 1,186 – 2, 103] ($p<0,05$)) достоверно чаще встречались в группе пациентов старше 60 лет (табл. 3.1.5.1).

таблица 3.1.5.1

Данные анамнеза (%) у пациентов моложе и старше 60 лет с ОИМпСТ

Состояние/заболевание	Моложе 60 лет (n=272)	Старше 60 лет (n=490)
АГ ¹	90,4	96,5*
ИБС ² (стенокардия, перенесенный ИМ ³)	41,2	77,9*
Фибрилляция предсердий	11,0	20,2*
Инсульт в анамнезе	18,8	26,5*
Атеросклероз церебральных артерий	75,7	82,4*
Гиперхолестеринемия	68,4	78,2*
Сахарный диабет 2 тип	13,2	17,6
ИМТ ⁴ /Ожирение	7,7	8,2

Примечание: ¹АГ – артериальная гипертензия; ²ИБС – ишемическая болезнь сердца; ³ИМ – инфаркт миокарда; ⁴ИМТ – избыточная масса тела; * – $p\leq 0,05$ при сравнении с пациентами моложе 60 лет

Объем обследования больных

Количество больных, которым проведено инструментальное обследование с целью подтверждения диагноза инфаркт мозга, в зависимости от возраста представлено на рисунке 3.1.5.1.

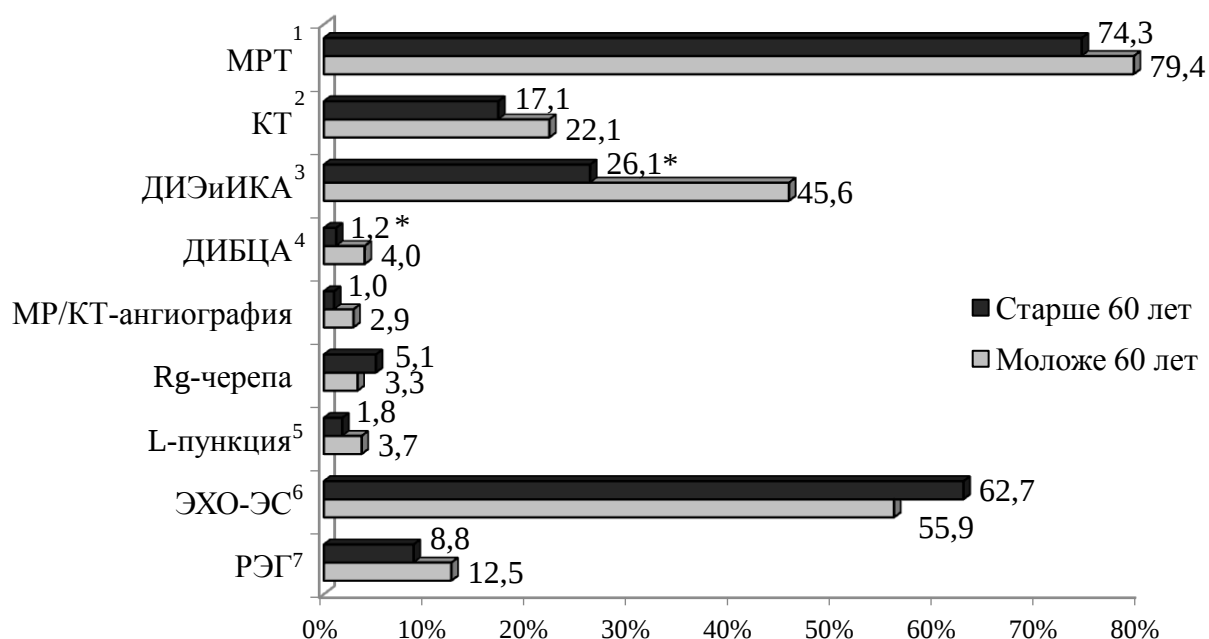


Рисунок 3.1.5.1. Количество больных (%), которым проведено инструментальное обследование с целью подтверждения диагноза инфаркт мозга в стационаре в зависимости от возраста

Примечание: ¹МРТ – магнито-резонансная томография; ²КТ – компьютерная томография; ³ДИЭиИКА – дуплексное исследование экстра- и интракраниальных артерий; ⁴ДИБЦА – дуплексное исследование брахиоцефальных артерий; ⁵L-пункция – люмбальная пункция; ⁶ЭХО-ЭС – эхоэнцефалоскопия; ⁷РЭГ – реоэнцефалография; * – $p \leq 0,05$ при сравнении с пациентами моложе 60 лет.

Частота проведения инструментального обследования с целью подтверждения диагноза инфаркт мозга в исследованных группах достоверно не отличалась ($p > 0,05$) (рис. 3.1.5.1). За исключением дуплексного исследования экстра- и интракраниальных артерий, а также дуплексного исследования брахиоцефальных артерий, которые достоверно чаще проводились у пациентов моложе 60 лет ($p < 0,05$) (рис. 3.1.5.1).

ЭКГ проводилась всем больным моложе 60 и старше 60 лет ($p > 0,05$). Холтеровское мониторирование использовалось у незначительной части больных – в 2,9% моложе 60 лет и 2,2% – старше 60 лет (ОШ 1,320 [ДИ 0,524 – 3,321] ($p > 0,05$)). Уровень липидов определялся у 91,9% больных моложе 60 лет и 85,5% старше 60 лет (ОШ 1,926 [ДИ 1,164 – 3,185] ($p < 0,05$)). Достоверно чаще гиперхолестеринемия выявлялась в группе старше 60 лет (ОШ 1,655

[ДИ 1,186–2,310] ($p<0,05$)) (табл. 3.1.5.1). Повышение уровня глюкозы отмечалось у 26,1% больных моложе 60 лет, и 22% старше 60 лет (ОШ 1,249 [ДИ 0,885-1,764] ($p>0,05$)).

Частота выполнения коагулограммы среди пациентов моложе 60 лет составила 98,9%, старше 60 лет – 99,4% (ОШ 0,552 [ДИ 0,111-2,756] ($p>0,05$)), активность креатинфосфокиназы и уровень электролитов определяли у 9,9% моложе 60 лет и 10,2% старше 60 лет (ОШ 0,970 [ДИ 0,592-1,589] ($p>0,05$)), протромбиновое время и АЧТВ в разных возрастных группах (у 88,2% моложе 60 лет и 86,1% старше 60 лет) достоверно не отличались (ОШ 1,209 [ДИ 0,771-1,894] ($p>0,05$)).

Терапевтом было осмотрено 38,6% пациентов моложе 60 лет и 16,1% старше 60 лет (ОШ 3,271 [ДИ 2,322-4,609] ($p<0,05$)), кардиологом 44,5% моложе 60 лет и 41,6% старше 60 лет (ОШ 1,123 [ДИ 0,833-1,515] ($p>0,05$)), терапевтом и кардиологом – 7,4% моложе 60 лет и 9,2% старше 60 лет (ОШ 0,785 [ДИ 0,453-1,359] ($p>0,05$)).

Частота проведения ранней реабилитации в группе моложе 60 лет (62,1%) и старше 60 лет (57,3) достоверно не отличалась (ОШ 1,220 [ДИ 0,901–1,653] ($p>0,05$)),

Таким образом, состояние пациентов старше 60 лет на момент госпитализации по данным анамнеза было тяжелее, чем больных моложе 60 лет. Статистически значимых различий в качестве проводимой диагностики у пациентов разных возрастных групп практически не выявлено.

Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых для терапии инфаркта мозга в зависимости от возраста больных

При оказании помощи на госпитальном этапе одному пациенту моложе 60 лет назначалось $6,36\pm 2,13$ ЛС (из них с доказанной эффективностью $2,27\pm 0,94$), одному пациенту старше 60 лет $6,57\pm 2,41$ ЛС (из них с доказанной эффективностью $2,35\pm 0,98$). В ходе проведения стационарного лечения количество ЛС, которые получал один больной моложе 60 лет, уменьшилось до $5,51\pm 1,65$ (из них с доказанной эффективностью – $3,12\pm 1,52$), в группе

старше 60 лет уменьшилось до $5,56 \pm 1,84$ (из них с доказанной эффективностью – $3,29 \pm 1,46$). Таким образом, статистически значимых различий в количестве назначаемых ЛС одному пациенту, в том числе препаратов с доказанной эффективностью, между сравниваемыми группами больных не выявлено ($p > 0,05$).

Фармакотерапия инфаркта мозга в стационаре у пациентов различного возраста представлена в таблице 3.1.5.2

таблица 3.1.5.2.

Частота (%) назначения основных групп ЛС на разных этапах стационарного лечения больным инфарктом мозга в зависимости от возраста

Группы препаратов	Первые 48 часов		С первых 48 ч до выписки		Рекомендации при выписке	
	Моложе 60 лет (n=272)	Старше 60 лет (n=490)	Моложе 60 лет (n=272)	Старше 60 лет (n=490)	Моложе 60 лет (n=272)	Старше 60 лет (n=490)
Антитромботические ЛС	70,2	66,9	86,4	90,6	84,3	83,8
Тромболитики	-	-	-	-	-	-
Антиагреганты	59,2	55,3	70,6	74,5	82,4	81,6
Антикоагулянты/ ОАК	5,1/0	5,7/0	5,1/0,4	5,7/0,4	0/0,4	0/0,4
Антиагреганты +антикоагулянты	5,9	5,9	10,3	10,0	1,5	1,8
Антигипертензивные ЛС	79,8	87,6*	91,2	97,6*	88,2	92,9*
иАПФ	63,2	72,7*	74,3	81,6*	65,4	68,8
АРА II	2,2	-	2,6	2,4	5,1	3,7
Диуретики	36,0	47,3*	48,2	62,9*	44,9	55,5*
Другие	35,7	38,4	47,4	57,1*	14,0	13,9
Статины	5,1	5,7	9,9	8,8	27,6	24,5
Ноотропы,	94,9	96,9	100	100	94,9	93,7

метаболические и вазоактивные						
Другие ЛС	34,6	39,0	66,5	78,5*	50,0	62,2*

Примечание: ОАК – пероральные антикоагулянты; * $p < 0,05$ – при сравнении с пациентами моложе 60 лет

Антитромботические ЛС в терапии инфаркта мозга

Антитромботические средства в первые 48 часов стационарного лечения, применялись у 70,2% больных моложе 60 лет и 66,9% старше 60 лет (ОШ 1,165 [ДИ 0,845 – 1,605] ($p > 0,05$)). В ходе стационарного лечения данная группа ЛС назначалась 86,4% больных моложе 60 лет и 90,6% старше 60 лет (ОШ 0,658 [ДИ 0,415 – 1,043] ($p > 0,05$)). При выписке частота рекомендаций данных ЛС в исследуемых группах составила 84,3% у пациентов моложе 60 лет и 83,8% старше 60 лет (ОШ 1,024 [ДИ 0,683 – 1,535] ($p > 0,05$)). Таким образом, достоверных различий в частоте назначения антитромботической терапии на всех этапах лечения между сравниваемыми группами не выявлено.

ТЛТ у исследуемой когорты больных не проводилась (табл. 3.1.5.2).

В реальной практике антиагреганты в первые 48 часов нахождения в стационаре получали 59,2% больных моложе 60 лет и 55,3% старше 60 лет (ОШ 0,853 [ДИ 0,632 – 1,152] ($p > 0,05$)). Указания на наличие противопоказаний для назначения данной терапии (язвенная болезнь желудка и/или 12-ти перстной кишки) выявлены в историях болезней 2,6% больных моложе 60 лет и 2,9% старше 60 лет (ОШ 0,898 [ДИ 0,358 – 2,253] ($p > 0,05$)). Монотерапия АСК назначалась 25,7% больных моложе 60 лет и 28,2% старше 60 лет (ОШ 0,884 [0,632 – 1,236] ($p > 0,05$)), кишечнорастворимые формы аспирин – 30,9%, моложе 60 лет и 17,3% старше 60 лет (ОШ 2,129 [ДИ 1,504 – 3,014] ($p < 0,05$)), АСК+Mg-гидроксид - 2,6% моложе 60 лет и 7,1% старше 60 лет (ОШ 0,343 [ДИ 0,150 – 0,784] ($p < 0,05$)). Остальные виды антиагрегантной терапии применялись только у пациентов старше 60 лет: монотерапия дипиридамом - в 1,2% случаев, клопидогрел – в 0,6%,

двойная антитромбоцитарная терапия - в 0,8% случаев. В ходе дальнейшего стационарного лечения антиагреганты были добавлены к лечению 11,4% больных моложе 60 лет и 19,2% пациентов старше 60 лет. Таким образом, прием антиагрегантов продолжило на стационарном этапе 70,6% пациентов моложе 60 лет и 74,5% старше 60 лет (ОШ 0,822 [ДИ 0,591 – 1,144] ($p>0,05$)). Монотерапия АСК предписывалась 32% больных моложе 60 лет и 35,9% старше 60 лет (ОШ 0,839 [ДИ 0,613 – 1,149] ($p>0,05$)), кишечнорастворимые формы АСК применялись у 36,0% больных моложе 60 лет и 24,9% старше 60 лет (ОШ 1,699 [ДИ 1,232 – 2,343] ($p<0,05$)), комбинация АСК+Mg-гидроксид назначалась 2,6% моложе 60 лет и 11,6% старше 60 лет (ОШ 0,201 [ДИ 0,090 – 0,446] ($p<0,05$)). Монотерапия дипиридамолом (1,2%) и двойная антитромбоцитарная терапия (0,8%) назначалась только пациентам старше 60 лет. Продолжить прием антиагрегантов на амбулаторном этапе, было рекомендовано 82,4% больных моложе 60 лет и 81,6% старше 60 лет (ОШ 1,050 [ДИ 0,713 – 1,546] ($p>0,05$)). АСК была рекомендована 25,4% больных моложе 60 лет и 28,4% старше 60 лет (ОШ 0,858 [ДИ 0,613 – 1,202] ($p>0,05$)), кишечнорастворимая форма предписывалась – 21,7% больных моложе 60 лет и 22,7% старше 60 лет (ОШ 0,946 [ДИ 0,661 – 1,352] ($p>0,05$)), комбинация АСК+Mg-гидроксид назначалась 35,3% моложе 60 лет и 28,6% старше 60 лет (ОШ 1,364 [ДИ 0,994 – 1,872] ($p>0,05$)). Монотерапия дипиридамолом (1,2%) и двойная антитромбоцитарная терапия (0,8%) назначалась только пациентам старше 60 лет. Таким образом, достоверных различий в частоте назначения антиагрегантной терапии на всех этапах лечения между сравниваемыми группами не выявлено. Однако отмечено, что на стационарном этапе пациенты моложе 60 лет достоверно чаще получали кишечнорастворимую форму АСК, а больные старше 60 лет - комбинацию АСК+Mg-гидроксид. Монотерапия клопидогрелем в исследованных когортах больных на стационарном этапе и при выписке не назначалась. Кроме того, только пациенты старше 60 лет получали нерациональную терапию дипиридамолом или двойную антитромбоцитарную терапию (АСК+клопидогрел).

Прямые антикоагулянты применялись при поступлении в стационар у 5,1% больных моложе 60 лет и 5,7% старше 60 лет (ОШ 0,895 [ДИ 0,463 – 1,731] ($p>0,05$)). На стационарном этапе лечения частота назначения ЛС данной группы у больных не изменилась ($p>0,05$) (табл. 3.1.5.2). В ходе госпитализации к лечению были добавлены ОАК у пациентов с ФП моложе 60 лет в 0,4%, старше 60 лет – также в 0,4% (ОШ 0,900 [ДИ 0,081 – 9,976] ($p>0,05$)). Данные пациенты также получили ОАК в рекомендациях при выписке ($p>0,05$) (табл. 3.1.5.2). Таким образом, достоверных различий в частоте предписаний антикоагулянтов между группами в ходе исследования не выявлено. Отмечена низкая частота назначений варфарина у больных с фибрилляцией предсердий в обеих группах.

Частота применения антикоагулянтов совместно с антиагрегантами на всех этапах лечения в группе пациентов моложе 60 лет и старше 60 лет достоверно не отличалась ($p>0,05$) (табл. 3.1.5.2).

Антигипертензивные ЛС в терапии инфаркта мозга

При поступлении антигипертензивные ЛС были назначены 79,8% больных моложе 60 лет и 87,6% старше 60 лет (ОШ 0,561 [ДИ 0,376 – 0,836] ($p<0,05$)), в ходе стационарного лечения частота их назначений составила у пациентов моложе 60 лет - 91,2%, старше 60 лет - 97,6% (ОШ 0,259 [ДИ 0,128 – 0,528] ($p<0,05$)), а к моменту выписки 88,2% и 92,9% соответственно (ОШ 0,577 [ДИ 0,348 – 0,955] ($p<0,05$)). Таким образом, частота назначения данной группы ЛС в когорте пациентов моложе 60 лет была достоверно ниже, чем в группе старше 60 лет.

ИАПФ назначались в первые 24 часа нахождения в стационаре 63,2% больных моложе 60 лет и 72,7% старше 60 лет (ОШ 0,647 [ДИ 0,472 – 0,889] ($p<0,05$)). Указания на наличие противопоказаний для назначения данных ЛС в историях болезней в исследованных группах отсутствовали. Во время стационарного лечения иАПФ были добавлены к терапии 11,1% больных моложе 60 лет и 8,9% старше 60 лет (ОШ 1,257 [ДИ 0,770 – 2,051] ($p>0,05$)). Таким образом, частота назначения иАПФ составила 74,3% в группе

пациентов моложе 60 лет и 81,6% в группе пациентов старше 60 лет (ОШ 0,649 [ДИ 0,455 – 0,926] ($p < 0,05$)). В структуре назначений иАПФ у пациентов обеих групп преобладало применение эналаприла (61,4% у пациентов моложе 60 лет и 63,9% старше 60 лет ОШ 0,899 [ДИ 0,662 – 1,221] ($p > 0,05$)). Другие иАПФ (лизиноприл, фозиноприл и каптоприл) назначались 9,2% больных моложе 60 лет и 15,9% старше 60 лет (ОШ 0,535 [ДИ 0,332 – 0,862] ($p < 0,05$)). Периндоприл рекомендовался 3,7% пациентов моложе 60 лет и 1,8% старше 60 лет (ОШ 2,040 [ДИ 0,819 – 5,083] ($p > 0,05$)). Прием иАПФ на амбулаторном этапе рекомендовался 65,4% больных моложе 60 лет и 68,8% старше 60 лет (ОШ 0,860 [ДИ 0,628 – 1,178] ($p > 0,05$)). Эналаприл назначался 54% больных моложе 60 лет и 54,3% старше 60 лет (ОШ 0,990 [ДИ 0,736 – 1,333] ($p > 0,05$)), другие иАПФ – 7,7% моложе 60 лет и 12,7% старше 60 лет (ОШ 0,578 [ДИ 0,344 – 0,970] ($p < 0,05$)), периндоприл – 3,7% пациентов моложе 60 лет и 1,8% старше 60 лет (ОШ 2,040 [ДИ 0,819 – 5,083] ($p > 0,05$)). Таким образом, на всех этапах лечения иАПФ достоверно реже рекомендовались в группе больных моложе 60 лет. Самым часто назначаемым антигипертензивным препаратом в исследуемых группах на стационарном этапе лечения и при выписке был иАПФ эналаприл, периндоприл назначался в единичных случаях.

В группе АРА II, которые на всех этапах лечения рекомендовались лишь единичным больным, статистически значимых отличий в частоте назначения у пациентов моложе 60 лет и старше 60 лет не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 3.1.5.2).

В проведенном исследовании частота применения диуретиков у пациентов моложе 60 лет была достоверно ниже показателя в группе больных старше 60 лет: при поступлении диуретики назначались у 36,0% больных моложе 60 лет и 47,3% старше 60 лет (ОШ 0,626 [ДИ 0,462 – 0,849] ($p < 0,05$)), на стационарном этапе – у 48,2% моложе 60 лет и 62,9% старше 60 лет (ОШ 0,549 [ДИ 0,407 – 0,741] ($p < 0,05$)), при выписке – 44,9% моложе 60 лет и 55,5% старше 60 лет (ОШ 0,652 [ДИ 0,484 – 0,878] ($p < 0,05$)). Из группы

диуретиков на стационарном этапе индапамид назначался 15,1% больных моложе 60 лет и 22,2% старше 60 лет (ОШ 0,620 [ДИ 0,418 – 0,920] ($p < 0,05$)), при выписке – 21,0% моложе 60 лет и 23,7% старше 60 лет (ОШ 0,855 [ДИ 0,597 – 1,224] ($p > 0,05$)). Другие диуретики (верошпирон, гидрохлортиазид, фуросемид, торасемид) применялись в стационаре у 33,1% моложе 60 лет и 40,6% старше 60 лет (ОШ 0,723 [ДИ 0,530 – 0,986] ($p < 0,05$)) и при выписке – у 23,9% и 31,8% соответственно (ОШ 0,672 [ДИ 0,480 – 0,942] ($p < 0,05$)). Таким образом, в исследованных когортах больных индапамид, достоверно снижающий частоту повторных инсультов, на стационарном этапе назначался лишь трети пациентов, а при выписке – половине больных, получающих диуретики. Достоверно чаще данный препарат применялся в группе старше 60 лет.

Достоверные различия в частоте использования других групп антигипертензивных ЛС среди пациентов моложе 60 лет и старше 60 лет выявлены только на стационарном этапе лечения, где данные ЛС назначались 47,4% больных моложе 60 лет и 57,1% старше 60 лет (ОШ 0,677 [ДИ 0,502 – 0,911] ($p < 0,05$)) (табл. 3.1.5.2).

Антигиперлипидемические ЛС в терапии инфаркта мозга

Статины в первые сутки стационарного лечения применялись у 5,1% больных моложе 60 лет и 5,7% старше 60 лет (ОШ 0,895 [ДИ 0,463 – 1,731] ($p > 0,05$)). Нарушение липидного обмена было выявлено у 68,4% больных моложе 60 лет и 78,2% старше 60 лет (ОШ 0,604 [ДИ 0,433 – 0,843] ($p < 0,05$)). Статины на стационарном этапе были добавлены к терапии 4,8% больных моложе 60 лет и 3,1% старше 60 лет (ОШ 1,589 [ДИ 0,745 – 3,392] ($p > 0,05$)). Таким образом, частота назначения статинов стала 9,9% в группе пациентов моложе 60 лет и 8,8% старше 60 лет (ОШ 1,146 [ДИ 0,691 – 1,900] ($p > 0,05$)). Симвастатин назначался 5,9% больных моложе 60 лет и 2,5% старше 60 лет (ОШ 2,490 [ДИ 1,160 – 5,343] ($p < 0,05$)), аторвастатин 4,0% моложе 60 лет и 6,3% старше 60 лет (ОШ 0,624 [ДИ 0,309 – 1,262] ($p > 0,05$)).

Прием статинов на амбулаторном этапе рекомендовался 27,6% больных

моложе 60 лет и 24,5% старше 60 лет (ОШ 1,174 [ДИ 0,839 – 1,643] ($p>0,05$)). При выписке симвастатин рекомендовался 18,8% пациентов моложе 60 лет и 15,1% старше 60 лет (ОШ 1,297 [ДИ 0,876 – 1,920] ($p>0,05$)), аторвастатин – 8,8% моложе 60 лет и 9,4% старше 60 лет (ОШ 0,934 [ДИ 0,557 – 1,567] ($p>0,05$)). Таким образом, достоверных отличий в частоте назначения статинов на разных этапах лечения между исследуемыми группами выявлено не было.

Нейропротекторы в терапии инфаркта мозга

Частота назначения ЛС с вазоактивными, нейропротективными и метаболическими свойствами на разных этапах стационарного лечения в группе пациентов моложе 60 лет и старше 60 лет достоверно не отличалась ($p>0,05$) (табл. 3.1.5.2).

Инфузионная терапия

Инфузионная терапия с использованием раствора декстрозы при поступлении проводилась у 6,6% пациентов моложе 60 лет и 8,2% старше 60 лет (ОШ 0,797 [ДИ 0,448 – 1,420] ($p>0,05$)). На стационарном этапе частота назначения декстрозы составила 21,0% у больных моложе 60 лет и 45,3% - старше 60 лет (ОШ 0,320 [ДИ 0,227 – 0,451] ($p<0,05$)). Таким образом, на стационарном этапе декстроза достоверно чаще использовалась у пациентов старше 60 лет ($p<0,05$)).

Частота назначения физиологического раствора при поступлении составила 76,8% у больных моложе 60 лет и 77,6% старше 60 лет (ОШ 0,960 [ДИ 0,675 - 1,366] ($p>0,05$)), на стационарном этапе – 80,9% и 74,7% соответственно (ОШ 1,433 [ДИ 0,996–2,064] ($p>0,05$)). Таким образом, достоверных различий в частоте использования физиологического раствора в исследованных группах больных не выявлено.

ЛС других фармакологических групп

Для симптоматической терапии в первые 24 часа нахождения в стационаре у 34,6% больных моложе 60 лет и 39,0% старше 60 лет (ОШ 0,827 [ДИ 0,607 – 1,126] ($p>0,05$)) использовались ЛС других фармакологических

групп (противоаритмические, анксиолитики, противорвотные, нитраты, миотропные спазмолитики, гипогликемические, антигистаминные, ГКС, антибиотики, НПВС, гастропротекторы). Достоверные отличия в частоте назначения ЛС других фармакологических групп отмечены на стационарном этапе и при выписке: на стационарном этапе данные ЛС применялись у 66,5% больных моложе 60 лет и 78,5% старше 60 лет (ОШ 0,542 [ДИ 0,389 – 0,756] ($p < 0,05$)), при выписке – у 50,0% моложе 60 лет и 62,2% старше 60 лет (ОШ 0,607 [ДИ 0,449 – 0,819] ($p < 0,05$)). Таким образом, ЛС других фармакологических групп достоверно чаще назначались пациентам старше 60 лет в основном в качестве симптоматической терапии и лечения осложнений основного заболевания.

Общие рекомендации при выписке на амбулаторный этап

Соблюдение диеты на амбулаторном этапе рекомендовалось лишь 21,0% пациентов моложе 60 лет, что было достоверно выше, чем в группе старше 60 лет (13,3%) (ОШ 1,733 [ДИ 1,172 – 2,565] ($p < 0,05$)).

Регулярный контроль уровня артериального давления рекомендовался в выписном эпикризе у 68,0% больных моложе 60 лет, что гораздо выше по сравнению с группой старше 60 лет (48,2%) (ОШ 2,289 [ДИ 1,678–3,121] ($p < 0,05$)).

Проведение реабилитации на амбулаторном этапе (лечебной гимнастики, массажа, магнитотерапии) рекомендовалось 43,8% больных моложе 60 лет, что было достоверно выше, чем в группе старше 60 лет (23,7%) (ОШ 2,508 [ДИ 1,826–3,445] ($p < 0,05$)).

По результатам проведенного исследования выявлена достоверно более низкая частота назначения общих немедикаментозных рекомендаций пациентам с инфарктом мозга старше 60 лет по сравнению с когортой моложе 60 лет.

Таким образом, клиническое состояние пациентов старше 60 лет было тяжелее, что подтверждалось как данными анамнеза, так и тем, что им достоверно чаще назначались ЛС других фармакологических групп для

лечения осложнений заболевания. Достоверных различий в частоте назначения антитромботической и антигиперлипидемической терапии на всех этапах лечения между сравниваемыми группами не выявлено. Монотерапия клопидогрелем в исследованных когортах больных на стационарном этапе и при выписке не назначалась. Кроме того, только пациенты старше 60 лет получали нерациональную терапию дипиридамолом или двойную антитромбоцитарную терапию (АСК+клопидогрел). Отмечена низкая частота назначений варфарина у больных с фибрилляцией предсердий в обеих группах. Пациентам моложе 60 лет статистически значимо реже на всех этапах лечения проводилась антигипертензивная терапия (при поступлении и на протяжении стационарного лечения иАПФ и диуретиками).

Проведенное исследование не позволяет дать заключение о более качественном лечении в одной из исследуемых групп больных. Терапия антиагрегантами и статинами в обеих группах проводилась недостаточно, у большинства больных (свыше 90%) применялось нерациональное назначение ЛС без доказанной эффективности (нейропротекторов). Таким образом, в обеих группах доля больных, получавших ЛС с доказанной эффективностью, чрезвычайно мала, на высоком уровне выявлено потребление ЛС с недоказанной эффективностью.

3.1.6. Особенности фармакоэпидемиологии ЛС, применяемых при стационарном лечении инфаркта мозга, развившемся на фоне фибрилляции предсердий

Учитывая критерии включения/исключения, в ходе исследования было проанализировано 129 случаев лечения инфаркта мозга на фоне фибрилляции предсердий по г. Саратову за 2009-2011 гг.

Клинико-эпидемиологическая характеристика больных

Демографические характеристики пациентов с инфарктом мозга на фоне фибрилляции предсердий, описанные в главе 3.1.1, кратко представлены в таблице 3.1.6.1.

Демографические характеристики пациентов с инфарктом мозга на фоне фибрилляции предсердий

Пол	Количество пациентов (n=129)		Средний возраст, М±m, лет
	Абс.	%	
Мужчины	62	48,1	68,7 ± 9,5
Женщины	67	51,9	71,9 ± 8,3
Возраст старше 60 лет	110	85,3%	72,86 ± 6,92

Пароксизмальная форма ФП была диагностирована у 5,4% пациентов, персистирующая у - 17,9%, постоянная форма - у 76,7%.

Наиболее распространенными факторами риска в данной категории больных являлись фибрилляция предсердий, балл по шкале CHADS₂ ≥ 2 и АГ, атеросклероз церебральных артерий и гиперхолестеринемия.

Особенности ведения больных на догоспитальном этапе

Анализ сроков госпитализации при инфаркте мозга на фоне ФП показал, что только 38,7 % пациентов обратились за медицинской помощью в первые 4,5 часа заболевания, 25,6 % - от 4,5 до 24 часов. Позже первых суток обратилось 35,7 % пациентов, из них 20,2% позже 3-х суток.

Среднее время с момента вызова СМП до госпитализации в стационар составило 84,1±36,5 мин.

Только 23,3% пациентов на догоспитальном этапе проводилась медикаментозная терапия. В среднем каждому больному было назначено 2,75±1,13 ЛС (из них 1,44±0,7 ЛС с доказанной эффективностью: антиагреганты (АСК) получали 5% больных, антигипертензивные - 25% пациентов. Из ЛС без доказанной эффективности преобладали назначения нейропротекторов (сульфат магния, актовегин, этилметилгидроксипиридинасукцинат, пирацетам), которые были предписаны 55% больных.

Объем обследования больных

Количество больных, которым проведено инструментальное

обследование с целью подтверждения диагноза инфаркт мозга на фоне ФП представлено на рисунке 3.1.6.1.

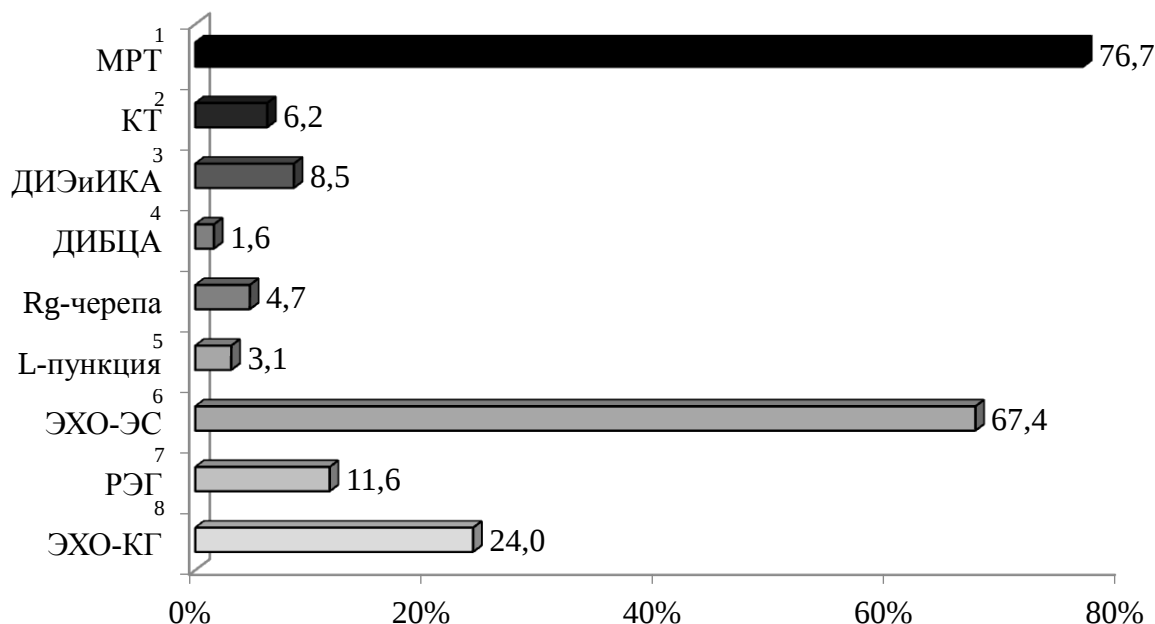


Рисунок 3.1.6.1. Количество больных (%), которым проведено инструментальное обследование с целью подтверждения диагноза инфаркт мозга на фоне ФП

Примечание: ¹МРТ – магнито-резонансная томография; ²КТ – компьютерная томография; ³ДИЭИКА – дуплексное исследование экстра- и интракраниальных артерий; ⁴ДИБЦА – дуплексное исследование брахиоцефальных артерий; ⁵L-пункция – люмбальная пункция; ⁶ЭХО-ЭС – эхоэнцефалоскопия; ⁷РЭГ – реоэнцефалография; ⁸ЭХО-КГ – эхокардиография.

В первые сутки нейровизуализация была проведена 34 пациентам (31,8% от общего числа обследованных).

В реальной практике, терапевтом было осмотрено 24% больных, кардиологом – 42,6%, терапевтом и кардиологом – 8,5% пациентов.

Обязательные лабораторные исследования

Развернутый общий анализ крови проводился в 100% случаев, биохимические показатели крови исследовались у 82,9% больных, протромбиновое время и АЧТВ определялись у 86,8% пациентов, МНО – у 3,9%. Из липидов оценивался только холестерин: 56,6% больных была выявлена гиперхолестеринемия. Повышение уровня глюкозы наблюдалось у 17,8%

пациентов, из них у 14,7% больных диагностирован СД 2 типа, а у 3,1% - выявлена постинсультная транзиторная гипергликемия (без указаний на наличие СД в анамнезе).

Фармакоэпидемиология ЛС, применяемых для стационарного лечения инфаркта мозга на фоне фибрилляции предсердий

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 - $3,71 \pm 1,68$).

Антиагреганты, иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, диуретик (индапамид), статины - группы ЛС, обладающие доказанной эффективностью при инфаркте мозга; антикоагулянты, антиаритмические ЛС, β -АБ - группы ЛС, обладающие доказанной эффективностью при ФП. Для полного и адекватного отражения фармакотерапии инфаркта мозга на фоне ФП рассмотрим каждую использовавшуюся фармакологическую группу препаратов отдельно.

Частота назначения основных групп препаратов больным инфарктом мозга на фоне ФП представлена в таблице 3.1.6.2

таблица 3.1.6.2

Частота (%) назначения основных групп препаратов на разных этапах стационарного лечения больным инфарктом мозга на фоне ФП

Группы препаратов	Первые 48 ч, (n=129)	С первых 48 ч до выписки, (n=129)	Рекомендации при выписке, (n=129)
Антитромботические	81,4	95,3 ¹	78,3 ²
Антигипертензивные	89,2	95,3	93,0
Статины	4,7	8,5	19,4 ^{2,3}
Ноотропы, метаболические и вазоактивные ЛС	70,5	96,9 ¹	96,1 ³

Антиаритмические ЛС	66,7	86,8 ¹	82,9 ³
Другие ЛС	37,2	69,0 ¹	38,8 ²

Примечание:¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей при поступлении и в стационаре; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в стационаре и при выписке; ³ - $p < 0,05$ при сравнении показателей при поступлении и при выписке;

Антитромботическая терапия

При поступлении антитромботические ЛС были назначены 81,4% больных. Противопоказаний для назначения препаратов данной группы в историях болезней отмечено не было. На стационарном этапе данная группа препаратов была добавлена к лечению еще 18 пациентам (13,9% от общего количества больных) на $4,2 \pm 1,2$ сутки стационарного лечения. В ходе стационарного лечения выявлено достоверное увеличение частоты назначения антитромботических ЛС (ОШ 4,686 [ДИ 1,846 – 11,897] ($p < 0,05$)) (табл. 3.1.6.2). На момент выписки данные ЛС были рекомендованы 78,3% больных, что достоверно ниже показателя на стационарном этапе (95,3%) (ОШ 0,176 [ДИ 0,070 – 0,442] ($p < 0,05$)).

Частота назначения групп антитромботических ЛС на разных этапах стационарного лечения больным инфарктом мозга на фоне ФП представлена в таблице 3.1.6.3

таблица 3.1.6.3

Частота (%) назначения групп антитромботических ЛС на разных этапах стационарного лечения больным инфарктом мозга на фоне ФП

Группы препаратов	Первые 48 ч, (n=129)	С первых 48 ч до выписки, (n=129)	Рекомендации при выписке, (n=129)
Тромболитики	-	-	-
ОАК ¹	0	3,9	3,9
Прямые антикоагулянты	14,7	22,5	-
Антиагреганты	66,7	69,0	74,4

Примечание: ¹ОАК – пероральные антикоагулянты.

В настоящем исследовании ТЛТ не проводилась, несмотря на то, что в первые 4,5 часа было госпитализировано 38,7 % пациентов, 31,8% из которых выполнена нейровизуализация. Кроме того, данные больные не принимали ОАК в течение последних 48 часов и имели нормальные показатели коагулограммы.

Пациентам после перенесенного инфаркта мозга, на фоне ФП, рекомендована терапия ОАК (I, A) [Adams R.J. et al., 2007; ESO, 2008; Camm A.J. et al., 2010; Wann L.S. et al., 2011; Furie K.L. et al., 2012; Kernan W.N. et al., 2014; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Оганов Р.Г. и соавт., 2010]. Терапию ОАК в стационаре получали 4 пациента (3,1%), а 1 больной (0,8%) принимал ОАК совместно с антиагрегантами, что может повышать риск геморрагических осложнений (табл. 3.1.6.3). До госпитализации ОАК принимал 1 больной, однако при поступлении целевое значение МНО (2,0-3,0) у него не было достигнуто. Из ОАК применялся только варфарин, который назначался на $8 \pm 5,9$ сутки стационарного лечения, что соответствует современным рекомендациям [Adams R.J., et al., 2007; ESO, 2008; Camm A.J., et al., 2010; Wann L.S., et al., 2011; Furie K.L., et al., 2012; Kernan W.N., et al., 2014; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Оганов Р.Г. и соавт., 2010]. Новые ОАК больным не рекомендовались. 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 варфарином на амбулаторном этапе (табл. 3.1.6.3). Противопоказаний к терапии ОАК у пациентов выявлено не было, однако 96,1% больных ОАК не назначались.

Раннее назначение нефракционированного, низкомолекулярного гепарина и гепариноидов таким пациентам не рекомендуется (I, A) [Оганов Р.Г. и др., 2010; Adams R.J., et al., 2007; ESO, 2008; Jauch E.C., et al., 2013]. Однако в реальной практике данная терапия проводилась в первые сутки стационарного лечения инфаркта мозга у 14,7% больных (табл. 3.1.6.3), из них у 10,1% прямые антикоагулянты назначались одновременно с антиагрегантами. В стационаре антикоагулянты применялись у 22,5% пациентов одновременно с антиагрегантами. В ходе стационарного лечения не отмечалось достоверного увеличения частоты назначений препаратов данной группы при сравнении с поступлением (ОШ 1,679

[ДИ 0,886 – 3,180] ($p>0,05$)). На амбулаторный этап данные ЛС не назначались (таб. 3.1.6.3).

Пациентам, которые не могут или не хотят принимать ОАК, рекомендуется раннее назначение АСК (I, A) [Adams R.J., et al., 2008;; Furie K.L., et al., 2011; Furie K.L., et al., 2012; Kernan W.N., et al., 2014; Чучалин А.Г. и соавт., 2009; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Оганов Р.Г. и соавт., 2010], а согласно ESO 2008 таким больным показана терапия низкими дозами АСК в сочетании с дипиридамолом (Класс IV, GCP) [ESO, 2008]. Однако только 69% больных получали антиагрегантную терапию в течение всего периода нахождения в стационаре (табл. 3.1.6.3): 67,4% пациентов назначалась рациональная терапия препаратами АСК и 0,8% - комбинация АСК+клопидогрел. Последняя комбинация увеличивает число геморрагических осложнений, хотя и снижает риск основных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ФП [The ACTIVE, 2009; Furie K.L., et al., 2012; Kernan W.N., et al., 2014]. Нерациональную терапию антиагрегантами: монотерапию дипиридамолом получал 1 (0,8%) пациент. Остальным 35 (27,1% от общего числа) пациентам антиагреганты вообще не назначались, без указания в историях болезней причин или имеющихся противопоказаний у данных больных. К моменту выписки антиагреганты были добавлены к лечению у 7 (5,4% от общего количества) пациентов. При сравнении показателей при поступлении (66,7%) и выписке (74,4%) достоверных отличий в частоте назначений препаратов данной группы не выявлено (ОШ 0,688 [ДИ 0,401 – 1,178] ($p>0,05$)).

Частота назначения антиагрегантов на разных этапах стационарного лечения и после выписки из стационара больным с инфарктом мозга на фоне ФП представлена на рисунке 3.1.6.2.

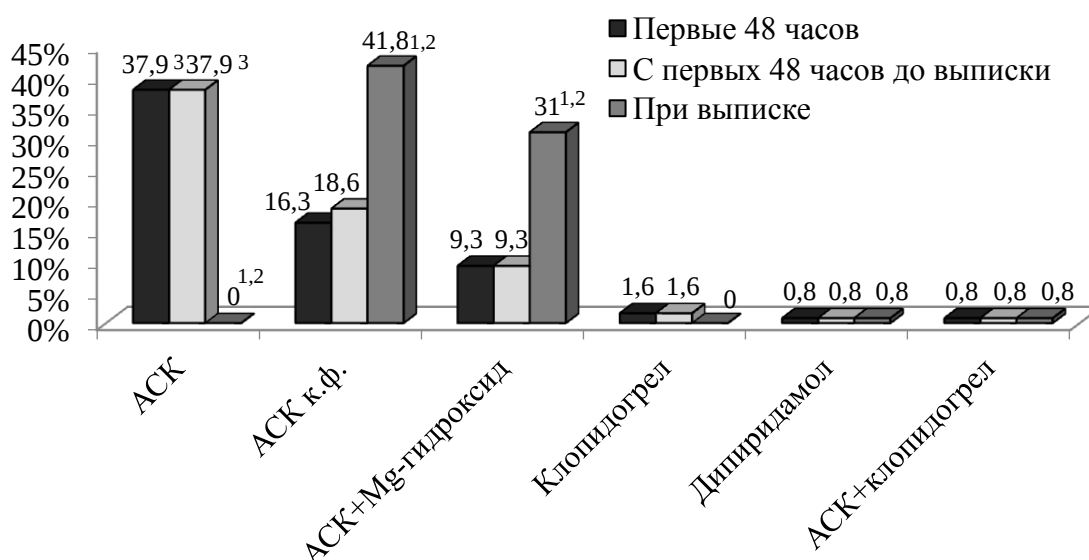


Рисунок 3.1.6.2. Частота (%) назначения антиагрегантов на разных этапах стационарного лечения и после выписки из стационара больным с инфарктом мозга на фоне ФП

Примечание: АСК – ацетилсалициловая кислота; АСК к.ф. – кишечнорастворимая форма ацетилсалициловой кислоты. ¹ - $p < 0,05$ при сравнении показателей при поступлении и при выписке; ² - $p < 0,05$ при сравнении показателей в стационаре и при выписке; ³ - $p < 0,05$ при сравнении АСК с другими антиагрегантами при поступлении и в стационаре.

Наиболее часто применяемым антиагрегантом на различных этапах стационарного лечения инфаркта мозга на фоне ФП являлась АСК ($p < 0,05$) (рис. 3.1.6.2). В первые 48 часов стационарного лечения она была назначена 37,9% пациентов. Средняя доза АСК, назначенная при госпитализации, составила 204,27 мг (50; 500 мг). К моменту выписки АСК у 28 человек (21,7% от общего количества) была заменена на АСК+гидроксид магния, у 21 (16,2%) – на кишечнорастворимую форму АСК с целью защиты слизистой желудочно-кишечного тракта от воздействия АСК. Клопидогрел в стационаре назначался в единичных случаях, а к моменты выписки у 2 (1,6%) пациентов был заменен на кишечнорастворимую форму АСК.

Таким образом, по результатам проведенного исследования выявлено, что 96,1% из тех, кому необходим прием ОАК, вовсе не получали их. 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.

Антигипертензивная терапия

При поступлении антигипертензивные ЛС были назначены 89,2% больных (табл. 3.1.6.2). Противопоказаний для назначения препаратов данной группы в историях болезней отмечено не было. В ходе стационарного лечения данная группа была добавлена к лечению 8 пациентам (6,2% от общего количества) на $5,4 \pm 1,2$ сутки с целью коррекции артериального давления. К моменту выписки частота назначения антигипертензивных ЛС (93%) по сравнению со стационаром (95,3%) достоверно не изменилась (ОШ 0,650 [ДИ 0,225 – 1,883] ($p > 0,05$)) (табл. 3.1.6.2).

Частота назначения основных групп антигипертензивных ЛС на разных этапах стационарного лечения больным инфарктом мозга на фоне ФП была сопоставима с данными, полученными при анализе когорты пациентов с инфарктом мозга в 2009-2011 гг.

Доля пациентов, получающих различные варианты антигипертензивной терапии при госпитализации в стационар, представлена на рисунке. 3.1.6.3.

Комбинированная антигипертензивная терапия при госпитализации назначалась 69 пациентам (53,5% от общего количества) (рациональные комбинации получали 29,4% больных, возможные комбинации – 23,3%, нерациональные – 0,8%), монотерапия назначалась 46 (35,7%) пациентам и 14 (10,8%) больных антигипертензивные препараты не получали.

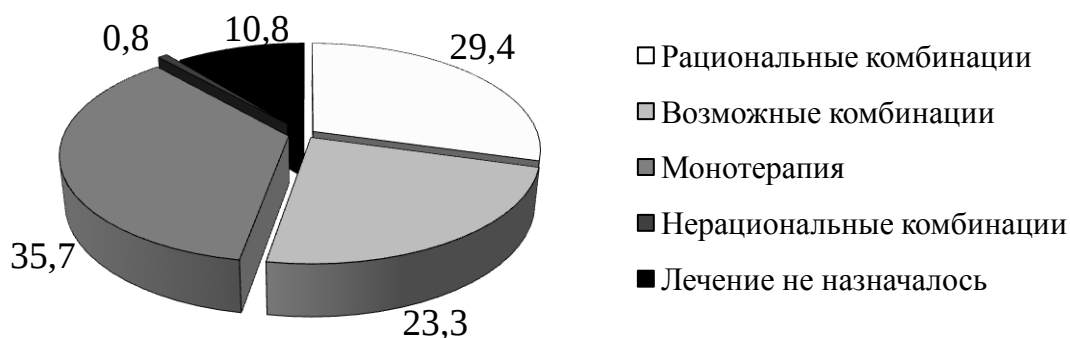


Рисунок 3.1.6.3. Доля (%) пациентов, получающих различные варианты антигипертензивной терапии при госпитализации в стационар

В первые сутки стационарного лечения среди рациональных комбинаций наиболее часто назначаемой была иАПФ+диуретик+β-АБ у 15,5% больных, у 13,9% - использовались другие комбинации. Из возможных комбинаций чаще всего назначались иАПФ+β-АБ - 21,7% пациентам, в остальных 1,6% случаев использовались другие сочетания антигипертензивных ЛС. Монотерапия АГ в первые сутки проводилась преимущественно иАПФ у 24,8%, β-АБ у 8,5% пациентов, в 2,4% - назначались другие антигипертензивные ЛС.

Доля пациентов, получающих различные варианты антигипертензивной терапии при выписке из стационара представлена на рисунке 3.1.6.4.

В рекомендациях при выписке из стационара среди рациональных комбинаций наиболее часто назначаемой также осталась иАПФ+диуретик+ β-АБ, которая рекомендовалась 23,3% больных, в 20,9% - другие комбинации данных ЛС.

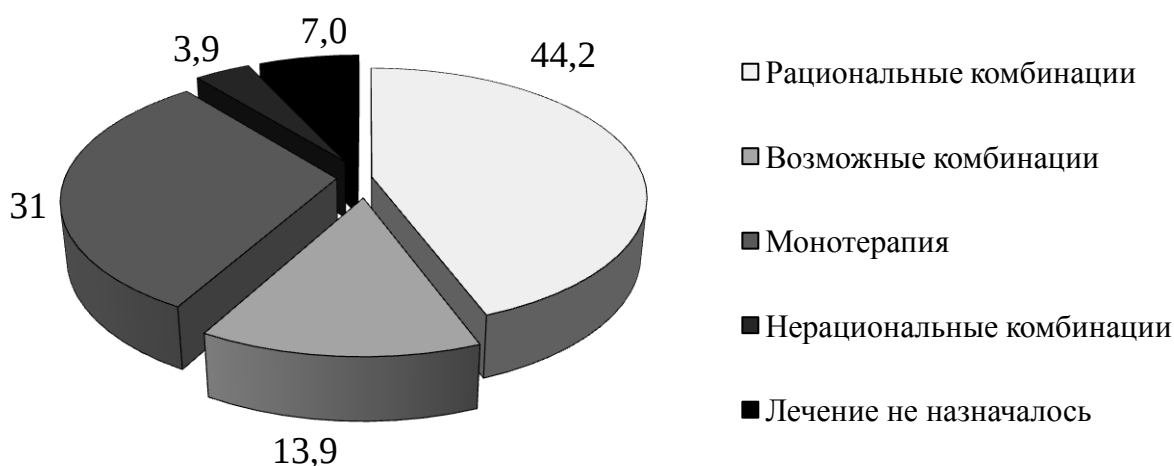


Рисунок 3.1.6.4. Доля пациентов (%), получающих различные варианты антигипертензивной терапии при выписке из стационара

Из возможных комбинаций - иАПФ+β-АБ назначалась 13,1% пациентов, в 0,8% - использовались другие комбинации. Монотерапию АГ рекомендовалось проводить иАПФ 10,9% больных и β-АБ 17,1% пациентам, в 9,3% - назначались другие антигипертензивные ЛС.

Комбинация индапамида и периндоприла пациентам с инфарктом мозга на фоне ФП, доказавшая свою эффективность в исследовании PROGRESS, для вторичной профилактики сосудистых событий не рекомендовалась.

Таким образом, в качестве антигипертензивной терапии на основании данных исследований PATS, HOPE, PROGRESS, следует отдавать предпочтение в преимущественном снижении артериального давления при помощи диуретиков и иАПФ, однако данные группы препаратов с доказанной эффективностью при ишемическом инсульте на фоне ФП рекомендовались недостаточно, что следует отнести к недостаткам проводимой антигипертензивной терапии.

Антигиперлипидемическая терапия

Несмотря на то, что ишемическая болезнь сердца и гиперлипидемия были диагностированы у 99,2% и 56,6% больных соответственно, статины при поступлении назначались лишь 4,7% больных (табл. 3.1.6.2). Противопоказаний для назначения препаратов данной группы в историях болезней отмечено не было. В стационаре данные ЛС были добавлены к лечению еще 5 (3,8% от общего количества) пациентам на $5,6 \pm 1,3$ день. Коррекции доз при назначении антигиперлипидемической терапии не проводилось. При выписке статины рекомендовались достоверно чаще (19,4%), чем при поступлении (4,7%) (ОШ 4,928 [ДИ 1,947 – 12,471] ($p < 0,05$)) и в стационаре (ОШ 2,579 [ДИ 1,210 – 5,495] ($p < 0,05$)).

Таким образом, частота назначения статинов на разных этапах лечения оставалась низкой. У незначительной части пациентов статины, продемонстрировавшие эффективность для вторичной профилактики инсульта [Amarenco P., et al., 2006] и способные оказывать эффективное антиаритмическое действие у больных с ФП (за счет позитивных плеiotропных эффектов) [Nadi H.A. et al., 2009], назначались сразу при поступлении в стационар. Выявлено достоверное увеличение частоты назначений антигиперлипидемических ЛС при выписке, по сравнению со стационарным этапом ($p < 0,05$).

Нейропротективная, вазоактивная и метаболическая терапия

Достоверно чаще нейропротективная, вазоактивная и метаболическая терапия назначалась на стационарном этапе (96,9%) (ОШ 13,049 [ДИ 4,498 – 37,858] ($p < 0,05$)) и при выписке (96,1%) (ОШ 10,356 [ДИ 3,922 – 27,343] ($p < 0,05$)) по сравнению с поступлением (70,5%) (табл. 3.1.6.2).

Таким образом, выявлена высокая частота применения ЛС с недоказанной эффективностью - нейропротекторов, ноотропов и ЛС с метаболическим и вазоактивным действием (свыше 96% на стационарном этапе и при выписке). Полученные данные свидетельствуют о необходимости обеспечения и реализации современных методов лечения инфаркта мозга на основании соблюдения рекомендаций и доказательного подхода в назначаемой фармакотерапии.

Антиаритмическая терапия

В проведенном исследовании для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) в стационаре антиаритмические препараты назначались 112 пациентам (86,8% от общего количества), что достоверно больше, чем при поступлении (66,7%) (ОШ 3,294 [ДИ 1,758 – 6,172] ($p < 0,05$)) (табл. 3.1.6.2): у 53,6% больных проводилась монотерапия, а 46,4% назначалось сочетание антиаритмических препаратов (рис. 3.1.6.5).

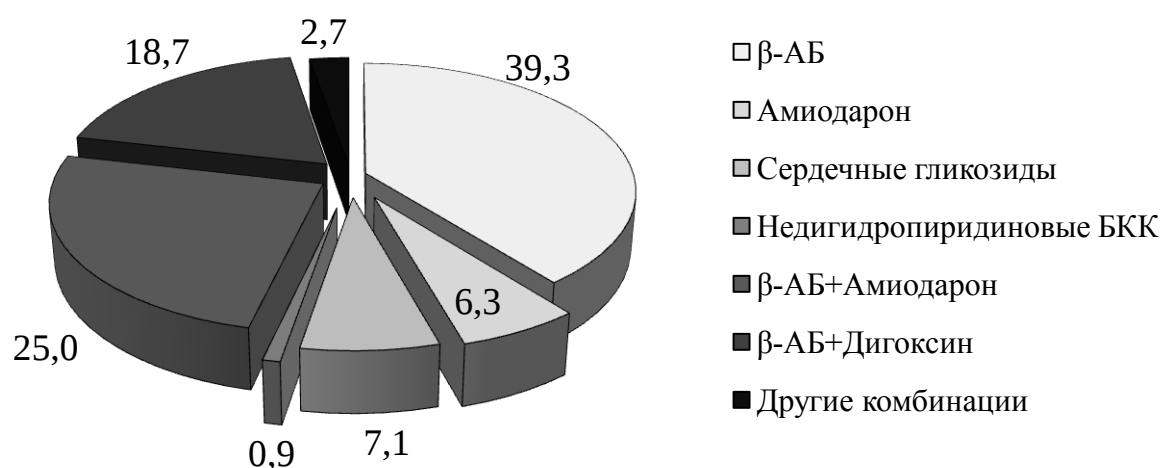


Рисунок 3.1.6.5. Структура (%) назначения различных вариантов антиаритмической терапии в стационаре больным инфарктом мозга на фоне ФП

Для комбинированной антиаритмической терапии в стационаре применялось сочетание β-АБ с дигоксином 18,7% больных (данная комбинация является рациональной (класс I, уровень C), учитывая наличие сердечной недостаточности у всех пациентов, которым назначалось данное сочетание препаратов) или амиодароном - у 25% (указанная комбинация является возможной при неэффективности монотерапии).

К моменту выписки частота использования антиаритмических ЛС достоверно не изменилась по сравнению со стационарным этапом и составила 82,9% (ОШ 0,738 [ДИ 0,372 – 1,466] ($p>0,05$)) (табл. 3.1.6.2).

Частота назначения основных групп антиаритмических ЛС на разных этапах стационарного лечения больным инфарктом мозга на фоне ФП представлена в таблице 3.1.6.6.

таблица 3.1.6.6

Частота (%) назначения основных групп антиаритмических ЛС на разных этапах стационарного лечения больным инфарктом мозга на фоне ФП

Группы препаратов	Первые 48 ч, (n=129)	С первых 48 ч до выписки, (n=129)	Рекомендации при выписке, (n=129)
Сердечные гликозиды	15,5	24,8	22,5
Строфантин	0,8	-	-
Дигоксин	11,6	22,5 ¹	22,5 ³
Коргликон	3,1	2,3	-
Амиодарон	17,1	27,1	18,6
β-АБ	52,7	74,4¹	66,7³
Метопролол	41,9	53,5	44,2
Бисопролол	10,8	20,1 ¹	21,7 ³
Карведилол	-	0,8	0,8
Недигидропиридиновые БКК	-	2,3	2,3

Примечание: БКК – блокаторы кальциевых каналов; ¹ - $p<0,05$ при сравнении показателей при поступлении и в стационаре; ² - $p<0,05$ при сравнении показателей в стационаре и при выписке; ³ - $p<0,05$ при сравнении показателей при поступлении и при выписке.

На всех этапах лечения достоверных отличий в частоте использования сердечных гликозидов не выявлено ($p>0,05$) (табл. 3.1.6.6), однако внутри группы наблюдалось достоверное увеличение частоты использования дигоксина по сравнению с поступлением (11,6%), как на стационарном этапе (22,5%), так и при выписке (22,5%) (ОШ 2,204 [ДИ 1,118 – 4,345] ($p<0,05$)), что связано с

использованием данного ЛС для контроля ЧСС у пациентов с постоянной формой ФП и сердечной недостаточностью. Другие препараты сердечных гликозидов в стационаре использовались в единичных случаях с целью купирования приступа при пароксизмальной форме ФП.

По данным исследования выявлено, что в ходе стационарного лечения отмечена тенденция к возрастанию частоты использования амиодарона до 27,2% по сравнению с первыми 48 часами госпитализации (17,1%) (ОШ 1,811 [ДИ 0,993 – 3,303] ($p>0,05$)). Однако при выписке выявлена обратная тенденция к снижению частоты его рекомендации до 18,6% (ОШ 0,614 [ДИ 0,341– 1,107] ($p>0,05$) по сравнению со стационаром), что связано с отменой у 11 пациентов (8,5% от общего числа) данного ЛС. Эти пациенты продолжили стратегию контроля ЧСС с использованием терапии β -АБ. Оставшиеся 18,6% больных принимали амиодарон с целью удержания синусового ритма после его восстановления.

По сравнению с поступлением β -АБ достоверно чаще назначались в стационаре (ОШ 2,610 [ДИ 1,543 – 4,413] ($p<0,05$)) и при выписке (ОШ 1,794 [ДИ 1,084 – 2,968] ($p<0,05$)) (табл. 3.1.6.6). Значимых отличий в частоте использования метопролола на всех этапах исследования не выявлено ($p>0,05$). Бисопролол назначался по сравнению с поступлением достоверно чаще на стационарном этапе (ОШ 2,074 [ДИ 1,028 – 4,184] ($p<0,05$)) и при выписке (ОШ 2,277 [ДИ 1,136 – 4,563] ($p<0,05$)) (табл. 3.1.6.6). Все использовавшиеся β -АБ доказали свою эффективность в контроле ЧСС при постоянной форме ФП.

В ходе госпитализации недигидропиридиновые БКК применялись в 2,3% случаев у пациентов с имеющимися противопоказаниями к приему β -АБ.

Стоит отметить, что в проведенном исследовании для плановой терапии, направленной на контроль ЧСС у больных с ФП, преимущественно использовалась монотерапия β -АБ (39,3%) или комбинация β -АБ с дигоксином (18,7%), а для удержания синусового ритма – амиодарон, что соответствует современным рекомендациям по ведению пожилых больных.

Для симптоматической терапии при поступлении (37,2%) и в стационаре (69%) (ОШ 3,755 [ДИ 2,240 – 6,293] ($p < 0,05$)) использовались ЛС других фармакологических групп (табл. 3.1.6.2.).

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 позволит добиться максимально разумного расходования ограниченных финансовых средств, выделяемых на лекарственное обеспечение.

3.2. Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых на амбулаторном этапе лечения инфаркта мозга

Вопрос реализации вторичной профилактики инфаркта мозга в России относительно малоизучен [Парфенов В.А., 2009], в отечественной литературе встречаются лишь единичные публикации, оценивающие приверженность основной терапии у пациентов, перенесших инфаркт мозга [Гусев Е.И. и соавт., 2011; Шандалин В.А. и др., 2012; Василевская О.В. и др., 2012; Бойцов С.А. и др., 2013].

Учитывая критерии включения/исключения, в исследование были отобраны 106 пациентов с инфарктом мозга неврологического отделения одного из стационаров г. Саратова последовательно госпитализированные в период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2009 г. и наблюдавшиеся на амбулаторном этапе лечения в течение 3-х лет.

3.2.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных, включенных в исследование

Демографические характеристики пациентов с инфарктом мозга при амбулаторном наблюдении представлены в таблице 3.2.1.

таблица 3.2.1.

Демографическая характеристика пациентов с инфарктом мозга при амбулаторном наблюдении

Пол	Количество пациентов (n=106)		Средний возраст, М±m, лет
	Абс.	%	
Мужчины	57	53,8	62,86±8,64
Женщины	49	46,2	68,33±9,66
Возраст старше 60 лет	75	70,8%	70,12±6,72

Более половины больных с инфарктом мозга были мужчинами (табл. 3.2.1). Средний возраст больных с инфарктом мозга составил для мужчин - 62,86±8,64 и 68,33±9,66 лет для женщин. По результатам исследования статистически значимых различий в частоте встречаемости мужчин и женщин, а также по показателю среднего возраста у данных больных не выявлено ($p>0,05$). Каждый четвертый пациент в проведенном исследовании был трудоспособного возраста.

Данные анамнеза больных, включенных в исследование, представлены на рисунке 3.2.1.

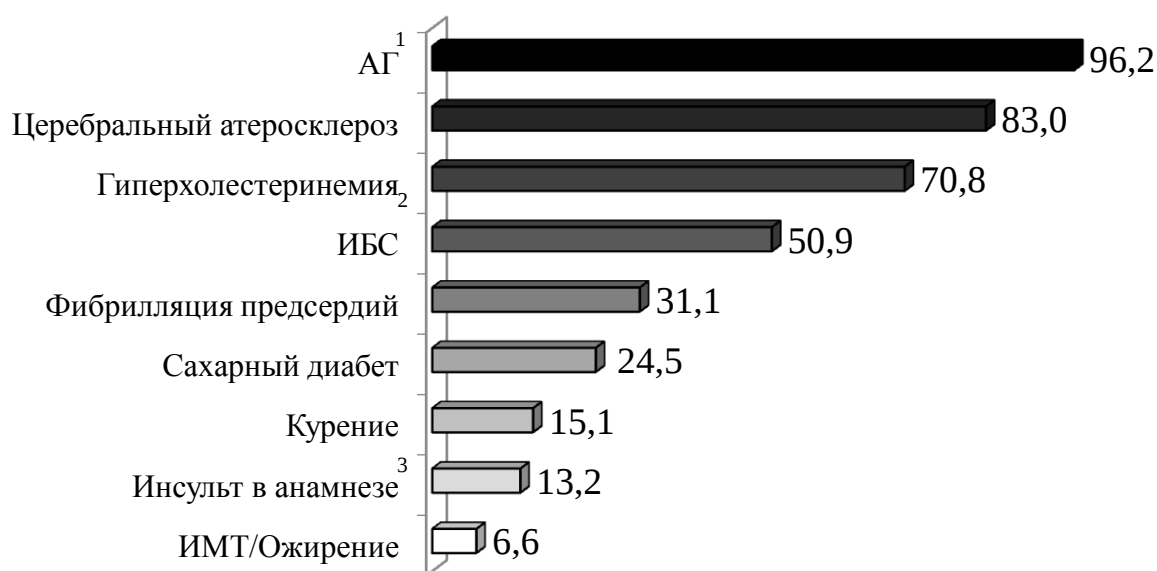


Рисунок 3.2.1. Частота встречаемости (%) факторов риска у больных инфарктом мозга при амбулаторном наблюдении

Примечание: ¹АГ – артериальная гипертензия; ² ИБС – ишемическая болезнь сердца; ³ ИМТ – избыточная масса тела.

Указания в анамнезе на АГ, имела основная часть пациентов – 96,2% церебральный атеросклероз встречался в 83% случаев. У половины больных (50,9%) в анамнезе выявлены различные формы ИБС (стенокардия, перенесенный ИМ), фибрилляция предсердий была зарегистрирована в 31,1% случаев. Наличие в анамнезе перенесенного инсульта было представлено у 13,2% пациентов. Пациенты, в анамнезе которых были упоминания об избыточной массе тела/ожирении, составили незначительную часть – 6,6%. По данным анамнеза 24,5% больных имели СД 2 типа, 15,1% - имели никотиновую зависимость. В ходе исследования гиперхолестеринемия была выявлена у 70,8% больных.

Таким образом, полученные данные анамнеза совпадают с современными представлениями о факторах риска инфаркта мозга. Наиболее распространенными факторами риска в данном исследовании являлись АГ, атеросклероз церебральных артерий и гиперхолестеринемия.

3.2.2. Фармакоэпидемиология ЛС, рекомендованных для вторичной профилактики инфаркта мозга на амбулаторном этапе при выписке из стационара

Поскольку целью настоящего исследования являлась оценка качества амбулаторного лечения больных инфарктом мозга, то анализировалась частота назначения ЛС по группам при выписке из стационара, которая представлена на рисунке 3.2.2.1.

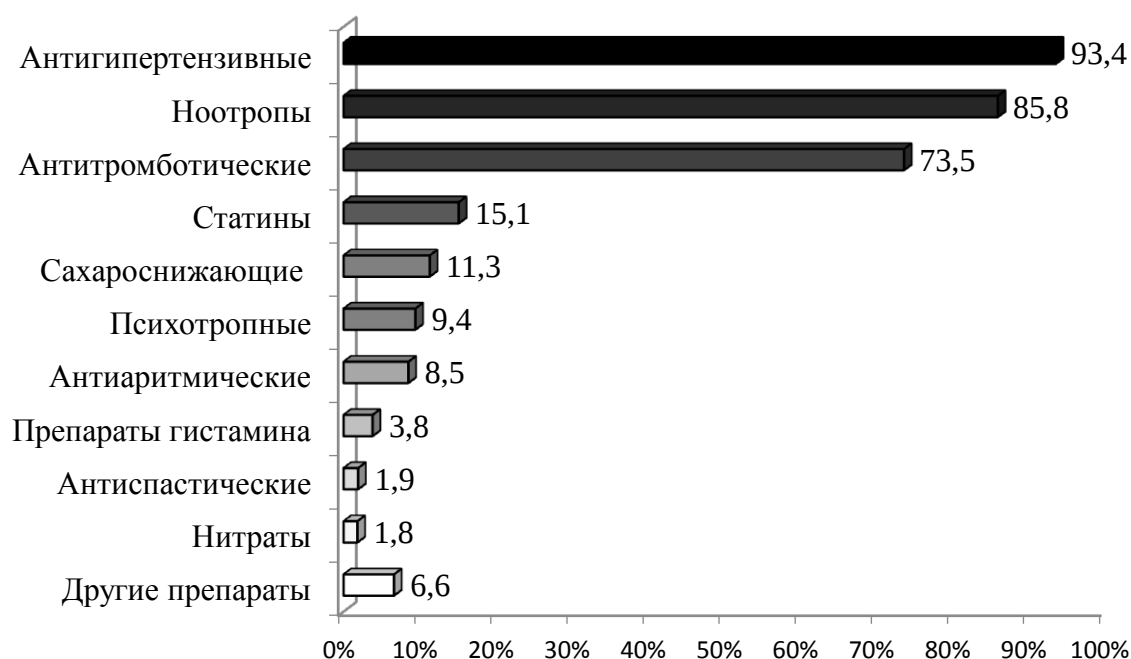


Рисунок 3.2.2.1. Частота (%) назначения групп лекарственных средств больным с инфарктом мозга при выписке на амбулаторный этап наблюдения

Примечание: группа другие препараты включала ферменты, гормональные ЛС, бронхолитики, антибиотики, хондропротекторы.

Подавляющему большинству больных (93,4%) были назначены антигипертензивные препараты (рис. 3.2.2.1), что соответствует высокой частоте встречаемости АГ в анамнезе обследованных больных (рис. 3.2.1). При выписке из стационара монотерапия АГ была назначена в 27,4% случаев, а 66% больных получали комбинированную антигипертензивную терапию. В 6,6% случаев антигипертензивная терапия не назначалась, несмотря на то, что всем пациентам после острейшего периода инфаркта мозга рекомендуется снижение артериального давления, включая пациентов с нормальным уровнем артериального давления (Класс I, уровень A) [ESO, 2008]. Противопоказаний к данному виду терапии у пациентов отмечено не было. Назначение нерациональных комбинаций антигипертензивных препаратов (β -АБ+препарат центрального действия, два диуретика, иАПФ+калийсберегающий диуретик, иАПФ+два диуретика) составило 5,6% (от общего числа больных, получающих комбинированную терапию).

Частота назначения основных групп антигипертензивных ЛС при выписке больным инфарктом мозга представлена на рисунке 3.2.2.2.

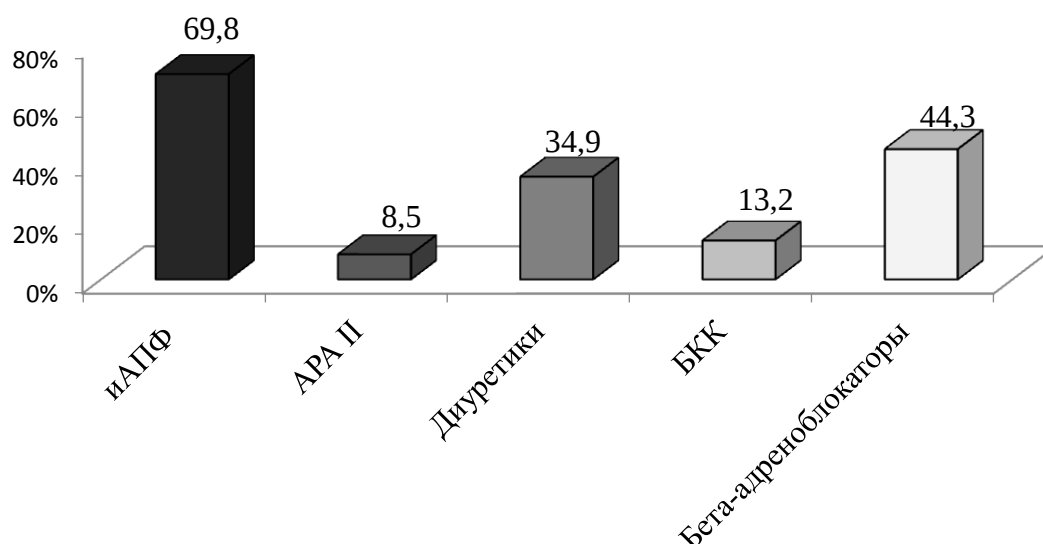


Рисунок 3.2.2.2. Частота назначения основных групп антигипертензивных ЛС при выписке на амбулаторный этап больным инфарктом мозга

Примечание: иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; БКК – блокаторы кальциевых каналов.

Большинству больных по результатам проведенного исследования при выписке рекомендовались иАПФ: в 46,2% случаев эналаприл, в 19,8% – лизиноприл, в 2,8% - периндоприли 1,0% - фозиноприл. Из АРА II назначался только лозартан (8,5%). Диуретики в 22,6% были представлены индапамидом, в 12,3%- другими препаратами. Для лечения сопутствующих заболеваний (ИБС, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности) и артериальной гипертензии у пациентов с инфарктом мозга в 13,2% случаев использовались БКК и в 44,3% - β -АБ.

Второй по частоте назначения стала группа ноотропных препаратов и препаратов с вазоактивным и метаболическим действием, с низким уровнем доказательности (C, D), которые были назначены 85,8% больных (рис. 3.2.2.1). Частота назначения ЛС с вазоактивными, нейропротективными и метаболическими свойствами пациентам с инфарктом мозга при выписке представлена в таблице 3.2.2.

таблица 3.2.2.

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

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

При выписке на амбулаторный этап ноотропы рекомендовались 78,3% больных. Самым часто назначаемым препаратом из данной группы был пирацетам, который рекомендовался 33% больных, в 17,9% назначался холина альфосцерат, в 11,3% - никотиноил гамма-аминомасляная кислота, полипептиды из коры головного мозга скота – в 2,8%, другие ноотропы – в 13,3%. Самыми распространенными препаратами с комплексным метаболическим и вазоактивным действием явились экстракт листьев гинкго двулопастного - 14,2% случаев, винпоцетин – 9,4% и бенциклан - 8,5%. В 0,9% случаев использовались другие препараты. Из антиоксидантов при выписке назначались этилметилгидроксипиридинасукцинат – в 21,7%, цитофлавин – в 4,7%, тиоктовая кислота – в 3,8%. Поливитамины были представлены группой В, которая рекомендовались в 1,9% случаев.

Антитромботическая терапия была рекомендована 73,5% больных (рис. 3.2.2.1). Монотерапия антиагрегантами назначалась в 70,8% случаев: в 44,3% -

кишечнорастворимые формы АСК, в 26,5% - АСК с гидроксидом магния, с целью предотвращения у больных при длительной терапии негативных влияний АСК на желудочно-кишечный тракт. Наблюдалась очень низкая частота использования ОАК: варфарин рекомендовался 0,9% пациентов. Комбинации ОАК+антиагреганты и дипиридамола+АСК встречались в 0,9% случаев каждый. Клопидогрел больным не рекомендовался. АСК — наиболее доступное антиагрегантное средство, что объясняет высокий процент её назначений.

Известно, что при развитии инфаркта мозга на фоне ФП всем пациентам должны быть предписаны ОАК (Класс I, уровень A) [ESO, 2008]. В проведенном исследовании ФП была диагностирована у 33 больных (31,1% от общего количества пациентов) (рис. 3.2.1). При этом только 1 пациенту (3,05% из числа больных с ФП) была назначена терапия ОАК — варфарином; 1 больной (3,05%) получал комбинированную терапию варфарин+АСК, что является отступлением от клинических рекомендаций. Монотерапия АСК рекомендовалась 60,6% пациентов с ФП, а 33,3% антитромботическая терапия вообще не предписывалась. Таким образом, терапия ОАК, рекомендованная больным после перенесенного инфаркта мозга, связанного с ФП, практически не назначалась.

Статины (аторвастатин) рекомендовались 15,1% пациентов с инфарктом мозга (рис. 3.2.2.1.), в то время как гиперлипидемия была диагностирована в 70,8% случаев (рис. 3.2.1). Тогда, как по рекомендациям статины необходимо назначать всем пациентам перенесшим ишемический инсульт для снижения риска сосудистых событий (класс I, уровень A) [Adams H.P., et al., 2007; ESO, 2008; Гусев Е.И. и соавт., 2009].

Препараты других фармакологических групп (рис. 3.2.2.1) применялись в качестве симптоматического лечения и не обладали доказанной эффективностью с целью вторичной профилактики инфаркта мозга (психотропные, антиспастические, препараты гистамина и другие).

3.2.3. Фармакоэпидемиология ЛС, применяемых для вторичной профилактики инфаркта мозга на амбулаторно-поликлиническом этапе в реальной практике

На втором этапе исследования выявлено, что после выписки из стационара в течение 3 лет летальный исход наступил в 36,8% случаев. 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 – заболевания других систем органов.

В ходе исследования через 6 месяцев было отмечено, что 32,1% пациентов (от общего количества) не наблюдались в поликлиниках по месту жительства после стационарного лечения. Оставшиеся 67,9% наблюдались в поликлиниках по месту жительства, но в основном у врача-терапевта. Через 1 год 79,8% человек (67 из 84 выживших) периодически посещали участкового терапевта и невролога (ОШ 0,537 [ДИ 0,275 – 1,051] ($p>0,05$), по сравнению с данными через 6 месяцев лечения), а через 3 года эта цифра составила 72% (59 человек из 82 выживших) (ОШ 0,826 [ДИ 0,439 – 1,552] ($p>0,05$), по сравнению с данными через 6 месяцев лечения).

Согласно опросу пациентов, через 6 месяцев АД ежедневно измеряли только 78,3% больных. На визите уровень АД выше 140 и 90 мм.рт.ст. имели 26,4% пациентов. Через 1 год и через 3 года отмечалась тенденция к снижению частоты проведения ежедневного контроля АД: через 1 год АД контролировали 72,6% больных (ОШ 0,735 [ДИ 0,378 – 1,430] ($p>0,05$)), через 3 года – 67,1% (ОШ 0,564 [ДИ 0,294 – 1,084] ($p>0,05$)). Через 1 год наблюдалась тенденция к увеличению количества пациентов, у которых на визите уровень АД был выше пороговых значений (35,7%) (ОШ 1,548 [ДИ 0,832 – 2,880] ($p>0,05$)), по сравнению с показателем через 6 месяцев). Через 3 года АД выше 140 и 90 мм. рт. ст. стало регистрироваться на приеме у достоверно большего числа больных по сравнению с данными за 6 месяцев наблюдения, в 40,2% случаев (ОШ 1,876 [ДИ 1,012 – 3,479] ($p<0,05$)).

При анализе проводимого лечения выяснилось, что через 6 месяцев после выписки 91,5% больных (от общего количества) проводили лечение ЛС, а 8,5% - не

принимали ЛС. Однако, в 33% случаев (из числа, принимающих ЛС) лечение являлось нерегулярным. Через 1 год после выписки лечение проводили 88,1% пациента (74 из 84 выживших), через 3 года - 86,5% (71 из 82 выживших) 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 ($p>0,05$). Кроме того, наблюдалась прямая зависимость: пациенты, регулярно принимающие ЛС, как правило, наблюдались в поликлиниках по месту жительства ($p>0,05$).

Частота применения ЛС по группам больными инфарктом мозга в течение 3-х лет с момента выписки из стационара представлена в таблице 3.2.3.1.

таблица 3.2.3.1.

Частота применения ЛС по группам больными инфарктом мозга в течение 3-х 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

Примечание: Группа другие ЛС включала ферменты, гормональные ЛС, бронхолитики, антибиотики, хондропротекторы, нитраты, психотропные, антиспастические, препараты гистамина

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- $p = 0,041$

В течение периода наблюдения отмечалось достоверное уменьшение частоты потребления антигипертензивных ЛС с 93,4% при выписке до 81,7% через 3 года лечения (ОШ 0,316 [ДИ 0,122 – 0,816] ($p < 0,05$)).

По сравнению с выпиской уже через 6 месяцев отмечалось достоверное увеличение числа пациентов, принимающих один антигипертензивный препарат до 49,1% (ОШ 2,557 [ДИ 1,443 – 4,531] ($p < 0,05$)) и достоверное уменьшение числа больных, получающих комбинированную антигипертензивную терапию до 39,6% (ОШ 0,338 [ДИ 0,193 – 0,591] ($p < 0,05$)).

На протяжении 3-х лет из антигипертензивных ЛС больные наиболее часто принимали АПФ, диуретики, БАБ. В частности, через 3 года наблюдения и АПФ получали 54,8%: эналаприл принимали 31,7%, лизиноприл – 17,1%, периндоприл – 1,2%, каптоприл – 4,8%. АРА II (лозартан) получали 7,3% больных, диуретики – 28%: индапамид – 13,4%, другие препараты – 14,6%. С целью лечения сопутствующей патологии и АГ БАБ принимали 26,8% пациентов, БКК – 11%. К третьему году лечения по сравнению с выпиской выявлено достоверное снижение частоты использования и АПФ (ОШ 0,526 [ДИ 0,288 – 0,959] ($p < 0,05$)), в частности эналаприла (ОШ 0,540 [ДИ 0,296 – 0,986] ($p < 0,05$)), и БАБ (ОШ 0,460 [ДИ 0,247 – 0,856] ($p < 0,05$)).

У когорты наблюдаемых пациентов к третьему году лечения отмечалась тенденция к снижению приверженности к приему антиагрегантов и антикоагулянтов, рекомендуемых для профилактики повторных инфарктов мозга (ОШ 0,692 [ДИ 0,369 – 1,298] ($p > 0,05$)) (табл. 3.2.3.1). Через 3 года антиагреганты принимали 63,4% пациентов: в 25,6% - кишечнорастворимые формы АСК (ОШ 0,432 [ДИ 0,231 – 0,809] ($p < 0,05$), по сравнению с выпиской), в 36,6% - АСК с гидроксидом магния (ОШ 1,607 [ДИ 0,862 – 2,997] ($p > 0,05$), по сравнению с выпиской), в 1,2% - клопидогрел. Сочетали прием ОАК (варфарин был заменен на дабигатрана этексилатамезилат) и антиагрегантов (АСК) - 1,2% , АСК + дипиридамол - 1,2% пациентов. Таким образом, достоверных различий ($p > 0,05$) в приеме антитромботической терапии через 3 года по сравнению с выпиской выявлено не было (табл. 3.2.3.1), однако в группе антиагрегантов отмечено

достоверное снижение использования кишечнорастворимых форма АСК через 3 года лечения.

При рассмотрении группы пациентов с инфарктом мозга на фоне ФП, за 3 года по сравнению с выпиской имелась тенденция к увеличению количества больных, получавших монотерапию антиагрегантами (АСК) с 60,6% (20 человек из 33) до 82,8% (24 из 29) (ОШ 3,120 [ДИ 0,949 – 10,255] ($p>0,05$)); ОАК+антиагреганты продолжал принимать 1 человек, что является отступлением от клинических рекомендаций, клопидогрел в сочетании с АСК - 1 человек.

С течением времени отмечалось достоверное уменьшение приверженности пациентов к приему статинов с 15,1% при выписке до 7,3% через 3 года от начала лечения (ОШ 0,444 [ДИ 0,166 – 0,996] ($p<0,05$)), несмотря на то, что препараты статинов в профилактике осложнений атеросклероза уменьшают частоту неблагоприятных исходов по рекомендациям (класс I, уровень A) [ESO,2008].

По сравнению с выпиской к первому (73,8%)(ОШ 0,465 [ДИ 0,224 – 0,965] ($p<0,05$)) и третьему годам (67,1%) (ОШ 0,336 [ДИ 0,164 – 0,686] ($p<0,05$)) лечения больных с инфарктом мозга отмечалось достоверное снижение потребления ЛС с метаболическим и вазоактивным действием, ноотропов – препаратов без доказанной эффективности (табл. 3.2.3.1). В настоящее время нет фармакологических средств с предполагаемым нейропротективным действием, которые продемонстрировали эффективность в лечении больных после перенесенного ишемического инсульта [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Jauch E.C. et al., 2013]. Однако, несмотря на это частота их применения высока и составляет 67,1% на третьем году наблюдения.

С течением времени отмечалось достоверное снижение среднего количества ЛС, принимаемых одним пациентом в сутки, уже через 6 месяцев от рекомендованной терапии при выписке ($p<0,05$) (табл.3.2.3.2).

таблица 3.2.3.2

Среднее количество ЛС, принимаемых одним пациентом в сутки, в течение 3-х 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

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

По результатам проведенного исследования 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 большого количества 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 перенесённого инфаркта мозга в качестве антитромботического средства, остаётся АСК. Статины назначаются, и, соответственно, и принимаются редко.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что 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 инсульт, не получает той терапии, которая реально могла бы продлить их жизнь [Yusuf S. et al., 2011].

3.3. Фармакоэкономический анализ лечения инфаркта мозга на стационарном этапе

3.3.1. Анализ структуры затрат на фармакотерапию инфаркта мозга в стационаре в 2009-2011 гг.

Для оценки структуры прямых затрат на фармакотерапию инфаркта мозга в 2009-2011 гг. (762 пациента) проведен ABC - и частотный анализ (табл. 3.3.1; табл. 3.3.1.2).

таблица 3.3.1.1

Результаты ABC и частотного анализа в группе больных инфарктом мозга на стационарном этапе в 2009-2011 гг.

№	МНН или фармакотерапевтическая группа	Затраты		Количество пациентов		Класс рекомендаций и уровень доказательности
		рубли	%	n=762	%	
	Группа А (80% затрат)					
1	Натрия хлорид	141510,79	15,1	586	76,9	IIa, C
2	Актовегин	108760,41	11,6	187	24,5	III, A
3	Пирацетам	78874,87	8,4	544	71,4	III, A
4	Холина альфосцерат	63613,69	6,8	48	6,3	IIa, C
5	Гепарин натрия	55826,49	5,9	65	8,5	III, A
6	Инозин+Никотинамид+ Рибофлавин+Янтарная кислота	50956,50	5,4	43	5,7	IIa, C
7	Этилметилгидроксипири- дина сукцинат	47729,43	5,1	141	18,5	IIa, C
8	Декстроза	44923,04	4,8	279	36,6	III, A
9	Цитиколин	37586,39	4,0	29	3,8	IIb, A
10	Метилэтилпиридинол	30483,04	3,3	158	20,8	IIa, C
11	Эноксапарин натрия	22215,48	2,4	35	4,6	III, A

12	Магния сульфат	18590,17	2,0	660	86,6	III, А
13	Полипептиды коры головного мозга скота	15675,07	1,7	29	3,8	III, А
14	Калия хлорид	15189,3	1,6	647	84,9	Исследования не проводились
15	<i>иАПФ (эналаприл, фозиноприл, каптоприл)</i>	14767,27	1,57	493	64,7	Исследования не проводились
	Группа В (15% затрат)					
16	Антибиотики	13989,7	1,49	147	19,3	II, В
17	Церебролизин	13924,22	1,48	6	0,8	IIb, В
18	<i>ЛС других групп*</i>	12896,48	1,38	423	52,5	Не используют для лечения
19	Гидроксиэтилкрахмал	12619,63	1,35	26	3,4	IIa, С
20	<i>Миотропные спазмолитики (бенциклан, аминофиллин)</i>	11678,01	1,25	118	15,5	III, В
21	Инсулин	9805,81	1,05	282	37,0	I, А
22	Тиоктовая кислота	9609,4	1,03	11	1,0	С
23	β -АБ	8259,37	0,88	359	47,1	III, А
24	Фуросемид	8171,25	0,87	170	22,3	III, С
25	<i>Другие диуретики (спиронолактон, гидрохлортиазид)</i>	8131,86	0,86	189	24,8	Исследования не проводились
26	Ницерголин	8039,33	0,86	32	4,2	С
27	Ацетилсалициловая кислота	7764,99	0,83	628	82,4	I, А
28	Никотиноил гамма- аминомасляная кислота	7291,98	0,78	83	10,9	С
29	Лизиноприл	6791,22	0,72	90	11,8	IIa, В
	Группа С (5% затрат)					
30	Винпоцетин	6379,19	0,68	134	17,6	С
31	Надропарин кальция	6342,07	0,68	9	1,2	III, А
32	Аторвастатин	4285,24	0,46	42	5,5	I, А
33	Глицин	4185,40	0,45	221	29	IIb, В
34	Симвастатин	4088,31	0,44	28	3,7	I, А

35	<i>Дигидропиридиновые БКК</i>	3364,44	0,36	121	15,9	III, C
36	Витамины	2895,98	0,31	182	23,9	C
37	Пентоксифиллин	2372,25	0,25	109	14,3	III, A
38	<i>Антигипертензивные центрального действия</i>	2287,38	0,24	23	3,0	I, C
39	Метионил-глутамил- гистидил-фенилаланил- пролил-глицил-пролин	2223,05	0,23	2	0,3	IIa, B
40	Индапамид	2090,30	0,22	205	26,9	I, A
41	Периндоприл	1904,87	0,2	19	2,5	I, A
42	Преднизолон	1811,88	0,19	42	5,5	III, A
43	<i>Анксиолитики</i>	1663,34	0,18	110	14,4	C
44	Лозартан	1426,81	0,15	16	2,1	I, A
45	<i>Нитраты</i>	1216,74	0,13	67	8,8	III, B
46	Бетагистин	861,05	0,09	29	3,8	B
47	Дипиридамо́л	669,22	0,07	6	0,8	I, A
48	Клопидогрел	630,15	0,07	4	0,5	I, A
49	Варфарин	440,92	0,05	13	1,7	I, A
50	Инозин	340,40	0,04	15	1,9	C
51	Валсартан	160,00	0,01	3	0,4	I, A
	Итого	937 314,18	100			

Примечание: ЛС других групп*: НПВС, H₁-гистаминоблокаторы; ингибиторы протонного насоса; пероральные сахароснижающие ЛС; противорвотные ЛС; антиаритмические ЛС.

таблица 3.3.2

Результаты ABC-анализа и уровни доказательности в фармакотерапии инфаркта
мозга за 2009-2011 гг., количество препаратов

Группы ABC- анализа	Класс рекомендаций I-II, уровень доказательности A-B	Класс рекомендаций III или уровень доказательности C	Итого
A	1 (2%)	14 (27,4%)	15 (29,4%)
B	5 (9,8%)	9 (17,7%)	14 (27,5%)
C	12 (23,5%)	10 (19,6%)	22 (43,1%)
Итого	18 (35,3%)	33 (64,7%)	51 (100%)

Общее количество проанализированных препаратов и фармакотерапевтических групп составило 51, из них в группу А вошли 15 препаратов (29,4%), в группу В – 14 препаратов (27,5%), в группу С – 22 препаратов (43,1%). На все препараты анализируемого перечня было израсходовано 937 314,18 руб. По результатам исследования 18 препаратов (35,3% наименований от общего перечня) были отнесены к препаратам с доказанной эффективностью и 33 (64,7%) – к второстепенным ЛС, не имеющим доказательной базы.

Препараты, вошедшие в группу «А», составили 80% общих затрат, на них было израсходовано 746 701,94 руб. В тройку препаратов-лидеров вошли натрия хлорид, актовегин и пирацетам. Наиболее затратным оказался физиологический раствор натрия хлорида, как самая распространенная инфузионная среда, на которую было потрачено 15,1% от всех затрат на ЛС. На стимулятор регенерации тканей и антигипоксанта актовегин приходилось 11,6% всех средств, несмотря на то, что его эффективность при лечении больных инфарктом мозга не подтверждена с позиций доказательной медицины – данный препарат не указан ни в национальных рекомендациях, ни в стандартах ведения пациентов с инфарктом мозга [Гусев Е.И. и соавт., 2009]. К нейропротекторам, вошедшим в группу расходов «А», помимо пирацетама, назначение которого в остром периоде инфаркта мозга не соответствует ни стандартам ведения данных больных (по стандартам рекомендовано назначение данного ЛС в форме таблеток в восстановительном периоде), ни клиническим рекомендациям, где отмечена неэффективность его применения при инфаркте мозга, были отнесены еще 7 препаратов с нейропротекторными, ноотропными, антиоксидантными свойствами, затраты на которые составили 36,7% от всех затрат из-за частого их использования и достаточно высокой цены данных ЛС. Единственный препарат из группы расходов «А», для которого проводился мета-анализ и рандомизированные плацебо-контролируемые исследование с ослеплением был цитиколин (4,0% затрат), однако были получены противоречивые данные о его эффективности по

сравнению с плацебо [Saver J.L., 2008; Bolland K. et al., 2009; Davalos A. et al., 2012; Álvarez-Sabín J., Román G. C., 2013; Overgaard K., 2014].

В группу «А» также вошли прямые антикоагулянты (гепарин натрия, эноксапарин натрия), на которые было потрачено 8,3% от всех затрат на ЛС, однако с позиции доказательной медицины раннее (в пределах 2-х недель от начала заболевания) назначение антикоагулянтов не дает ближайших или отдаленных преимуществ, не уменьшает шансы смерти от разных причин, а улучшению исхода заболевания и снижению частоты повторных инсультов было противопоставлено увеличение частоты геморрагических осложнений, поэтому их использование не рекомендуется [ESO, 2008; Jauch E.C. et al., 2013; Гусев Е.И. и соавт., 2009]. Однако данная группа ЛС может быть использована для профилактики тромбоза глубоких вен голени и тромбоэмболии лёгочной артерии [Kamphuisen P.W. et al., 2005; Diener H.C. et al., 2006; Sherman D.G. et al., 2007]. Предпочтение следует отдавать низко молекулярным гепаринам в связи с их лучшей биодоступностью, меньшей кратностью введения, предсказуемостью эффектов и отсутствием необходимости в жёстком лабораторном контроле у подавляющего большинства больных [Гусев Е.И. и соавт., 2009].

Таким образом, по результатам исследования можно отметить факт наличия в группе расходов «А» 27,4% препаратов из числа проанализированных, не являющихся жизненно необходимыми и не имеющими доказанную эффективность для лечения инфаркта мозга, на которые было потрачено 75,67% всех средств на ЛС.

Препараты группы «В» составили 15% от общих затрат, на них было израсходовано 138 973,25 руб. Расходы на группу С (5% от общих затрат) составили 51 638,99 руб.

Частотный и ABC- анализ применяемых при инфаркте мозга медикаментов показал, что отмечена высокая частота превентивного назначения антибиотикотерапии при ишемическом инсульте (19,3%), что составило 1,49% от всех затрат на ЛС. Несмотря на значимое влияние гипертермии на течение и исход инсульта, профилактическое назначение антибактериальных препаратов не

рекомендовано в связи с риском формирования бактериальной резистентности [ESO, 2008; Гусев Е.И. и др., 2009].

При оценке затрат на ЛС группы «В» отмечено, что в лечении больных инфарктом мозга часто использовали петлевой диуретик фуросемид. Он был назначен в схему лечения 22,3% больных и составил 0,87% затрат. Широкое его использование, в частности при лечении больных ишемическим инсультом в остром периоде, является тактически не верным, так как ведет к резкому повышению уровня гематокрита и углублению имеющейся неврологической симптоматики [Bardutzky J., Schwab S., 2007]. Таким образом, затраты на его использование в данном случае не обоснованы.

При проведении частотного анализа было отмечено применение миотропных спазмолитиков (аминофиллин, бенциклан) у 15,5% больных, однако эффективность данной группы ЛС в остром периоде инфаркта мозга не доказана [Bath P.M.W., 2009], соответственно затраты на нее (1,25% от всех ЛС) не обоснованы.

Эффективность применения ГКС при лечении больных ишемическим инсультом не доказана [Norris J.W., et al., 1986; Qizilbash N., et al., 2002; Sandercock P.A., Soane T., 2011], однако их использовали в терапии: преднизолон применяли в лечении у 5,5% больных (0,19% затрат).

Препараты без доказанной эффективности - нейпротекторы и церебровасодилататоры - составили четверть ЛС группы «В», на которые было потрачено 4,15% от всех затрат на ЛС, несмотря на то, что в настоящее время отсутствуют рекомендации по лечению острого инфаркта мозга при помощи нейпротективных препаратов [ESO, 2008; Adams H.P. et al., 2007, 2013]. Том числе использование церебролизина (1,48% от всех затрат) не подтверждено надежными доказательствами [Зиганшина Л.Е. Абакумова Т.Р., 2013].

Эффективность пентоксифиллина у пациентов с инфарктом мозга окончательно не доказана [Гусев Е. И. и соавт., 2009; Adams H.P. et al., 2007, 2013], не указан он и в стандартах ведения пациентов с инсультом, однако расходы на него составили 0,25% от всех ЛС.

В тоже время затраты на антиагреганты составляли минимальную статью расходов, так как использовалась, в основном АСК, которая являлась дешевым препаратом, другие, более дорогостоящие антиагрегантные препараты (клопидогрел) в терапии применялись в единичных случаях. Затраты на антиагрегантную терапию инфаркта мозга составили 0,97% от общих затрат на фармакотерапию, на использование ОАК (варфарин) - 0,05%.

Поддержание деятельности сердечно-сосудистой системы, осуществлялось с использованием антигипертензивных препаратов: препаратом выбора при лечении больных инфарктом мозга был эналаприл (его назначали в терапии 63% больных), затраты на его использование составили 1,36%. Эффективность препаратов из группы антигипертензивных при лечении больных инфарктом мозга подтверждена с позиций доказательной медицины для периндоприла и индапамида [PATS Collaborating Group, 1995; PROGRESS collaborative group, 2001; Castillo J., et al., 2004], которые применялись всего у 2,5% и 26,9% больных соответственно, а затраты составили 0,2% и 0,22% от всех затрат на ЛС. Лизиноприл, эффективно снижающий артериальное давление в остром периоде инфаркта мозга [Eveson D.J., et al., 2007] назначался 11,8% больных и затраты на него составили 0,72%.

При проведении частотного анализа отмечена низкая частота назначения статинов. Несмотря на то, что терапия аторвастатином снижает частоту повторных инсультов [Amarengo P., et al., 2006], данный препарат назначался лишь 5,5% больных и затраты на него составили 0,46% от всех ЛС. Прием симвастатина так же достоверно снижает частоту сосудистых событий у больных с инсультом в анамнезе, а также уменьшает частоту заболеваемости инсультом у больных с другими типами сосудистых поражений [Heart Protection Study Collaborative Group, 2002], однако в реальной практике симвастатин применялся у 3,7% пациентов и расходы на него составили 0,44%.

Таким образом, по результатам ABC- и частотного анализа за 2009-2011 гг. были выявлены признаки нерационального использования ЛС, а именно: наличие в группе «А» препаратов без доказанной эффективности и очень высокая доля затрат на них (75,67%). Обращало на себя внимание не в полной мере рациональное

использование ЛС. Так, препараты, занимающие лидирующие позиции, по данным частотного анализа не являлись эффективными при лечении инфаркта мозга в соответствии с принципами доказательной медицины. Как показал проведенный клинико-экономический анализ типичной практики ведения больных в остром периоде инфаркта мозга в стационарах г. Саратова необходимо проведение ремоделирования структуры затрат на фармакотерапию данного заболевания.

3.3.2. Оценка клинической эффективности и безопасности тромболитической терапии инфаркта мозга

Оценка безопасности и эффективности госпитальной ТЛТ инфаркта мозга в реально сложившейся практике, а также фармакоэкономический анализ госпитальной ТЛТ являются актуальной проблемой. Учитывая критерии включения/исключения, в исследование были отобраны 24 пациента, которым назначалась стандартная терапия в сочетании с ТЛТ, и 39 пациентов, получающих только стандартную терапию.

Среднее время от момента развития заболевания до госпитализации пациента в стационар в группе, где назначалась стандартная терапия в сочетании с ТЛТ, составило (timetodoor) – $94,17 \pm 41,28$ мин., среднее время от поступления в стационар до начала ТЛТ (door to needle time) – $45 \pm 21,2$ мин.

Среднее время от дебюта заболевания до госпитализации в группе больных без ТЛТ составило $93,10 \pm 35,27$ мин.

Клиническая оценка состояния пациентов при поступлении наряду с учетом артериального давления и частоты сердечных сокращений включала бальную оценку неврологического статуса в остром периоде по шкале NIHSS и степень функциональных ограничений по МШР. Как представлено в таблице 3.3.2.1, по возрасту, полу, локализации инфаркта мозга, тяжести неврологического дефицита и анамнезу группы сопоставимы.

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметры	Группа с ТЛТ (n=24)	Группа без ТЛТ (n=39)
Пол, м/ж	14 /10	28/11
Средний возраст, лет	63,8±9,9	56,2±11,5
Среднее значение по NIHSS при поступлении	13,2 ± 1,4	12,88 ± 1,9
Среднее значение по МШР при поступлении	4,0	4,0
Локализация инфаркта мозга, чел. (%)	83,3	79,5
Полушарное расположение/ВББ	16,7	20,5
Артериальная гипертензия, чел. (%)	95,8	92,3
Церебральный атеросклероз, чел. (%)	70,8	71,8
Гиперхолестеринемия, чел. (%)	54,5	55,9
ХИГМ в анамнезе, чел. (%)	83,3	84,6
ИБС в анамнезе (инфаркт миокарда, стенокардия), чел. (%)	75,0	79,5
ИМТ/Ожирение, чел. (%)	33,3	30,8
СД в анамнезе, чел. (%)	8,3	10,3

Примечание: МШР-модифицированная шкала Рэнкина; ВББ- вертебробазилярный бассейн; ХИГМ-хроническая ишемия головного мозга; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ИМТ – избыточная масса тела; СД- сахарный диабет.

На догоспитальном этапе медикаментозная терапия в первой и второй группах достоверно не отличалась. В целом из 63 пациентов на догоспитальном этапе лечение получали лишь 22,2% больных: 20,8% в группе с ТЛТ и 23,1% в группе без ТЛТ. 28,6% пациентам проводилась антигипертензивная терапия, 57,1%

больным назначены нейропротекторы (сульфат магния, актовегин, мексидол, пирацетам) и 14,3% – предписаны препараты других групп.

В соответствии со стандартами (EUSI, ASA, РФ) всем пациентам перед проведением ТЛТ выполнялось клинико-лабораторное и инструментальное обследование [ESO, 2008; Jauch E.C. et al., 2013; Гусев Е.И., Сковцова В.И., 2012]. В 100 % случаев перед ТЛТ проводилась нейровизуализация методом компьютерной томографии (КТ) головного мозга. В группе больных без ТЛТ диагноз головного мозга также верифицировался на основании КТ в 100% случаев.

В обеих группах больных оценивалась адекватность используемой терапии и ее соответствие рекомендациям Европейской инсультной организации [ESO, 2008] и «Стандарту медицинской помощи больным с инсультом» Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. N 1740н. Пациентам первой группы, отобраным по критериям включения и исключения в исследование, проводили ТЛТ с внутривенным введением rtPA - альтеплазы (0,9 мг/кг, максимально – 90 мг; 10% дозы болюсно и последующей инфузией в течение 60 мин, проводившейся в первые 4,5 ч от начала симптомов). Пациенты второй группы получали стандартную терапию при инфаркте мозга. Частота назначения основных групп ЛС больным инфарктом мозга в выделенных группах представлена в таблице 3.3.2.2. Достоверно чаще антиагреганты назначали в группе пациентов, которым не проводилась ТЛТ (84,6%) по сравнению с первой группой (41,7%) (ОШ 7,700 [ДИ 2,343 – 25,301] ($p<0,05$)). Как в первой (33,3%), так и во второй группах (20,5%) отмечена низкая частота назначения статинов (ОШ 1,938 [ДИ 0,613 – 6,124] ($p>0,05$)), однако на высоком уровне выявлена частота назначения нейропротекторов (препаратов без доказанной эффективности), которая в группе с ТЛТ составила 95,8%, в группе без ТЛТ – 82,1% (ОШ 5,031 [ДИ 0,579 – 43,747] ($p>0,05$)).

Частота назначения основных групп препаратов больным
инфарктом мозга в выделенных группах

Основные группы препаратов	Группа с ТЛТ (n=24)	Группа без ТЛТ (n=39)
Тромболитик, %	100	-
Антикоагулянты, %	25,0	-
Антиагреганты, %	41,7*	84,6
ИАПФ, %	283,3	76,9
Статины, %	33,3	20,5
β-АБ, %	41,7	48,7
Диуретики, %	16,7	38,5
Нейропротекторы, %	95,8	82,1

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой без ТЛТ

В соответствии с протоколом ТЛТ в первой группе пациентов контрольная КТ головного мозга проводилась через 24 часа после проведения реперфузионной терапии. Визуализировалось наличие геморрагических очагов и зон ишемии. Геморрагическая трансформация по типу единичных или сливающихся петехий была отмечена у 25% пациентов, при этом у 83,3% из них удалось достичь хорошего функционального исхода спустя 3 мес. Количество симптомных, в том числе фатальных, внутримозговых гематом составило 8,3%. В группе пациентов, которым ТЛТ не проводилась симптомных гематом выявлено не было.

Анализ результатов лечения на основании оценки неврологического статуса по шкале NIHSS при поступлении, через 24 часа от начала заболевания и на момент выписки в выделенных группах больных представлен в таблице 3.3.2.3.

таблица 3.3.2.3

Динамика неврологического дефицита в выделенных группах по шкале NIHSS

Среднее значение по NIHSS с учетом времени обследования	Группа с ТЛТ (n=24)	Группа без ТЛТ (n=39)
Среднее значение по NIHSS при поступлении	13,2 ± 1,4	12,8 ± 1,9
Среднее значение по NIHSS через 24 часа	5,1 ± 1,9 ^{1,2}	11,7 ± 1,8
Среднее значение по NIHSS при выписке	3,8 ± 1,6 ^{1,2}	8,2 ± 3,9

Примечание: ¹ – p < 0,01 при сравнении с днем поступления; ² - p<0,01 при сравнении двух групп.

Конечные исходы проводимой терапии в двух группах больных оценивали с учетом степени функциональных ограничений по МШР через 3 месяца с момента заболевания. Данные представлены в таблице 3.3.2.4.

таблица 3.3.2.4.

Степени функциональных ограничений по МШР через 3 месяца от начала заболевания в выделенных группах больных

Баллы по МШР	Группа с ТЛТ (n=24)	Группа без ТЛТ (n=39)
0-1 балла по МШР, %	45,8*	20,5
2-3 балла по МШР, %	33,4	41,0
4-5 балла по МШР, %	12,5*	28,2
Летальный исход, %	8,3	10,3

Примечание: * p<0,05 по сравнению с группой без ТЛТ

Согласно данным полученным в исследовании, ТЛТ достоверно уменьшала степень функциональных нарушений по МШР. В группе, в которой пациентам

проводилась ТЛТ, через 3 месяца отмечено достоверно большее количество пациентов с отсутствием дефицита или минимальным ограничением (0–1 баллом по МШР) (45,8%), чем в группе больных, получающих стандартную терапию (20,5%) (ОШ 3,279 [ДИ 1,072 – 10,024] ($p < 0,05$)). Неудовлетворительный результат с выраженной инвалидизацией (4–5 баллов по МШР) в первой группе наблюдался достоверно реже (12,5%), чем во второй когорте (28,2%) (ОШ 0,246 [ДИ 0,062 – 0,974] ($p < 0,05$)).

Таким образом, несмотря на развитие фатальных геморрагических трансформаций в 8,3% случаев при проведении тромболизиса, показатели функциональных исходов по МШР через 3 месяца лечения были более высокими в группе с ТЛТ, чем в “консервативной” группе, что доказывает безопасность и эффективность ТЛТ в лечении больных с инфарктом мозга средней тяжести по NIHSS до 16 баллов в период «терапевтического окна».

Как в группе пациентов, которым проводилась ТЛТ, так и в группе больных, получающих только стандартную терапию, отмечена низкая частота назначения статинов (33,3% и 20,5% соответственно), однако на высоком уровне выявлена частота назначения нейропротекторов (препаратов без доказанной эффективности), которая достигает $>80\%$, что свидетельствуют о необходимости соблюдения рекомендаций и доказательного подхода в назначаемой фармакотерапии.

3.3.3. Анализ «затраты-эффективность» тромболитической терапии инфаркта мозга

По результатам проведенного исследования, пациенты, получающие ТЛТ, достоверно меньшее количество часов пребывали в ПИТ ($p < 0,05$), имелась тенденция к уменьшению времени пребывания в неврологическом стационаре (табл. 3.3.3.1). Кроме того, в данной группе достоверно ($p < 0,01$) сократились общие сроки госпитализации - $15,2 \pm 1,3$ дней по сравнению с группой больных без ТЛТ $20,5 \pm 3,5$ дня.

Прямые медицинские затраты на «койко-день» и параклинические услуги пациентов с острым ишемическим инсультом в двух группах согласно

проведенным расчетам на основании преискурантов на медицинские услуги в сосудистых центрах в 2013-2014 гг. представлены в таблице 3.3.3.1.

таблица 3.3.3.1

Стоимость пребывания пациента в стационаре

	ТЛТ (n=24)	Без ТЛТ (n=39)
ПИТ, часы	48,9±21,2*	120,2±34,7
Стационар, дни	13,3±1,05	15,5±3,4
Цена 1 дня в ПИТ (1 часа)	5172,00 (215,5 р)	5172,00р. (215,5р)
Цена 1 дня стационара в обычной палате	892,00 р (37,17 р)	892,00 р.(37,17 р)
Стоимость пребывания в ПИТ 1 человека в среднем	10537,95р.	25903,10 р.
Стоимость стационара 1 пациента без ПИТ	11863,60 р.	13826,00 р.
Стоимость параклинического обследования 1 пациента	21795,00 р.	19279,00 р.
Средняя стоимость ТЛТ 1 пациента	47718,55 р.	-
Общая стоимость одной госпитализации (среднее значение)	91915,1 р.	59008,10 р.

Примечание: ПИТ – палата интенсивной терапии; *p<0,05 по сравнению с группой без ТЛТ

При расчете затраты на ТЛТ в стоимость койко-дня неврологического отделения не включались, а рассчитывались на основании предельной отпускной цены производителя и предельной розничной цены, зарегистрированной в соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 7 декабря 2011 г. №2199-р (с изм. утв. 30.07.12 N 1378-ри 19.12.2013 N 2427-р) “Об утверждении перечня жизненно необходимых важнейших ЛС на 2012 год”. Стоимость 1 дозы ТЛП на июль 2013 г.: альтеплаза (Актилизе) 52056,6 рублей (26028,3 рублей флакон). Данные представлены в таблице 3.3.3.2.

таблица 3.3.3.2.

Прямые медицинские затраты в обеих группах

Вид терапии	Затраты на ТЛТ	Затраты на ТЛТ, %	Затраты на койко-дни	Общая сумма	Средняя стоимость госпитализации одного больного
ТЛТ (n=24)	1145245,2	51,9%	1060717,2	2205962,4	91915,1
Без ТЛТ (n=39)	-	-	2301315,9	2301315,9	59008,1

Общая стоимость одной госпитализации в группе с ТЛТ достоверно превышает таковую в группе без ТЛТ ($p < 0,01$) (табл. 3.3.3.2.). Это связано с тем, что в общей структуре затрат затраты на тромболитические средства составляют более 50%. Затраты на пребывание в стационаре и параклинические обследования составляют 48,1% от общей суммы.

Анализ «затраты-эффективность» применялся для сравнения разницы коэффициента «затраты/эффективность» (приращение затрат) в двух группах больных: с проведением без ТЛТ.

Как показатель клинико-экономической эффективности терапии, полный регресс неврологической симптоматики или уменьшение неврологических нарушений не менее, чем на 4 балла по шкале NIHSS в течение первых 24 часов достоверно чаще отмечался у больных, получавших ТЛТ ($p < 0,05$) (табл. 3.3.3.3).

Коэффициент «затраты/эффективность» для критерия эффективности «неврологический регресс по Шкале NIHSS ≥ 4 в течение первых 24 часов лечения» составилна 53632,86 руб./ед. меньше в группе с ТЛТ (табл.3.3.3.3).

таблица 3.3.3.3

Показатель «затраты/эффективность» для критерия эффективности «неврологический регресс по Шкале NIHSS ≥ 4 в течение первых 24 часов лечения»

Вид терапии	Затраты (средняя стоимость)	Эффективность, % Регресс по NIHSS ≥ 4	Коэффициент CER
-------------	-----------------------------	---	-----------------

	госпитализации)	балла	
ТЛТ (n=24)	91915,10	33,3*	276021,32
Без ТЛТ (n=39)	59008,10	17,9	329654,18

Примечание:* $p < 0,05$ по сравнению с группой без ТЛТ

По результатам проведенного исследования снижение степени функциональных ограничений до 0-1 балла по МШР через 3 месяца лечения инфаркта мозга наблюдалось чаще в группе пациентов, которым была проведена реперфузионная терапия, что достоверно ($p < 0,05$) превышал показатель клинико-экономической эффективности в группе без ТЛТ (табл. 3.3.3.4).

таблица 3.3.3.4

Показатель «затраты-эффективность» для критерия эффективности «степень функциональных ограничений по МШР 0-1 балла через 3 месяца лечения»

Вид терапии	Затраты (средняя стоимость госпитализации)	Эффективность, % МШР 0-1 балла	Коэффициент CER
ТЛТ (n=24)	91915,10	45,8*	200687,99
Без ТЛТ (n=39)	59008,10	20,5	287844,39

Примечание:* $p < 0,05$ по сравнению с группой без ТЛТ

Из представленной таблицы 3.3.3.4 видно, что коэффициент «затраты/эффективность» значительно меньше в группе пациентов, которым проводилась ТЛТ. Соответственно разница коэффициента «затраты/эффективность» при лечении пациента без ТЛТ и больного, которому ТЛТ выполнялась для одного случая достижения минимальной степени функциональных ограничений по МШР составила 87156,4 руб./ед.

Летальный исход через 3 месяца лечения в группе пациентов, которым была проведена ТЛТ, зафиксирован в 2 случаях, что составило 8,3 %. Статистической значимости в сравнении с группой пациентов, которым ТЛТ не проводилась (летальность 10,3%), не достигнуто ($p > 0,05$). Однако, такой критерий клинико-

экономической эффективности, как снижение суммарного уровня инвалидизации и смертности за 3 месяца, в группе без ТЛТ был достоверно ниже ($p < 0,05$) (табл. 3.3.3.5). Соответственно, коэффициент «затраты/эффективность» для критерия «снижение суммарного уровня инвалидизации и смертности за 3 месяца» составил меньше в группе с ТЛТ (табл.3.3.3.5).

таблица 3.3.3.5

Показатель «затраты-эффективность» для критерия эффективности «снижение суммарного уровня инвалидизации и смертности за 3 месяца»

Вид терапии	Затраты (средняя стоимость госпитализации)	Эффективность, % Снижение суммарного уровня инвалидизации и смертности за 3 месяца	Коэффициент CER
ТЛТ (n=24)	91915,10	16,7*	550389,82
Без ТЛТ (n=39)	59008,10	7,7	766338,96

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой без ТЛТ

По результатам исследования, коэффициент «затраты/эффективность» для критерия «снижение суммарного уровня инвалидизации и смертности за 3 месяца» в группе с ТЛТ на 215949,14 руб./ед. ниже, чем в группе без ТЛТ.

Таким образом, применение ТЛТ в остром периоде ишемического инсульта, хотя и требовало несколько больших прямых затрат (91915,1 руб.) по сравнению с «консервативной» терапией (59008,1 руб.), но дало лучший функциональный исход и явилось экономически целесообразным по показателю затратной эффективности: проведение ТЛТ на стационарном этапе приводило к уменьшению показателя «затраты-эффективность» (CER) для выбранных критериев.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Возможности оптимизации терапии инфаркта мозга на основании фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа

Нерациональное использование ЛС является серьёзной проблемой современной медицины [WHO, 2011]. Поэтому вопросы рационального выбора

лекарственной терапии становятся все более актуальными [Стародубов В.И., 1999]. Несмотря на явно недостаточный бюджет российского здравоохранения продолжают широко использоваться ЛС, эффективность которых не доказана (или наоборот, доказана их неэффективность), либо вызывает сомнение [Симерзин В.В. и соавт., 2008], что ведет к низкой эффективности проводимого лечения [Wiffen P. et al., 2002; Сапожникова И.Е. и соавт., 2009] и приносит ущерб бюджету здравоохранения [Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2000].

Наиболее эффективным способом оптимизации и индивидуализации фармакотерапии с использованием бюджета здравоохранения является рациональный отбор и применение ЛС [Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., 2002]. Рациональное использование ресурсов предполагает выбор оптимальных для современного уровня развития медицины технологий и их применение в нужном месте и в нужное время, что сокращает расходы на лечение [Симерзин В.В. и соавт., 2008].

Разработка и внедрение в клиническую практику рекомендаций по ведению больных с инфарктом мозга должны помогать оптимизировать диагностический подход и выбор лечебных мероприятий для обеспечения наилучшего исхода заболевания [Стулин И.Д. и соавт., 2003; Sacco R.L. et al., 2006; Adams H.P. et al., 2007; Adams R.J. et al., 2008; ESO, 2008; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Fagan H. et al., 2011; Furie K.L et al., 2012; Jauch E.C. et al., 2013; Kernan W.N. et al., 2014].

Догоспитальный этап является первым звеном в системе оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения [Сидоров А. М. и соавт. 2013]. Концепция «Время – мозг» означает, что помощь при инсульте должна быть экстренной. Соответственно, основной задачей на догоспитальном этапе оказания медицинской помощи при инсульте является раннее распознавание симптомов и обращение за экстренной помощью с минимизацией задержек при транспортировке в стационар [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Скворцова В.И., 2010; Jauch E.C. et al., 2013]. По результатам проведенного исследования выявлено низкое относительное количество пациентов, доставленных в стационар в первые часы

заболевания. Вероятно, это связано с длительным периодом от начала развития заболевания до обращения за медицинской помощью. Более половины пациентов были доставлены в стационар спустя 4,5 часа с момента развития острой сосудистой катастрофы, а число пациентов, поступивших в пределах «терапевтического окна» для применения тромболитических препаратов в 2009-2011 гг. составило 27,8%, что было достоверно больше, чем в 2004-2006 гг. Подобные результаты получены и в других исследованиях [Биденко М.А., Шпрах В.В., 2009; Островская В.О., 2012; Sheth K.N. et al., 2015]. Поэтому при организации действенной и эффективной системы оказания медицинской помощи больным инфарктом мозга важная роль должна отводиться повышению осведомленности населения о первых признаках и симптомах инсульта [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Бибенко М.А., Шпрах В.В., 2009; Jauch E.C. et al., 2013]. Результаты исследования свидетельствуют о том, что вызов бригады СМП ассоциирован с более быстрой доставкой в стационар, нежели самостоятельное обращение пациентов в поликлинику, а затем в больницу, что подтверждается международными исследованиями [Сидоров А. М. и соавт. 2013].

Основными направлениями медикаментозного лечения инфаркта мозга на догоспитальном этапе являются базисная и специфическая терапия [Парфенов В.А., 2010; Шмырев В.И., 2012]. Согласно национальному руководству по неврологии [Гусев Е.И. и соавт., 2009] и федеральному руководству по использованию ЛС [Чучалин А.Г., 2009], а также европейским и американским рекомендациям по лечению инфаркта мозга [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008], задачами лечения на догоспитальном этапе являются: нормализация жизненно важных функций – дыхания и кровообращения, стабилизация повышенного АД, купирование рвоты и судорожного синдрома. Согласно российским руководствам дополнительной задачей лечения на догоспитальном этапе является ранняя нейропротекция [Гусев Е.И. и соавт., 2009; Чучалин А.Г., 2009]. Однако в европейском и американском руководствах в настоящее время отсутствуют рекомендации по лечению острого инфаркта мозга при помощи нейропротективных препаратов, так как их эффективность на настоящий момент

не доказана (Класс I, уровень A) [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Jauch E.C. et al., 2013]. Назначение антиагрегантов и антикоагулянтов на этапе СМП противопоказано, так как невозможно исключить мозговые кровоизлияния, а также не рекомендовано, если планируется проведение госпитального тромболизиса [Adams H.P. et al., 2007; Jauch E.C. et al., 2013; ESO, 2008; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2012]. При анализе догоспитального этапа лечения в 2009-2011 гг. в сравнении с данными за 2004-2006 гг. отмечен ряд положительных моментов: стали достоверно чаще назначаться в качестве средств антигипертензивной терапии иАПФ и β -АБ. Однако не все больные, имеющие показания для назначения препаратов с доказанной эффективностью, их получали. С другой стороны, в 2009-2011 гг. снизилась частота назначений бригадами СМП антикоагулянтов, нифедипина, фуросемида, аминофиллина и ноотропов, эффективность которых не доказана [Bath P.M., 2004; Bardutzky J., Schwab S., 2007; Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Jauch E.C. et al., 2013; Сидоров, А.М. и соавт. 2013]. Стабильно часто на догоспитальном этапе как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг. применялись нейропротекторы.

Таким образом, проводимая фармакотерапия пациентам с инфарктом мозга на догоспитальном этапе в г. Саратове в 2009-2011 гг. была недостаточно эффективной с позиции доказательной медицины, однако отмечена положительная тенденция по сравнению с 2004-2006 гг. Для оптимизации фармакотерапии данной категории больных необходимо внедрение образовательных программ, а также разработка и внедрение системы контроля качества оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе.

При анализе стационарного лечения инфаркта мозга в проведенной работе было отмечено, что во всех стационарах преобладали пациенты мужского пола, что согласуется с данными российских и зарубежных фармакоэпидемиологических исследований [Hankey G.J., 2003; Go A.S. et al., 2013; Dohoung K. et al., 2013; Гусев Е.И., 2009; Кулеш С.Д., 2012; Островская В.О., 2012; Шандалин В.А. и соавт., 2012; Егоров К.А., 2014], однако по сравнению с результатами исследования ЛИС-

2 [Бойцов С.А. и соавт., 2013] соотношение мужчин и женщин несколько отличались (в исследовании ЛИС-2 преобладали женщины, 64%).

Средний возраст пациентов превышал 55 лет у мужчин и 60 лет у женщин, что так же совпадает с демографическими данными крупных эпидемиологических исследований [Bejot Y. et al., 2010; Fonarow G.C. et al., 2010; Качемаева О.В., Борисова Н.А., 2007; Алфимова Г.Ю., Маслова Н.Н., 2008; Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2009; Суслина З.А. и соавт., 2009; Островская В.О., 2012; Анацкая А. Н., 2011; Ларина Н.В., 2012]. Наибольшая доля заболевших выявлена в группе лиц пожилого возраста и старше, что связано с тем, что инфаркт мозга - это многофакторное заболевание, и с возрастом наблюдается «накопление» факторов риска [Einarson T.R. et al., 1997; Суслина З.А. и соавт., 2009; Островская В.О., 2011].

Наличие в анамнезе различных форм ИБС, ФП, АГ, гиперхолестеринемии, церебрального атеросклероза, перенесенного инсульта, избыточной массы тела/ожирения в целом соответствовали данным, полученным в других странах и регионах РФ [Mohan K.M., 2011; Николаева Т.Н. и соавт., 2006; Айриян Н.Ю., 2006; Биденко М.А. и соавт., 2008; Самойлова О.Б., 2009; Спирин Н.Н. и соавт., 2012; Лебедев И. А. и соавт., 2011; Хутиева Л.С. и соавт., 2013]. СД также явился самостоятельным и одним из модифицируемых факторов риска инфаркта мозга, что подтверждается мета-анализом результатов 9 проспективных исследований (>27000 человек) [Ho J.E., Paultre F. et al., 2003; Камчатнов П.Р. и соавт., 2005; Машин В.В., 2011; Бойцов С.А. и соавт., 2013]. В проведенном нами исследовании наиболее распространенными факторами риска являлись АГ, атеросклероз церебральных артерий и гиперхолестеринемия. В г. Саратове инфаркт мозга на фоне АГ развивался чаще, чем в других регионах. Так, если в Саратове АГ была зарегистрирована у 94% пациентов с инфарктом мозга, то в Смоленской области АГ была зафиксирована у 77,8% больных с острым нарушением мозгового кровообращения [Алфимова Г.Ю., Маслова Н.Н., 2008], в Тверской области - у 65,2% [Чичановская Л.В., 2002], в г. Уфе - у 85% пациентов [Качемаева О.В., Борисова Н.А., 2007], в г. Люберцы – у 87,0% [Бойцов С.А. и соавт., 2013]. 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 [Бойцов С.А. и соавт., 2013], в г. Саратове у больных с инфарктом мозга также чаще регистрировалась и гиперхолестеринемия, что, вероятно связано, с малой приверженностью пациентов к терапии препаратами статинов. Различия в частоте выявления некоторых факторов риска обусловлены особенностями сбора анамнеза.

Визуализация головного мозга и сосудов, питающих его, является решающим методом в диагностике инсульта (класс I-II, уровень доказательности A), так как позволяет исключить внутримозговое кровоизлияние и состояния, имитирующие инсульт, и зачастую определить тип инсульта, его причину, а также жизнеспособность вещества мозга, что влияет на выбор терапии [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Jauch E.C. et al., 2013]. В настоящее время общепринятым стандартом при исследовании больных с острой сосудистой неврологической патологией считают предпочтительное использование КТ в экстренном порядке сразу по прибытии в клинику в целях дифференциальной диагностики между ишемическим поражением и геморрагическим инсультом, поскольку в это время выявляемость кровоизлияний при КТ выше, чем при МРТ [Laughlin S., Montanera W., 1993; Aygun N., Masaryk T.J., 2002; Huisman T.A., 2005]. Согласно данным проведенного исследования отмечалось значимое увеличение в 2009-2011 гг. по сравнению с 2004-2006 гг. числа пациентов, которым была проведена КТ/МРТ головного мозга в период до 24-х часов, и значимое снижение количества пациентов, которым КТ вообще не проводилась ($p < 0,05$), что, возможно, связано с выходом международных рекомендаций по лечению ишемического инсульта и национального руководства по неврологии. В НКБ пациенты с инфарктом мозга обследовались несколько хуже, чем в КБ, где нейровизуализация проводилась достоверно чаще, в том числе с использованием КТ. Различия в выборе метода нейровизуализации (КТ или МРТ) в исследованных стационарах связаны со сложившимися предпочтениями врачей-неврологов, которые принимают экстренных больных. Частота проведения нейровизуализации

с целью подтверждения диагноза инфаркт мозга среди пациентов до 60 лет и старше 60 лет достоверно не отличалась ($p>0,05$).

Наиболее чувствительным и специфичным неинвазивным методом визуализации экстра- и интракраниальных артерий является контрастная МР-ангиография или КТ-ангиография, а в случае невозможности их проведения - ультразвуковая доплерография, которая может проводиться при помощи портативных приборов [Allendoerfer J. et al., 2005; Wardlaw J. et al., 2006]. В 2009-2011 гг. частота использования дуплексного исследования экстракраниальных и интракраниальных артерий статистически значимо превышала показатель 2004-2006 гг., и достоверно чаще проводилась у пациентов моложе 60 лет и в НКБ ($p<0,05$).

В отечественной медицине в распознавании инсультов традиционно на первом этапе обследования применяются рутинные, так называемые «обязательные» методики обследования больного. Их результаты часто не дают полезной информации, которая могла бы ориентировать врача в постановке диагноза инсульта (уровни доказательности данных исследований в рекомендациях не указаны, а часть методов вообще не представлена), а временные и материальные затраты оказываются значительными [Виленский Б.С., 1980; Верещагин Н.В., 2002]. В 2009-2011 гг. достоверно снизилась частота проведения обзорной рентгенографии черепа, люмбальной пункции и достоверно увеличилась частота использования эхоэнцефалоскопии, основная цель которой экспресс-диагностика объёмных полушарных процессов с определением дислокации срединных структур мозга, которая при ишемическом инсульте практически не наблюдается, либо не превышает 2,5 мм [Гнездицкий В.В., 2002]. Необходимо отметить, что данные инструментальные методы диагностики инфаркта мозга без доказанной эффективности в КБ использовались в единичных случаях, в то время как в НКБ эхоэнцефалоскопия была проведена 84,1% пациентов.

В 2009-2011 гг. общий холестерин, протромбиновое время и АЧТВ стали определяться достоверно чаще, по сравнению с 2004-2006 гг. Статистически значимых различий в частоте проведения данных обследований в НКБ и КБ не

выявлено. Уровень липидов несколько чаще определялся у больных моложе 60 лет, в то время как гиперхолестеринемия выявлялась чаще в группе старше 60 лет ($p < 0,05$).

Пациентам, госпитализированным в течение 4,5-х часов после начала инфаркта мозга, рекомендуется проведение ТЛТ с помощью rtPA (0,9 мг/кг массы тела, максимальная доза 90 мг), которая значительно улучшает исход (Класс I, уровень A) [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Jauch E.C. et al., 2013; Гусев Е.И. и соавт., 2009]. Однако в настоящем ретроспективном фармакоэпидемиологическом исследовании, как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг., ТЛТ не назначалась, что согласуется с данными других фармакоэпидемиологических исследований [Островская В.О., 2012], несмотря на то, что в странах западной Европы и США ТЛТ проводится от 3% до 25% пациентов с инфарктом мозга [Hacke W. et al., 1991; Hufschmidt A., Lucking C., 2003; Sheth K.N. et al., 2015]. Широкое и повсеместное применение ТЛТ ограничено, прежде всего «терапевтическим окном» - периодом времени до 4,5 часов с момента развития сосудистой катастрофы, в течение которого повреждения клеток ишемизированных тканей мозга обратимы и системная внутривенная ТЛТ наиболее эффективна [ESO, 2008; Гусев Е.И. и соавт., 2012; Jauch E.C., et al. 2013]. В нашей стране имеются ограниченные статистические данные о назначении ТЛТ таким больным. Так, по данным 2012 г., доля пациентов, которым была проведена ТЛТ, по отношению к общему числу ишемических инсультов колеблется: от 1% – в центрах, которые функционируют первый год, до 11% – в центрах, работающих несколько лет [Дёмин Т.В. и соавт., 2013].

Если провести ТЛТ после нейровизуализирующего исследования невозможно, пациентам с инфарктом мозга как можно раньше (в течение 24-48 часов) назначают антиагреганты (класс I, уровень A) [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Jauch E.C. et al., 2013]. Раннее назначение антиагрегантов (АСК) уменьшает частоту возникновения повторных инсультов на 30% и 14-дневную летальность - на 11 % [Гусев Е.И. и соавт., 2009]. Однако, только меньше половины больных, находившиеся на стационарном лечении в

больницах г. Саратова в 2004-2006 гг., получали лечение ЛС данной группы. В 2009-2011 гг. ситуация улучшилась – в первые 48 часов до 60% пациентов как в КБ, так и в НКБ, не имеющих противопоказаний, получали терапию антиагрегантами, на стационарном этапе антиагреганты достоверно чаще назначались в НКБ ($p<0,05$), при выписке – в КБ ($p<0,05$), что связано с резким увеличением количества пациентов в КБ, которым данная группа ЛС стала рекомендоваться при выписке. Наиболее часто применяющимся антиагрегантом, как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг. была АСК, которая на госпитальном этапе рекомендовалась 71,8% больных, в то время как в исследовании ЛИС-2 АСК назначалась в 61,6% случаев [Бойцов С.А. и соавт., 2013]. В 2009-2011 гг. более широко стала использоваться комбинация АСК+гидроксид магния и кишечнорастворимые формы АСК. Клопидогрел и дипиридамол с целью вторичной профилактики сосудистых осложнений практически не назначались. Достоверных различий в частоте назначения антиагрегантной терапии на всех этапах лечения среди пациентов до 60 лет и старше 60 лет не выявлено. Комбинация АСК+клопидогрел увеличивает число геморрагических осложнений [The ACTIVE, 2009; Furie K.L. et al. 2012; Kernan W.N. et al., 2014], поэтому считается нежелательной для лечения пациентов с инфарктом мозга, так как не приводит к снижению риска инфаркта миокарда, инсульта, или смерти от сердечно-сосудистых причин по сравнению с АСК [Ridker P.M. et al., 2005], однако в реальной практике рекомендовалась 0,5% больных. В настоящем исследовании антиагреганты, прием которых обязателен (Класс I, уровень A) [Adams R.J. et al., 2008; ESO, 2008; Furie K.L. et al., 2011; Kernan W.N. et al., 2014; Гусев Е.И. и соавт., 2009], при выписке на амбулаторный этап рекомендовались 81,9%, что было сопоставимо с данными исследования ЛИС-2 (84,5%) [Бойцов С.А. и соавт., 2013].

Согласно современным рекомендациям пациентам с острым ишемическим инсультом не рекомендуется раннее назначение нефракционированного, низкомолекулярного гепарина и гепариноидов (Класс I, уровень A) [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Jauch E.C. et al., 2013]. Эффективность подкожного введения нефракционированного,

низкомолекулярного гепарина и гепариноидов была не доказана при назначении в первые 24-48 часов от развития инсульта. Улучшению исхода заболевания и снижению частоты повторных инсультов было противопоставлено увеличение частоты геморрагических осложнений [International-Stroke-Trial-Collaborative-Group, 1997; Berge E. et al., 2000; Wong K.S., 2007]. Однако, в реальной практике как в 2009-2011 гг., так и в 2004-2006 гг., выявлена часть пациентов, получающих данные ЛС как в монотерапии, так и в комбинации с антиагрегантами, что увеличивает риск геморрагических осложнений. При этом в КБ данные ЛС применялись достоверно чаще, чем в НКБ.

Если среди больных с ФП ежегодный риск развития инсульта составляет 5%, то у больных, уже перенесших кардиоэмболический инсульт, он повышается до 12% [Шахпаронова Н.В., Кадыков А.С., 2010; Furie K.L. et al., 2012]. Для прогнозирования и оценки риска ишемического инсульта у больных с неревматической 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 (Класс I, уровень A) [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Jauch E.C. et al., 2013] для профилактики повторных тромбоэмболических осложнений [Hart R.G. et al., 1999; Furie K.L. et al., 2012; Kernan W.N. et al., 2014; , ESO, 2008; Adams R.J. et al., 2008; Camm A.J. et al., 2010; Wann L.S. et al., 2011; Furie K.L. et al., 2011; Чучалин А.Г. и соавт., 2009; Оганов Р.Г. и соавт., 2010; Суслина З.А. и соавт., 2010; Марцевич С.Ю. и соавт., 2011]. По данным литературы, у больных с ФП, перенёсших инфаркт мозга, использование АСК снижает относительный риск развития инсульта на 19%, а применение варфарина — на 68% [Парфёнов В.А., 2010; Сулимов В.А. и соавт., 2012]. Кроме того, по данным мета-анализа, назначение непрямых антикоагулянтов в эффективных дозах при ФП существенно снижает общую смертность больных на 26%, не увеличивая при этом существенно риска внутричерепных кровоизлияний [Hart R.G. et al., 2007], однако несмотря на это, частота назначения оптимальных

режимов антикоагуляции в клинической практике остается низкой, что подтверждено работами и других авторов [McBride D. et al., 2007]. Вопрос о сроках назначения варфарина у больных, перенесших инфаркт мозга, продолжает изучаться. Целесообразно назначать варфарин в первые дни после инфаркта мозга, однако при неконтролируемой АГ и больших размерах инфаркта (с вероятной его геморрагической трансформацией) начало лечения препаратом может быть более поздним [Kernan W.N. et al., 2014; Суслина З.А. и соавт., 2010]. Однако, отмечена низкая частота назначения варфарина больным с ФП в исследуемых стационарах на госпитальном этапе и при выписке (НКБ-0,4% и КБ-0,5%), что согласуется с данными по применению варфарина в исследовании ЛИС-2 (0,6%) [Бойцов С.А. и соавт., 2013]. В ряде случаев использовалась нерациональная комбинация варфарина и АСК. Достоверных отличий в частоте рекомендации варфарина в КБ и НКБ не выявлено. Обращает внимание, что как в проведенном исследовании, так и в исследовании ЛИС-2 [Бойцов С.А. и соавт., 2013] терапия ОАК, рекомендованная больным после перенесенного инфаркта мозга, связанного с ФП (Класс I, уровень A) [Adams R.J. et al., 2008; ESO, 2008; Camm A.J. et al., 2010; Furie K.L. et al., 2011; Furie K.L. et al., 2012; Kernan W.N. et al., 2014; Гусев Е.И. и соавт., 2009], на амбулаторный этап также практически не назначалась, больные с кардиоэмболическим инфарктом мозга рекомендованную терапию варфарином не проводили. Напротив, отмечено возрастание частоты применения монотерапии АСК после выписки из стационара. Возможной причиной отсутствия терапии варфарином была высокая стоимость лечения и необходимость регулярного контроля международного нормализованного отношения, сложности организации терапии [Затейщиков Д.А., Исаева М.Ю., 2012]. 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. Аналогичные вопросы обсуждаются и в ряде отечественных исследований [Белоусов Ю.Б. и соавт., 2012]. 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. Шкалу CHA2DS2-VASc рекомендуется использовать с целью углублённого поиска факторов риска у пациентов с величиной индекса CHADS2, составляющей от 0 до 1 балла [Lip G.Y. et al., 2010; Марцевич С.Ю. и соавт., 2011]. 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 A), дабигатран (класс I; уровень доказательности B) и ривароксабан (класс IIa; уровень доказанности B) [Марцевич С.Ю. и соавт., 2011; Granger Ch.B. et al., 2011; Connolly S.J. et al., 2011; Patel M.R., 2011; Furie K.L., 2012; Kernan W.N. et al., 2013], 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 [Курбанов Р.Д. и соавт., 2014].

У всех пациентов при длительности ФП более 48 ч, а также при неизвестном сроке давности аритмии оправданным представляется выбор стратегии контроля ЧСС, учитывая высокий риск тромбоэмболических осложнений [Camm A.J. et al., 2010; Оганов Р.Г. и соавт., 2010]. 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.

Мониторинг и коррекция АД – противоречивая область в ведении пациентов с инсультом. У больных с повышенным или пониженным уровнем АД в первые 24 часа чаще возникает неврологическое ухудшение и неблагоприятный исход [Castillo J. et al., 2004]. Не рекомендуется рутинное снижение АД в острейшем периоде инсульта (Класс IV, GCP) и следует избегать резкого снижения АД (Класс II, уровень C) [ESO, 2008]. К настоящему времени изучено влияние на заболеваемость и смертность после инсульта некоторых антигипертензивных

препаратов: периндоприла в сочетании с индапамидом [PROGRESS, 2001], эпросартана [Schrander J. et al., 2005]; нитрендипина [Hanley D.F., Hacke W., 2004; Schrander J. et al., 2005]. Данные исследований PATS, HOPE, PROGRESS, MOSES и ACCESS показали необходимость коррекции повышенного АД всем больным после инсульта [The HOPE, 2000; PROGRESS, 2001; Schrader J. et al., 2003; Hanley D.F., Hacke W., 2004; Schrander J. et al., 2005], а в мета-анализе 7 крупных исследований (15 527 человек с перенесенным мозговым инсультом или ТИА) было показано, что антигипертензивная терапия снижает риск повторного острого нарушения мозгового кровообращения на 24% [Rashid P. et al., 2003]. Доказано, что на сегодняшний день наиболее эффективно из всех гипотензивных препаратов предупреждают повторные нарушения мозгового кровообращения иАПФ периндоприл и рамиприл [по данным исследований PROGRESS, 2001; HOPE, 2000]. Самым часто назначаемым антигипертензивным препаратом на стационарном этапе лечения был иАПФ эналаприл, однако его влияние на заболеваемость и смертность после инсульта не изучено. Периндоприл назначался в единичных случаях, как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг. в КБ и НКБ, рамиприл вообще не рекомендовался, что следует отнести к недостаткам проводимой антигипертензивной терапии. При выписке иАПФ/АРА II рекомендовались большинству пациентов (71,8%), что согласуется с результатами ЛИС-2 (75,1%) [Бойцов С.А. и соавт., 2013].

В исследовании PATS (1995 г.) было выявлено снижение частоты повторных инсультов на фоне приема индапамида, в исследовании PROGRESS (2001 г.) комбинация индапамида и периндоприла эффективно предупреждала вторичные сосудистые исходы. В 2009-2011 гг. по сравнению с 2004-2006 гг. возросло количество больных, получающих индапамид, как при поступлении и на стационарном этапе, так и при выписке ($p < 0,05$). Частота рекомендаций индапамида на амбулаторно-поликлинический этап (22,7%) соответствовала данным исследования ЛИС-2 (25,1%) [Бойцов С.А. и соавт., 2013]. Частота назначения данного ЛС в КБ и НКБ на всех этапах лечения достоверно не

отличалась. Достоверно чаще данный препарат применялся в группе больных старше 60 лет.

Влияние приема других диуретиков на заболеваемость и смертность после инсульта не изучалось, однако данные ЛС активно назначались в клинической практике (спиронолактон, гидрохлортиазид, фуросемид). Применение фуросемида для лечения отека мозга не показано из-за возможного резкого снижения АД и усугубления ишемии головного мозга, а также из-за развития гемоконцентрации [Bardutzky J., Schwab S., 2007; Сидоров, А.М. и соавт., 2010]. По данным проведенного исследования в 2009-2011 гг. фуросемид стал назначаться достоверно реже на стационарном этапе лечения по сравнению с 2004-2006 гг. ($p < 0,05$). Вероятно, это связано с тем, что врачи стали учитывать тот факт, что в остром периоде инфаркта мозга необходимо избегать резкого снижения АД, что может усугубить ишемию мозга.

В систематических обзорах не было получено данных о влиянии других групп антигипертензивных препаратов, снижающих АД, на клинические исходы после перенесенного инфаркта мозга [ESO, 2008]. Кроме того, мета-анализ результатов 4-х рандомизированных клинических исследований, в которых изучали эффективность β -АБ атенолола при АГ у пациентов, перенёсших инсульт, независимо от уровня АД, выявил недостоверное уменьшение частоты повторных нарушений мозгового кровообращения на 19%, то есть отмечена лишь тенденция к более редкому развитию повторного инсульта на фоне снижения АД β -АБ [Гусев Е.И. и соавт., 2009]. Однако данная группа препаратов использовалась в лечении сопутствующих заболеваний (ИБС, ФП, сердечной недостаточности) у пациентов с инфарктом мозга.

Таким образом, говоря о гипотензивной терапии как о вторичной профилактике инсульта, следует помнить, что речь идёт не только о снижении АД до целевого уровня у пациентов с АГ, но и о терапии, препятствующей дальнейшему ремоделированию и гипертрофии сосудистой стенки, прогрессированию атеросклеротического повреждения, в том числе и у пациентов с нормальным АД [Гусев Е.И. и соавт., 2009]. Однако, не все препараты,

снижающие АД, оказывают одинаковый церебропротективный эффект. Тем не менее, в сообщениях о значении снижения АД во вторичной профилактике инсульта, церебропротективные свойства, подчас переносят на все антигипертензивные препараты [Bath P. Et al., 2003], поэтому так важно придерживаться существующих рекомендаций по ведению столь тяжелой категории пациентов и выбирать препараты с позиции доказательной медицины.

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 (Класс I, уровень А) [ESO, 2008; Adams R.J. et al., 2008; Furie K.L. et al., 2011; Kernan W.N. et al., 2014; Гусев Е.И. и соавт., 2009; Чучалин А.Г. и соавт., 2009; Марцевич С.Ю. и соавт., 2011]. Отмена принимаемых статинов в остром периоде инсульта может увеличивать риск смерти или инвалидизации [Blanco M., 2007]. По результатам исследования SPARCL выявлено, что назначение аторвастатина у больных, перенесших некардиоэмболический инсульт, снижает частоту развития повторного инсульта и основных сердечно-сосудистых заболеваний [Amarenco P. et al., 2006]. По данным нашего исследования назначение статинов на разных этапах лечения как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг. в КБ и НКБ и разных возрастных группах было недостаточным, в то время как в исследовании ЛИС-2 статины на госпитальном этапе вообще не назначались [Бойцов С.А. и соавт., 2013]. Выявлено достоверное увеличение частоты назначений антигиперлипидемических ЛС в 2009-2011 гг. при выписке по сравнению с 2004-2006 гг. Следует отметить, что в проведенном исследовании статины при выписке назначались чаще (25,6%) по сравнению с данными полученными в ЛИС-2 (0,6%) [Бойцов С.А. и соавт., 2013], 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 А) [ESO, 2008;

Kernan W.N. et al., 2014; Суслина З.А., Варакин Ю.Я., 2007; Чучалин А.Г. и соавт., 2009].

В настоящее время отсутствуют рекомендации по лечению острого ишемического инсульта при помощи нейропротективных препаратов (Класс I, уровень A) [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Jauch E.C. et al., 2013]. 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 часов [Flicker L. et al., 2001; De Deyn P.P. et al., 1997], однако в реальной практике на стационарном этапе пирацетам использовался у свыше 50% больных, как в 2009-2011 гг., так и в 2004-2006 гг. 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.). Однако они не способны проявить достоверный, убедительный, клинически значимый эффект в организованных должным образом крупных клинических исследованиях [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008; Saver J.L., 2008; Bolland K. et al., 2009; Latchaw R. E. et al., 2009; Davalos A. et al., 2012; Jauch E.C. et al., 2013; Ратманова А., 2008; Зиганшина Л.Е. и др., 2013].

В ходе исследования было выявлено частое назначение препаратов, предположительно обладающих метаболическим, нейропротективным, вазоактивным действием, с низким уровнем доказательности (C, D) [ESO, 2008; Adams H.P. et al., 2007; Чучалин А.Г. и др., 2009; Jauch E.C. et al., 2013], как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг., где с течением времени достоверно увеличилась их частота применения. При выписке на амбулаторный этап данная группа ЛС в КБ рекомендовалась достоверно реже, чем в НКБ ($p < 0,05$). Чрезмерное применение данной группы ЛС, с низким уровнем доказательности в настоящем исследовании

при выписке, также было отмечено в ЛИС-2, где частота назначения винпоцетина составила 69,6%, а пирацетама - 60,2% [Бойцов С.А. и соавт., 2013].

В первые часы госпитализации большинство пациентов с инфарктом мозга дегидратированы, что может быть связано с плохим исходом заболевания [Bhalla A. et al., 2000]. Внутривенная инфузионная терапия, несмотря на ее ограниченную доказательность базу, обычно является составной частью лечения инфаркта мозга, особенно у пациентов с риском дегидратации (больные с угнетением сознания и нарушением глотания). Несмотря на то, что большая часть исследований не показала положительного влияния внутривенной инфузионной терапии и гемодилюции на исход инсульта [Asplund K. et al., 1993], однако выявлено частое назначение препаратов данной группы в ходе стационарного лечения, как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг. Проведение инфузионной терапии в остром периоде инфаркта мозга с применением физиологического раствора является общепринятой практикой и является предпочтительным в отличие от раствора декстрозы [Gray C.S. et al., 2007], частота назначения которой на стационарном этапе превалировала в НКБ.

Кроме того, выявлена низкая частота назначения, как в НКБ, так и в КБ, общих немедикаментозных рекомендаций пациентам с инфарктом мозга (диета, контроль АД, проведение реабилитации), как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг., особенно в группе старше 60 лет.

Одним из ключевых аспектов фармакотерапии является необходимость достаточно высокой приверженности больных лечению, максимально соответствующего современным клиническим рекомендациям [Sapoznik G. et al., 2009; Yusuf S. et al., 2011; Фонякин А.В. и соавт., 2010, 2012; Шандалин V.A. et al., 2012]. Только 50% пациентов, имеющих хронические заболевания, привержены лечебным рекомендациям. В то же время высокая приверженность лечению достоверно положительно влияет на выживаемость пациентов [Simpson D.T. et al., 2006]. Низкая приверженность является одной из важных причин неэффективности лечения у пациентов и ассоциируется с ухудшением исходов и увеличением затрат [Osterberg L. et al., 2005]. В проводимых международных исследованиях, например,

в крупном эпидемиологическом исследовании PURE было показано, что большая часть больных, перенесших мозговой инсульт, не получает той терапии, которая реально могла бы продлить их жизнь [Yusuf S. et al., 2011]. Известно, что для достижения наибольшей эффективности во вторичной профилактике инфаркта мозга необходимо преодолеть несоответствие между данными, полученными в ходе исследований, проведенных по принципам доказательной медицины, и реальным внедрением этих знаний в повседневную практику [Saposnik G. et al., 2009]. Проблема приверженности пациентов с инфарктом мозга к рекомендациям по медикаментозной коррекции факторов риска активно изучается зарубежными авторами [Sappok T. et al., 2001; Wu D. et al., 2005; Wang Y. et al., 2006; Lin Y. et al., 2007; Ma R. et al., 2008; Saposnik G. et al., 2009; Åsberg S. et al., 2010; Qingjie S. et al., 2014]. Вопрос реализации вторичной профилактики инфаркта мозга в России относительно малоизучен [Парфенов В.А., 2009; Василевская О.В., 2012], в отечественной литературе встречаются лишь единичные публикации, оценивающие приверженность основной терапии у пациентов, перенесших инфаркт мозга [Харакоз О.А. и соавт., 2004; Парфенов В.А. и соавт., 2005; Фишман Б.Б. и соавт., 2010; Вербицкая С.В. и соавт., 2011; Гусев Е.И. и соавт., 2011; Шандалин В.А. и соавт., 2012; Василевская О.В. и соавт., 2012; Богатырева М.Д. и соавт., 2012; Бойцов С.А. и соавт., 2013]. При изучении амбулаторного этапа лечения инфаркта мозга было выяснено, что с течением времени (в течение 3-х лет наблюдения) приверженность больных уменьшается. Уменьшение приверженности к рекомендованной терапии – ЛС с доказанной эффективностью – происходило к первому и третьему году с момента заболевания, а среднее количество ЛС, принимаемых одним больным в сутки, снизилось уже через 6 месяцев с момента выписки.

В течение периода наблюдения отмечалось достоверное уменьшение частоты потребления антигипертензивных ЛС с 93,4% при выписке до 81,7% через 3 года лечения ($p < 0,05$), что согласуется с данными других исследователей этого вопроса [Шандалин В.А. и соавт., 2012]. По сравнению с выпиской уже через 6 месяцев отмечалось достоверное увеличение числа пациентов, принимающих один

антигипертензивный препарат и достоверное уменьшение числа больных, получающих комбинированную антигипертензивную терапию ($p < 0,05$). Пациенты, нерегулярно принимающие ЛС, как правило, не наблюдались в поликлиниках по месту жительства, что также было отмечено в других работах, посвященных данному вопросу [Богатырева М.Д. и соавт., 2012; Василевская О.В. и соавт., 2012].

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает ситуация с назначением антитромботической терапии и приверженностью больных данному лечению на амбулаторном этапе, так как показано, что высокая приверженность к антитромботическому лечению у пациентов с инфарктом мозга сопряжена с благоприятным прогнозом [Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002; Шандалин В.А и соавт., 2012]. У когорты наблюдаемых больных к первому и третьему году лечения выявлена тенденция к снижению приверженности к приему данной группы ЛС, рекомендуемой для профилактики повторных инфарктов мозга, что было сопоставимо с данными других исследователей [Sappok T., 2001; Wang Y. et al., 2006; Ma R. et al., 2008; Богатырева М.Д. и соавт., 2012; Шандалин В.А и соавт., 2012].

Кроме того, с течением времени наблюдалось достоверное уменьшение приверженности пациентов к приему статинов ($p < 0,05$), в то время как в работе Василевской О.В терапия данной группой ЛС на амбулаторном этапе вообще не проводилась [Василевская О.В. и соавт., 2012]. Однако в ряде исследований, посвященных изучаемой проблеме приверженности лечению, антигиперлипидемическая терапия на амбулаторном этапе наблюдения назначалась чаще (в 40-50%), чем в нашем исследовании [Ma R. et al., 2008; Богатырева М.Д. и соавт., 2012; Шандалин В.А и соавт., 2012].

По сравнению с выпиской к первому и третьему годам лечения больных с инфарктом мозга отмечалось достоверное снижение потребления ЛС с метаболическим и вазоактивным действием, ноотропов – препаратов без доказанной эффективности. Однако, несмотря на это частота их применения осталась высока и составила 67,1% на третьем году наблюдения. Следует подчеркнуть, что у значительной части из широко используемых ЛС с

вазоактивными, нейропротективными и метаболическими свойствами вообще не имелось доказательной базы применения у пациентов с данной нозологией.

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали, что назначаемая в стационаре и на амбулаторно-поликлиническом этапе терапия инфаркта мозга не в полной мере соответствует современным клиническим рекомендациям, что было также отмечено и в ряде отечественных исследований [Шандалин В.А. и соавт., 2012; Бойцов С.А. и соавт., 2013]. Однако, выход национального руководства по неврологии [Гусев Е.И. и соавт., 2009] и федерального руководства по использованию ЛС [Чучалин А.Г., 2009], а также европейских и американских рекомендаций по лечению инфаркта мозга [Adams H.P. et al., 2007; ESO, 2008], позволили значительно улучшить качество лечения больных с инфарктом мозга за счет увеличения назначения ЛС с доказанной эффективностью. Так же было отмечено, что реальная клиническая практика терапии инфаркта мозга на амбулаторном этапе достаточно далека от современных клинических рекомендаций: среди исследованной когорты отмечено снижение приверженности к терапии с течением времени. Вероятно, причиной этого, прежде всего, является экономическая составляющая [Богатырева М.Д. и соавт., 2012], а также отсутствие понимания среди пациентов данных врачами рекомендаций, поэтому необходима организация просветительной работы по повышению информированности больных о данном заболевании и его последствиях. Клиницисты должны обращать больше внимания на соблюдение пациентами принципов вторичной профилактики инфаркта мозга в целях повышения эффективности данного лечения и устранения несоответствия между клинической практикой и доказательной медициной [Wu D. et al., 2005; Ma R. et al., 2008].

При проведении фармакоэкономического анализа структуры затрат на фармакотерапию инфаркта мозга в стационаре в 2009-2011 гг. (по результатам ABC- и частотного анализа) были выявлены признаки нерационального использования ЛС, а именно: наличие в группе «А» препаратов без доказанной эффективности при очень высокой доле затрат на них (75,67%). Препараты,

занимающие лидирующие позиции по данным частотного анализа, не являются эффективными при лечении инфаркта мозга в соответствии с принципами доказательной медицины. Поэтому необходимо проведение реструктуризации затрат на фармакотерапию инфаркта мозга.

Безопасность и эффективность системного тромболизиса при ишемическом инсульте с помощью rt-PA (алтеплаза) были доказаны в ряде крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований NINDS [NINDS rt-PA Stroke Study Group, 1995], ECASS I, II, III [Hacke W., et al., 1995, 1998, 2008], ATLANTIS [Clark W. et al., 1999], а также регистров SITS-MOST [Wahlgren N. et al., 2007] и SITS-ISTR [Wahlgren N. et al., 2008]. ТЛТ представляется экономически эффективным методом, особенно в долгосрочной перспективе по сравнению с консервативным лечением. Показано, что проведение тромболизиса больным инсультом в острой фазе болезни в условиях отделений интенсивной терапии уменьшает летальность на 17%, а развитие инвалидности на 25% [Hacke W. et al., 2008], что приводит к улучшению качества жизни пациента и уменьшению затрат [Mar J., 2005; Ehlers L. et al., 2007; Pan Y., 2014], том числе прямых расходов за счет сокращения времени госпитализации и продолжительности реабилитации [Araújo D.V. et al., 2010]. В мире данная терапия проводится в среднем не более чем у 1–3% от общего числа больных с инфарктом мозга и 11,6 % пациентов, доставляемых в течение первых 3 часов [Molina C. A. et al., 2002; Скворцова В. И. и соавт., 2010]. Однако, несмотря на внедрение в практику клинических рекомендаций по ТЛТ [Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2012], в России разрыв между наукой и практической медициной сохраняется, ТЛТ проводится в среднем у 2,2% больных [Домашенко М.А. и соавт., 2012; Хасанова Д.Р. и соавт., 2012].

Исходя из мировой практики, тромболизис проводить надо, но ввиду высокой стоимости тромболитиков необходимо, вероятно, учиться экономить, подходя к лечению с позиции большей эффективности. В проведенном исследовании было достоверно показано: несмотря на то, что применение дорогостоящего ЛС (альтеплазы) может увеличить расходы непосредственно на

ЛС, однако впоследствии это дает экономию по другим позициям – уменьшает время пребывания пациента в ПИТ и общую длительность госпитализации, ведет к уменьшению инвалидизации больных, требующей больших расходов. Такое перераспределение средств может не только полностью компенсировать увеличение расходов на медикаменты, но и добиться экономии средств.

Узость «терапевтического окна» - один из главных факторов, ограничивающих применению ТЛТ при инфаркте мозга в рутинной практике. Необходима более широкая информированность населения, врачей первичного звена о симптомах инсульта и возможности его эффективного лечения в случае экстренной доставки больного инфарктом мозга в специализированное отделение, в котором может быть проведен внутривенный тромболизис. Польза от ТЛТ снижается при увеличении временного интервала [Saver J.L. et al., 2010]. По данным нашего исследования время «от двери до иглы» $45 \pm 21,2$ мин соответствовало международному стандарту («правило 60 минут») [Sauter K. et al., 2014]. Время от начала заболевания до поступления в стационар в группе пациентов с ТЛТ $94,17 \pm 41,28$ мин было несколько лучше среднероссийского показателя ($101,4 \pm 54,9$) мин. [Скворцова В. И. и соавт., 2010; Чугунова С.А. и соавт., 2014]. Применение rtPA позволяет уменьшить выраженность неврологического дефицита. По результатам проведенного исследования в группе у пациентов, которым проводилась ТЛТ, отмечена достоверно более выраженная динамика регресса неврологических проявлений. Неврологический дефицит имел статистически значимую тенденцию к уменьшению как через 24 часа ($p < 0,05$), так и к моменту выписки ($p < 0,05$). Тяжесть остаточного неврологического дефекта при окончании лечения в стационаре составила $3,8 \pm 1,6$ балла NIHSS. Статистической разницы сравнения частоты летальных исходов в группах не получено ($p > 0,05$). Грубая инвалидизация через 3 месяца лечения по МШР сохранялась у 12,5% пациентов с ТЛТ и у 28,2% пациентов без ТЛТ ($p < 0,05$). Количество независимых в повседневной жизни пациентов не превышало 20,5 % при назначении только базисной терапии без использования ТЛТ, что согласуется с данными международных исследований [Kwiatkowski T. G. et al., 1999]. В нашей работе

получены результаты, показывающие хорошее восстановление (0–1 по МШР) после ТЛТ у 45,8 % пациентов. Эти данные сопоставимы с результатами других авторов и международных исследований [Скворцова В.И., Шамалов Н.А., 2010].

Одним из наиболее тяжелых осложнений ТЛТ являются внутримозговые кровоизлияния – как симптомные, так и фатальные. Симптомные внутричерепные кровоизлияния включают кровотечение в зону инфаркта или новое кровотечение в другую анатомическую область или окружающие ткани. На каждые 17 пролеченных тромболитиками больных наблюдается 1 случай внутричерепного кровоизлияния, или четырехкратное увеличение частоты его развития по сравнению с контролем [Домашенко М.А., 2012]. По истечении стационарного наблюдения за пациентами частота фатальных и симптомных геморрагических осложнений, по нашим данным, составила 8,3%, показатель госпитальной летальности – 8,3%, что приближается к результатам анкетирования российских клиник, где частота симптомных внутричерепных кровоизлияний, связанных с введением rtPA, составляет 6,2 % при инфаркте мозга с NIHSS ($14,1 \pm 5,3$) балла [Скворцова В.И., 2011]. Стоит отметить, что в исследованиях ECASS III и SITS-MOST частота симптомных геморрагических трансформаций ещё ниже (2,4 и 1,7 % соответственно). Возможно, это обусловлено менее глубоким неврологическим дефицитом (10,7 и 12 баллов NIHSS соответственно) в дебюте заболевания [Zorro G.J. et al., 2009]. Таким образом, несмотря на развитие фатальных геморрагических трансформаций в 8,3% случаев при проведении тромболизиса, показатели функциональных исходов по МШР через 3 месяца лечения были более высокими в группе с ТЛТ, чем в “консервативной” группе, что доказывает безопасность и эффективность ТЛТ в лечении больных с инфарктом мозга средней тяжести по NIHSS до 16 баллов в период «терапевтического окна» и подтверждается рядом отечественных исследований [Домашенко М.А. и соавт., 2012; Хасанова Д.Р. и соавт., 2012; Саскин В. А. и соавт., 2014].

В США стоимость 1 случая лечения инсульта, в зависимости от тяжести состояния и проводимого лечения, составляет от \$ 3300 до \$ 23800, в Великобритании - \$5837 (длительность лечения - 5,9 дней) [Epstein D., et al.,

2008], в Германии - €3480 (10 дней) [Dodel R.C. et al., 2004], во Франции €2967 [Yekhlief F. et al., 2010]. В России (2007 г.) стоимость лечения одного больного, перенесшего инсульт, включая стационарное лечение, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, составила 127 тыс. рублей в год, а не прямые расходы на инсульт, оцениваемые по потере ВВП из-за преждевременной смерти, инвалидности и временной нетрудоспособности населения обходятся государству еще в 304 млрд. рублей в год. По данным ВОЗ, за период 2005-2015 гг. потеря ВВП в России из-за преждевременных смертей от сосудистых причин может составлять 8,2 трлн. рублей. Расходы на лечение больных сосудистой патологией мозга достигают до 20% всех затрат на здравоохранение России [Рожкова Т.И., 2011].

Согласно данным проведенного нами исследования стоимость пребывания одного пациента с острым ишемическим инсультом в стационаре, которому проводилась ТЛТ составила 91915,1 руб., без ТЛТ - 59008,10 руб., что достоверно превышает данные полученные Барашковым Н.С. (2010), где прямые затраты на стационарное лечение на одного пациента для острого периода ишемического инсульта составили 22004,00 руб. (\$734,5) [Барашков Н.С., 2010].

По результатам фармакоэкономического исследования, применение ТЛТ в остром периоде ишемического инсульта, хотя и требовало несколько больших прямых затрат по сравнению с «консервативной» терапией, но дало лучший функциональный исход и явилось экономически целесообразным по показателю затратной эффективности: проведение ТЛТ на стационарном этапе приводило к уменьшению показателя «затраты-эффективность» (CER) для выбранных критериев.

Таким образом, новые технологии реперфузионной терапии в первые часы ишемического инсульта активно внедряются в Саратовской области, качественно изменяя подходы к лечению и достоверно улучшая исходы заболевания, обуславливая увеличение числа больных с хорошей степенью восстановления нарушенных неврологических функций. Несомненно, организационная работа по созданию сети сосудистых центров, а также методическая отработка данного

способа лечения инсульта на местах, включающая четкое соблюдение всех показаний и противопоказаний к проведению ТЛТ, сокращение временного показателя от момента развития заболевания до поступления пациента в стационар, в перспективе будут способствовать увеличению количества случаев успешного тромболизиса в нашем регионе.

Таким образом, по данным проведенного исследования фармакотерапия больных инфарктом мозга остается недостаточно рациональной с позиции доказательной медицины. В ходе исследования выявлено недостаточное применение ЛС, улучшающих течение и прогноз данного заболевания, и широкое применение ЛС без доказанной эффективности, назначение которых приводит к увеличению финансовых потерь государства и населения, как за счет их стоимости, так и за счет стоимости их неэффективности. При этом наблюдается зависимость назначенной терапии от типа стационара. Несовершенство оказания помощи больным инфарктом мозга отмечалось как на догоспитальном этапе, так и в условиях стационара и на амбулаторно-поликлиническом этапе. Именно поэтому фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования играют одну из основных ролей в оптимизации фармакотерапии и повышении качества оказания медицинской помощи больным. Проведенное исследование затрагивает целый ряд самых разных сторон неврологии и клинической фармакологии. В ходе исследования были получены основные клинические и демографические характеристики больных инфарктом мозга, данные о диагностике и лечении этой группы пациентов, определены основные проблемы, связанные с ведением столь тяжелой категории больных. Результаты данного исследования позволят внести вклад в оптимизацию фармакотерапии данной патологии.

ВЫВОДЫ:

1. Наиболее распространенными факторами риска инфаркта мозга в данном исследовании являлись: мужской пол; возраст старше 55 лет у мужчин и 60 лет - у женщин; АГ, церебральный атеросклероз, гиперхолестеринемия. В 2009-2011гг. по сравнению с 2004-2006 гг. увеличилась частота

проведения инструментальных исследований с доказанной эффективностью ($p < 0,05$), при этом в КБ, где объем обследования пациентов был приближен клиническим рекомендациям, значимо больше, чем в НКБ ($p < 0,05$).

2. Появление национальных и международных руководств по лечению инфаркта мозга позволило достоверно увеличить ($p < 0,05$) количество назначений ЛС с доказанной эффективностью: антиагрегантов, иАПФ, статинов. ТЛТ не проводилась. В 2009-2011 гг. оставалось на высоком уровне потребление ЛС с недоказанной эффективностью – нейпротекторов (свыше 90%). Пациенты с ФП с высоким риском по CHADS 2 в 2009-2011 гг. в 96,1% случаев не получали ОАК.
3. На тактику ведения пациентов с инфарктом мозга оказывает влияние тип лечебного учреждения. Лекарственная помощь, приближенная к современным рекомендациям, чаще осуществлялась в КБ по сравнению с НКБ (так, в КБ при выписке чаще ($p < 0,05$) рекомендовались антиагреганты и иАПФ, реже нейпротекторы). Частота назначения статинов в исследованных стационарах достоверно не отличалась ($p > 0,05$).
4. Антиагреганты и гиполипидемические ЛС на госпитальном этапе у пациентов моложе 60 лет (70,6% и 9,9%) и старше 60 лет (74,5% и 8,8%) назначалась недостаточно. Пациентам моложе 60 лет реже ($p < 0,05$) на всех этапах лечения проводилась антигипертензивная терапия. Пациентам старше 60 лет чаще в стационаре назначались ЛС других фармакологических групп для лечения осложнений заболевания ($p < 0,05$), что было обусловлено их более тяжелым клиническим состоянием.
5. На амбулаторно-поликлиническом этапе лечения инфаркта мозга отмечена недостаточная приверженность больных к рекомендованной фармакотерапии, и ее снижение с течением времени ($p < 0,05$). Уменьшение приверженности к ЛС с доказанной эффективностью происходило к первому и третьему году с момента заболевания, а среднее количество ЛС,

принимаемых одним больным в сутки, снижалось уже через 6 месяцев с момента выписки ($p < 0,05$).

6. В реально сложившейся клинической практике проведение ТЛТ инфаркта мозга по сравнению с «консервативной терапией» ассоциировалось ($p < 0,05$) с более значительным регрессом по NIHSS ≥ 4 балла в течение первых 24 часов лечения и более высокими показателями функциональных исходов по МШР через 3 месяца, с сокращением срока госпитализации, в том числе пребывания в палатах интенсивной терапии. Проведение ТЛТ экономически целесообразно по показателю «затраты/эффективность» для критериев эффективности: «неврологический регресс по Шкале NIHSS ≥ 4 в течение первых 24 часов лечения», «степень функциональных ограничений по МШР 0-1 балла через 3 месяца лечения» и «снижение суммарного уровня инвалидизации и смертности за 3 месяца».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать раннее обращение за экстренной помощью при остром нарушении мозгового кровообращения с минимизацией задержек при транспортировке в стационар и проведение ТЛТ на госпитальном этапе лечения инфаркта мозга.
2. Рекомендовать придерживаться современных рекомендаций при госпитальной и амбулаторной терапии инфаркта мозга, что позволит оптимизировать фармакотерапию больных с данным заболеванием за счет увеличения назначения ЛС с доказанной эффективностью.
3. Рекомендовать снижение частоты применения ЛС, не доказавших своей эффективности и не представленных в современных рекомендациях по лечению и вторичной профилактике инфаркта мозга (нейропротекторов, ноотропов, антиоксидантов, вазоактивных и метаболических ЛС).
4. Рекомендовать обеспечить контроль за соблюдением пациентами принципов вторичной профилактики инфаркта мозга для повышения эффективности

лечения и устранения несоответствия между клинической практикой и доказательной медициной, а также проведение просветительной работы по повышению информированности больных о данном заболевании и его последствиях.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертония
АД	– артериальное давление
АСК	– ацетилсалициловая кислота
АСК к.ф.	– ацетилсалициловая кислота кишечнорастворимые формы
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
АРА II	– антагонисты рецепторов ангиотензина II
β-АБ	– бета-адреноблокаторы
БКК	– блокаторы кальциевых каналов
ГКС	– глюкокортикостероиды
ДИ	– доверительный интервал
ИАПФ	– ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
КБ	– клиническая больница
ЛС	– лекарственные средства
МШР	– модифицированная шкала Рэнкина
НКБ	– неклиническая больница
НПВС	– нестероидные противовоспалительные препараты
ОШ	– отношения шансов
ОАК	– оральные антикоагулянты
СМП	– скорая медицинская помощь
СД	– сахарный диабет
ТЛТ	– тромболитическая терапия
ФП	– фибрилляция предсердий
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиограмма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айриян, Н.Ю. Анализ данных эпидемиологического мониторинга инсульта в Российской Федерации: дис. ...канд. мед.наук: 05.13.01/ Айриян Наталья Юрьевна. – М., 2006. – 104 с.
2. Алфимова, Г.Ю. Регистр инсульта в Смоленской области / Г.Ю. Алфимова, Н.Н. Маслова // Материалы 5-й Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии». Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т.5. – С. 19–23.
3. Анацкая, А. Н. Инфаркт мозга у пациентов пожилого возраста / А.Н. Анацкая // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (приложение "Инсульт"). – 2011. – Т.111. – №8. – вып.2. – С. 74–79.
4. Аронов, Д.М. Атеросклероз и дислипидемии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. – 2011. - №1. – С.48 – 56.
5. Барашков, Н.С. Клинико-экономические аспекты острых нарушений мозгового кровообращения у больных с артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед.наук:14.01.11/Барашков Никита Сергеевич. – Ульяновск, 2010. – 25 с.
6. Белоусов, Д.Ю. Фармакоэкономика: зачем, где и как проводить фармакоэкономические исследования? / Д.Ю. Белоусов, А.Ю. Куликов, А.С. Колбин А.С. [и др.] // Фармакоэкономика . – 2011. – №.1. – С.13–15.
7. Белоусов, Ю.Б. Клинико-экономический анализ эффективности дабигатранаэтексилата в сравнении с варфарином в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий / Ю.Б. Белоусов, В.Ю. Мареев, И.С. Явелов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – Т.1. – С. 37–44.
8. Белоусов, Ю.Б. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Том I. Руководство для практикующих врачей / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова. – М.: ОАО Изд-во "Бионика", 2002. – 358 с.
9. Биденко, М.А. Оценка качества медицинской помощи больным мозговым инсультом по данным госпитального регистра в г. Иркутске / М.А. Биденко, В.В. Шпрах // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - №2. – С. 68–70.

- 10.Биденко, М.А. Структура, исходы и факторы риска мозговых инсультов по данным госпитального регистра в г. Иркутске / М.А. Биденко, В.В. Шпрах, Е.А. Мартыненко // Сибирский медицинский журнал. - 2008. –Т.79. – № 4. – С. 61–64.
- 11.Богатырева, М.Д. Приверженность пациентов к медикаментозной профилактике ишемического инсульта на территории Ставропольского края / М.Д Богатырева, Л.В. Стаховская // Земский врач. – 2012. – № 6. – С. 61–64.
- 12.Бойцов, С.А. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии / С.А. Бойцов, С.Ю. Марцевич [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. - Т. 9. – №2. – С. 114–122.
- 13.Валикова, Т.А. Инсульт, этиология, патогенез, классификация, клинические формы, лечение и профилактика Текст. / Т.А. Валикова, В.М. Алифирова. – Томск: СГМУ, 2003. – 44 с.
- 14.Василевская, О.В. Причины неэффективности вторичной профилактики ишемического инсульта. / О.В. Василевская, Д.Д. Сафина, И.В. Силантьева // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т.93. – №5. – С. 744–748.
- 15.Вербицкая, С.В. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях / С.В. Вербицкая, В.А. Парфенов // Неврол. журнал. – 2011. – №11. – С. 42–46.
- 16.Верещагин, Н.В. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Под ред. Н. В. Верещагина, М. А. Пирадова, З. А. Суслиной – М.: Интермедика, – 2002. – 208 с.
- 17.Виберс, Д.О. Инсульт. Клиническое руководство / Д.О. Виберс, В.Л. Фейгин, Р.Д. Браун. – Санкт-Петербург, 2005. – 607 с.
- 18.Виленский, Б.С. Инсульт (трудности и ошибки при диагностике и лечении) / Под ред. Б.С. Виленского, Н.Н. Аносова. – Л.: Медицина, 1980. – 272 с.
- 19.Ворлоу, Ч.П. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных/ Ч.П. Ворлоу, М.С.Деннис, Ж. ван Гейн [и др.]. –Санкт-Петербург, 1998. – 629 с.

20. Гнездицкий, В.В. Руководство по ультразвуковой компьютерной эхоэнцефалографии / В.В. Гнездицкий. – М.: НИИ неврологии РАМН, 2002. – 17 с.
21. Грайфер, И.В. Фармакоэпидемиологический анализ лечения пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий в реальной клинической практике / И.В. Грайфер, О.В. Решетько, Н.В. Фурман // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – Т.7. – №2. – С.177 – 184.
22. Гусев, Е.И. Неврология. Национальное руководство / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов, В.И. Скворцова [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1064 с.
23. Гусев, Е.И. Приверженность основной терапии у больных с постинсультной депрессией / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, Т.В. Сидоренко [и др.] // Неврологический журнал. – 2011. – Т.16. – №4. – С. 54–59.
24. Гусев, Е.И. Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. – М., 2012. – 49 с.
25. Дёмин, Т.В. Опыт внутривенной тромболитической терапии ишемического инсульта в Республике Татарстан / Т.В. Дёмин, Ш.Г. Мусин, М.В. Сайхунов // Неврология и Психиатрия. – 2013. – №45. – С.14-20.
26. Домашенко, М.А. Опыт системного тромболиза в лечении пациентов с ишемическим инсультом / М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, М.А. Лоскутников [и др.] // Нервные болезни. – 2012. – №4. – С. 2-6.
27. Егоров, К.А. Оценка качества оказываемой лекарственной помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения на госпитальном этапе в Краснодарском крае / К.А. Егоров, Н.М. Бат // Естественные и технические науки. – 2014. – №3. – С. 85-88.
28. Затейщиков, Д.А. Вопросы организации лечения антикоагулянтами / Д.А. Затейщиков, М.Ю. Исаева // Клиническая практика. – 2012. – №3. – С.51–62.
29. Захидов, А.Я. Тромболитическая терапия ишемического инсульта и некоторые вопросы геморрагической трансформации ишемического очага / А.Я. Захидов,

- Ш.Р. Мубараков, Ф.З. Джалалов Ф.З. [и др.] // Вестник экстренной медицины. – 2009. – №2. – С. 47 – 51.
30. Зиганшина, Л. Е. Церебролизин в лечении острого ишемического инсульта / Л.Е. Зиганшина, Т.Р. Абакумова // Вестник РАМН. - 2013. – №1. – С. 21–29.
31. Исайкин, А.И. Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта / А.И. Исайкин // Трудный пациент. – 2010. – Т.8. – №4. – С. 27–30.
32. Камчатнов, П.Р. Расстройства мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом / П.Р. Камчатнов, М.Ю. Мартынов, Л.А. Чугунова [и др.] // Лечебное дело. – 2005. – №3. – С.67–73.
33. Качемаева, О.В. Эпидемиологическая характеристика инсульта в г. Уфе по данным регистра / О.В. Качемаева, Н.А. Борисова // Неврологический вестник им. В. М. Бехтерева. – 2007. – Т.39. – №1. – С. 45–48.
34. Комарова, И.Б. Классификация CASCADE артериального ишемического инсульта в детском возрасте / И.Б. Комарова, В.П. Зыков // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. - №5. – вып.2. – С.10– 15.
35. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика: Монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – Самара: СамГМУ, 2000. – 116 с.
36. Кулеш, С.Д. Мозговой инсульт : комплексный анализ региональных эпидемиологических данных и современные подходы к снижению заболеваемости, инвалидности и смертности : монография / С.Д. Кулеш. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – 204 с.
37. Курбанов, Р.Д. Прогнозирование развития тромбэмболических осложнений у больных с длительно существующими формами фибрилляции предсердий / Р.Д. Курбанов, Н.У. Закиров, Д.Б. Ирисов [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2014. – №1. – С. 90–94.
38. Ларина, Н.В. Ишемический инсульт: генетические и возрастные аспекты (обзор литературы) / Н. В. Ларина, В. В. Самохвалова // Пробл. старения и долголетия. – 2012. – Т. 21. – № 1. – С. 73—96.

39. Лебедев, И.А. Клиникоэпидемиологические особенности мозгового инсульта в Ханты-Мансийском автономном округе по данным популяционного регистра / И.А. Лебедев, Л.И. Анищенко, С.А. Акинина [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2011. – №3. – С.103–107.
40. Мартынчик С.А. Медико-экономическая оценка и обоснование совершенствования организационных форм оказания стационарной помощи при мозговом инсульте [Электронный ресурс] / С.А. Мартынчик, О.В. Соколова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2013. – №2 (30). – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/473/30/lang,ru/>
41. Марцевич, С.Ю. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний Рекомендации ВНОК, 2011 / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, С.Н. Толпыгина [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2011. – Т.7. – №5. – С.2–72.
42. Машин, В.В. Эпидемиология и основные факторы риска развития инсульта в г. Ульяновске по данным регистра инсульта / В.В. Машин // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – №2. – С. 100–107.
43. Николаева, Т.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика инсультов в городе Томске / Т.Н. Николаева, В.М. Алифирова, М.А. Титова // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – № 3. – С. 87–93.
44. Оганов, Р.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий / Р.Г. Оганов, В.А. Салимов, Л.А. Бокерия [и др.] // Вестник аритмологии. – 2010. – №59. – С.53–77.
45. Островская, В.О. Оценка реальной клинической практики: лечение пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. / В.О. Островская // Лекарственный вестник. – 2012. – Т.6. – №46. – С.31–38.
46. Панченко, Е.П. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH) / Е.П. Панченко, Ю.Н. Беленков // Кардиология. – 2008. – № 2. – С. 17–24.

- 47.Парфенов, В.А. Некоторые аспекты диагностики и лечения ишемического инсульта / В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – № 1. – С. 13–18.
- 48.Парфенов, В.А. Профилактика повторного ишемического инсульта, оптимизация антитромбоцитарной терапии / В. А. Парфенов // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 20. – С. 361–365.
- 49.Парфенов, В.А. Повторный ишемический инсульт и его профилактика у больных с артериальной гипертонией / В. А. Парфенов, С.В. Гурак // Журн. невр. и психиатрии. Инсульт. – 2005. – №14. – С.3–7.
- 50.Парфенов, В.А. Факторы риска повторного ишемического инсульта и его профилактика / В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – № 3. – С. 40–45.
- 51.Пегова, М.А. Фармакоэпидемиологические исследования как способ анализа и оптимизации лекарственного обеспечения лечебно-профилактических учреждений. / М.А. Пегова, М.А. Мищенко, И.В. Гаммель, С.В. Кононова // Биомедицина. – 2010. – №4. – С. 107 – 109.
- 52.Петров, В.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия в реальной врачебной практике: мастер-класс : учебник / В. И. Петров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 880 с.
- 53.Петров, В.И. Прикладная фармакоэпидемиология: учебник / Под ред. В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 384 с.
- 54.Пизова, Н.В. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте: диагностика и лечение / Н.В. Пизова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №4. – С. 34 – 38.
- 55.Путилина, М.В. Терапия церебральных инсультов у больных пожилого и старческого возраста с учетом клинических и патогенетических особенностей / М.В. Путилина // Consiliummedicum. – 2011. – №2. – С.14–18.
- 56.Ратманова, А. Ишемический инсульт и нейропротекция: поиск продолжается / А. Ратманова // Medicine Review. – 2008. – Т.3. – №3. – С.38–44.

- 57.Рачина С.А. Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению / С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Ю.А. Белькова // Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – №1. – С.32–38.
- 58.Рожкова, Т.И. Клинико-эпидемиологический анализ качества оказания медицинской помощи больным с инсультом в отдельных регионах Российской Федерации (по данным госпитального регистра): Автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.01.11 / Рожкова Татьяна Игоревна. - Москва, 2010. – 24 с.
- 59.Самойлова, О.Б. Клинико-эпидемиологическое исследование церебрального инсульта в г. Челябинске: дис. ...канд. мед.наук: 14.00.13 / Ольга Борисовна Самойлова. – Екатеринбург, 2009. – 126 с.
- 60.Сапожникова, И.Е. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в реальной клинической практике / И.Е. Сапожникова, Е.И. Тарловская, Е.Н. Ануфриева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – №3. – С. 8–13.
- 61.Саскин, В.А. Пятилетний опыт тромболитической терапии в острейшем периоде ишемического инсульта в Архангельском региональном сосудистом центре / В. А. Саскин, А. И. Волосевич, М. Р. Колыгина [и др.] // Экология человека. – 2014. – №3. – С.43–49.
- 62.Сидоров, А. М. Оптимизация ведения больных с инсультом на догоспитальном этапе в мегаполисе:автореф. дис. ... канд. мед.наук:14.00.13 / Сидоров Андрей Михайлович. – М., 2009. - 22 с.
- 63.Сидоров, А.М. Организация медицинской помощи больным с церебральным инсультом на догоспитальном этапе / А.М. Сидоров, А.Л. Лукьянов, Н.А. Шамалов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – №2. – С. 4–8.
- 64.Симерзин, В.В. Рациональная фармакотерапия в кардиологии / В.В. Симерзин, И.В. Гаглоева, С.В. Гарькина [и др.] // Вестник СамГУ-Естественнонаучная серия. - 2008. –Т.2. – №61. – С. 303–311.

- 65.Скворцова, В. И. Результаты внедрения тромболитической те-рапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации / В.И. Скворцова, Н.А. Шамалов, Г.Р. Рамазанов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – № 12. – вып. 2, Инсульт. – С.17–22.
- 66.Скворцова, В.И. Анализ медико-организационных мероприятий по профилактике инсультов и реабилитации постинсультных состояний на современном этапе [Электронный ресурс] / В.И. Скворцова, Г.С. Алексеева, Н.Ю. Трифонова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2013. – №1 (29). – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/453/30/lang,ru/>
- 67.Скворцова, В.И. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте Методическое пособие / В.И. Скворцова. – М., 2010. – 59 с.
- 68.Скороход, А. А. Инфаркт мозга: этиология и патогенез / А. А. Скороход, А. В. Борисов // Мед. журн. – 2006. – № 4. – С. 19–21.
- 69.Спирин, Н.Н. Данные госпитального регистра инсульта в Костроме / Н.Н. Спирин, Н.Н. Корнеева // Фундаментальные исследования. – 2012. – Т.4. –№. – С.123–128.
- 70.Стародубов, В.И. Концептуальные вопросы развития здравоохранения и фармацевтического сектора Российской Федерации / В.И. Стародубов [и др.]. – СПб: Издательство СПб ГМУ, 1999. – 129 с.
- 71.Стародубцева, О.С. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий / О.С. Стародубцева, С.В. Бегичева // Фундаментальные исследования. – 2012. – №8. – С. 424–427.
- 72.Стаховская, Л.В. Инсульт. Руководство для врачей / Под редакцией. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. — М.: МИА, 2013. — 400 с.
- 73.Стулин, И.Д. Инсульт с точки зрения доказательной медицины / И. Д. Стулин, Р.С. Мусин, Ю.Б. Белоусо // Качественная клиническая практика. – 2003. – №4. – С.100–118.
- 74.Сулимов, В.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ, 2012 г. / Сулимов, В.А., С.П. Голицын, Е. П. Панченко [и др.]. – М.: 2012.

- 75.Суслина, З.А. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения / З.А. Суслина, М.М. Танашян, О.В.Лагода // Атеротромбоз. – 2009. –Т.2. – №3. – С. 60–67.
- 76.Суслина, З.А. Кардионеврология: Справочное руководство с обзором клинических исследований / Под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фонякина, Л.А. Гераскиной, В.А. Шандалина. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2011. – 264 с.
- 77.Суслина, З.А. Практическая кардионеврология / З.А. Суслина, А.В. Фонякин, Л.А.Гераскина [и др.]. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. – 304 с.
- 78.Суслина, З.А. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги / З.А. Суслина, Ю.Я. Варакин // Аналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. –Т.1. – №2. – С. 22–28.
- 79.Фишман, Б.Б. Оценка приверженности антигипертензивной терапии у пациентов с мозговым инсультом и постинсультной депрессией на фоне антидепрессивной терапии / Б.Б. Фишман, А.И. Хорошевская, А.А. Абдулин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – Т. 6. – № 6. – С. 828–831.
- 80.Фонякин, А.В. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений после ишемического инсульта: стандарты, действительность и перспективы. / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина, В.А. Шандалин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – №1. – С.24–29.
- 81.Фонякин,А.В. Актуальные направления вторичной профилактики ишемического инсульта / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // Нервные болезни. – 2012. –№2. – С.2–7.
- 82.Харакоз, О.А.Отдаленная выживаемость больных, перенесших инсульт, и проблема контроля факторов сердечно-сосудистого риска (по данным регистра инсульта в Краснодаре) / О.А. Харакоз, С.Н. Канорский [и др.] // Журн неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2004. – №10. – С.66–72.
- 83.Хасанова, Д.Р. Эффективность тромболитической терапии инфаркта мозга на основе регистра инсульта Республики Татарстан / Д.Р. Хасанова, Т.В. Демин, Ю.В. Нефедьева Ю.В. [и др.] // Нервные болезни. – 2012. – №2. – С.2–6.

- 84.Хутиева, Л.С. Структура, исходы и факторы риска мозговых инсультов в республике Ингушетия (по данным регистра инсульта) / Л.С. Хутиева, В.В. Ефремов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3. – С.400–403.
- 85.Цукурова, Л.А. Факторы риска, первичная и вторичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения / Л.А. Цукурова, Ю.А. Бурса // Российский медицинский журнал. – 2012. – №10. – С. 494– 500.
- 86.Чичановская, Л.В. Эпидемиология церебральных инсультов в Тверском регионе / Л.В. Чичановская// Материалы международной конференции «Актуальные вопросы политики общественного здоровья». – Тверь, 2002. – С. 25–28.
- 87.Чугунова, С.А. Результаты тромболитической терапии ишемического инсульта (по данным Регионального сосудистого центра, Якутск) / С.А. Чугунова, Т.Я. Николаева, Н.Г. Чупрова [и др.] // Материалы II республиканской научно-практической конференции «совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия). – 2014. – С.80–87.
- 88.Чучалин, А.Г. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). ВыпускX.. / под ред. Чучалина А.Г. – М.: Эхо, 2009. – 896 с.
- 89.Шамалов, Н.А. Факторы, влияющие на эффективность и безопасность системного тромболиза у пациентов с ишемическим инсультом / Н.А. Шамалов, К.В. Анисимов, М.А., А.П. Толмачев // Неврология,нейропсихиатрия,психосоматика. – 2014. – №3. – С. 61–68.
- 90.Шандалин, В.А. Вторичная профилактика ишемического инсульта: от рекомендаций – к реальной клинической практике / А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №2. – С. 35–41.
- 91.Шахпаронова, Н.В. Особенности реабилитации больных пожилого возраста, перенесших инсульт / Н.В. Шахпаронова, А.С. Кадыков // Consilium Medicum Ukraina. – 2010. – Т.4. – №4. – С.32–35.

- 92.Шмырев, В.И. Современные методы диагностики и принципы ведения пациентов с нарушением мозгового кровообращения / В.И. Шмырев, С. М. Крыжановский, М.А. Можаровская // Фарматека. - 2012. – №9. – С.47–51.
- 93.Щеглов, В.И. Современные подходы к лечению ишемии головного мозга / В.И. Щеглов, Д.В. Щеглов, С.В.Конотопчик [и др.] // Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия. – 2012. – № 3–4. – С.74–84.
- 94.Ягудина, Р.И. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований /Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, И.А. Метелкин // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012.–Т.5. –№ 4. –С.3–8.
- 95.Ягудина, Р.И. Актуальность создания методических рекомендаций по использованию фармакоэкономических моделей в условиях здравоохранения Российской Федерации / Р.И. Ягудина, В.Г. Серпик, Э.М. Овчинников // Контроль качества продукции. – 2011. –Т.4. – С.123 – 124.
- 96.Abilleira, S. The second stroke audit of catalonia shows improvements in many, but not all quality indicators / S. Abilleira, A. Ribera, E. Sánchez [et al.] // Int J Stroke. – 2012. –Vol. 7. – P.19–24.
- 97.Adams, H.P. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment / H.P. Jr. Adams, B.H. Bendixen, L.J. Kappelle [et al.] // Stroke. –1993. – Vol.24. – №1. – P. 35–41.
- 98.Adams, H.P. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association / H.P. Adams, G. Zoppo, M.J. Alberts [et al.] //American Stroke Association. Stroke. – 2007. – Vol.38. –P. 1655–1711.
- 99.Adams, R.J. Update to the AHA/ASA Recommendations for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack Stroke. / R. J. Adams, G. Albers, Mark J. Alberts [et al.] // Stroke. – 2008. –Vol.39. – P.1647–1652.

100. Ahmed, N. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR / N. Ahmed, N. Wahlgren, M. Grond [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2010. – Vol.9. – №9. – P.866– 874.
101. Allen, C.L. Oxidative stress and its role in the pathogenesis of ischaemic stroke / C.L. Allen, U. Bayraktutan // *International Journal of Stroke.* – 2009. – №4. – P.461–470.
102. Allendoerfer, J. Prognostic relevance of ultra-early Dopplersonography in acute ischaemic stroke: A prospective multicentre study / J. Allendoerfer, M. Goertler, G. von Reutern // *Lancet Neurology.* – 2005. –Vol.5. –P.835–840.
103. Álvarez-Sabín, J. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke / J. Álvarez-Sabín , G. C. Román // *Brain Sci.* – 2013. –Vol.3. – №3. – P.1395–1414.
104. Amarenco, P. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack / P. Amarenco, J. Bogousslavsky, A. Callahan, [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. –Vol.355. – P.549–559.
105. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients / Antithrombotic Trialists' Collaboration // *BMJ.* –2002. – Vol.324. –P.71-86.
106. Apostolakis, S. Chemokines and atherosclerosis: focus on the CX3CL1/CX3CR1 pathway / S. Apostolakis , D. Spandidos // *Acta Pharmacologica Sinica.* – 2013. – Vol.34. – P. 1251–1256
107. Araújo, D.V. Analysis of the cost-effectiveness of thrombolysis with alteplase in stroke [электронный ресурс] / D.V. Araújo, Vanessa Teich, Roberta Benitez Freitas Passos [et al.] // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2010. – Vol.95. –№1. – PP.0-0. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2010005000067>
108. Arboix, A. Acute Cardioembolic Cerebral Infarction: Answers to Clinical Questions / A. Arboix, J. Alió // *Curr Cardiol Rev.* – 2012. – Vol.8. – №1. – P. 54–67.

109. Arboix, A. Cardioembolic Stroke: Clinical Features, Specific Cardiac Disorders and Prognosis / A. Arboix, J. Alió // *Curr Cardiol Rev.* – 2010. –Vol.6. – №3. – P. 150–161.
110. Arundine, M. Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury / M. Arundine, M. Tymianski // *Cellular and Molecular Life Sciences.* – 2004. – Vol..61. – P. 657-668.
111. Åsberg, S. Ischemic Stroke and Secondary Prevention in Clinical Practice A Cohort Study of 14 529 Patients in the Swedish Stroke Register / S.Åsberg, K.M. Henriksson, B. Farahmand [et al.] // *Stroke.* -2010. –Vol.41. –P.1338-1342.
112. Asplund, K. Costs and gains in stroke prevention: European perspective / K. Asplund, L.A. Marke, A. Terent [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* – 1993. – Vol.3. – P.34–42.
113. Aygun, N. Diagnostic imaging for intra cerebral hemorrhage / N.Aygun, T.J. Masaryk // *Neurosurg. Clin. N. Am.* -2002. -Vol.3. -P.313—334.
114. Bahouth, M. Hydration Practices for the Acute Stroke Patient in an Academic, Certified Stroke Center / M. Bahouth, A. Hillis, R. Gottesman // *Neurology.* – 2014. – Vol.82. – №10. – P.3–125.
115. Bardutzky, J. Antiedema Therapy in Ischemic Stroke / J. Bardutzky, S. Schwab // *Stroke.* –2007. –Vol.38. – P.3084–3094.
116. Bath, P.M. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke / P. Bath , J. Chalmers , W. Powers , L. Beilin [et al.] // *International Society of Hypertension Writing Group. J Hypertens.* – 2003. –Vol.21. – Vol.4. –P.665 –672.
117. Bath, P.M. Theophylline, aminophylline, caffeine and analogues for acute ischaemic stroke / *Cochrane Database Syst Rev.* -2004. –Vol.3. - CD000211.
118. Bath, P.M. Theophylline, aminophylline, caffeine and analogues for acute ischaemic stroke (Review) / P.M. Bath // *The Cochrane Collaboration.* – 2009. – Issue1. –P.1–14. <http://www.thecochranelibrary.com>

119. Béjot, Y. Stroke in the very old: incidence, risk factors, clinical features, outcomes and access to resources - a 22-year population-based study/ Y. Béjot, O. Rouaud, A. Jacquin, G.V. Osseby [et al] // *Cerebrovasc Dis.* -2010. – Vol.29. –P.111–121.
120. Berge, E. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: A double-blind randomised study. Haest study group. Heparin in acute embolic stroke trial / E. Berge, M. Abdelnoor, P.H. Nakstad, P.M. Sandset // *Lancet.* -2000. –Vol.355. –P.1205-1210.
121. Bernhardt, J. Inactive and alone: Physical activity with in the first 14 days of acute stroke unit care/ J. Bernhardt, H. Dewey, A. Thrift, G. Donnan // *Stroke.* -2004. Vol.35. -P.1005-1009.
122. Bhalla, A Influence of raised plasma osmolality on clinical outcome after acute stroke / A. Bhalla, S. Sankaralingam, R. Dundas, [et al.] // *Stroke.* -2000. –Vol.31. - P.2043-2048.
123. Bhatt, D.L. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factor sin out patients with atherothrombosis / D.L., P.G. Bhatt Steg, E.M. Ohman [et al.] // *JAMA.* -2006. –Vol.295. – P.180-189.
124. Blanco, M. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: A controlled randomized study / M. Blanco, F. Nombela, M .Castellanos, M. Rodriguez-Yanez, [et al.] // *Neurology.* – 2007. -Vol.69. –P.904-910.
125. Bolland, K. Evaluation of a sequential global test of improved recovery following stroke as applied to the ICTUS trial of citicoline / K. Bolland , J. Whitehead , E. Cobo , J.J. Secades // *Pharm Stat.* -2009. – Vol.8. - №2. –P.136-149.
126. Brinjikji, W. Hospitalization costs for acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis in the United States are substantially higher than medicare payments / W. Brinjikji, A.A. Rabinstein, H.J. Cloft // *Stroke.* -2012. – Vol.43. - №4. -P.1131-1133.
127. Broughton, B.R.S. Apoptotic Mechanisms After Cerebral Ischemia / B.R.S. Broughton, D.C. Reutens, C.G. Sobey // *Stroke.* – 2009. - №40. – P. 331-339.
128. Bushnell, Ch. Guidelines for the Prevention of Stroke in Women A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke

- Association [Электронный ресурс] / Ch. Bushnell, L.D. McCullough, I.A. Awad [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol.45. – P.000-000. – Режим доступа: <https://stroke.ahajournals.org/content/early/2014/02/06/01.str.0000442009.06663.48.full.pdf+html>
129. Camm, A.J. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y.H. Lip [et al.] // Eur Heart J. -2010. –Vo.31. – P.2369-2429.
 130. Canbakan, B. Rational approaches to the treatment of hypertension: drug therapy—monotherapy, combination, or fixed-dose combination? / B. Canbakan // Kidney International Supplements. – 2013. – Vol. 75. – 349–351.
 131. Caplan, L.R. Uncommon Causes of Stroke Cambridge / L.R. Caplan, J. Bogousslavsky [et al.] // 2008, 576 pp.
 132. Castillo, J. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome / J. Castillo, R. Leira, M.M. Garcia, J. Serena [et al.] // Stroke. -2004/ -Vol.35. –P.520-526.
 133. Chamorro, A. Immediate anticoagulation for acute stroke in atrial fibrillation: Yes. / A. Chamorro // Stroke. – 2006. – Vol.37. – P. 3052–3053.
 134. Chamorro, A., The rapid anticoagulation prevents ischemic damage study in acute stroke--final results from the writing committee / A. Chamorro, O. Busse, Obach V. [et al.] // Cerebrovasc Dis. – 2005. – №19. – P. 402–404.
 135. Chang, H. Categorized hospital charges of acute ischemic stroke according to trial of org 10172 in acute stroke treatment classification / H. Chang, S.S. Yoon, Y.D. Kwon // NeurolIndia. -2013. – Vol.61. – P.633–638.
 136. Chen, Y. Analysis of multiple factors involved in acute progressive cerebral infarction and extra- and intracranial arterial lesions / Y. Chen, Y. Liu, Ch. Luo, W. Lu // Exp Ther Med. 2014. - Vol.7. – Vol.6. – P. 1495–1505.
 137. Choi, K. Oxidative stress-induced necrotic cell death via mitochondria-dependent burst of reactive oxygen species / K. Choi, J. Kim, G.W. Kim, C. Choi // Current Neurovascular Research . – 2009. – Vol. 6. – P. 213–22.

138. Christensen, H. Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months / H. Christensen, A. Fogh Christensen, G.G. Boysen // J Neurol Sci. -2005. – Vol.234. -P.99 –103.
139. Cifcova, R. Epidemiology of hypertension / R. Cifcova // Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension. – 2014. – P. 1 – 12.
140. Clark, W.M. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke / W.M. Clark , S. Wissman , G.W. Albers, J.H. Jhamandas [et al.] // JAMA. – 1999. –Vol. 282. – №21. – P.2019 – 2026.
141. Connolly, S.J. Apixaban in patients with atrial fibrillation / S.J. Connolly, J. Eikelboom, C. Joyner [et al.] AVERROES Steering Committee and Investigators // N Engl J Med. -2011. –Vol.364. – P. 806–817.
142. Cuadrado-Godia, E. Heart Failure in Acute Ischemic Stroke / E. Cuadrado-Godia , A. Ois , J. Roquer // Curr Cardiol Rev. – 2010. – Vol.6. –№3. – P. 202–213.
143. Dávalos, A. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) / A. Dávalos, J. Alvarez-Sabín, J. Castillo, E. Díez-Tejedor [et al.] International Citicoline Trial on acute Stroke (ICTUS) trial investigators // Lancet. -2012. – Vol.380. – №9839. – P.349–357.
144. De Deyn, P.P. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) Group / P.P. De Deyn, J.D. Reuck, W. Deberdt [et al.] // Stroke. -1997. –Vol.28. - №12. –P.2347-2352.
145. del Zoppo, G. J. Expansion of the Time Window for Treatment of Acute Ischemic Stroke With Intravenous Tissue Plasminogen Activator: A Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association / G.J. del Zoppo, J.L. Saver, E.C. Jauch, H.P. Adams., [et al.] // Stroke. -2009. –Vol.40. -P.2945-2948.
146. del Zoppo, G. J. Hyperfibrinogenemia and Functional Outcome From Acute Ischemic Stroke / S.G.J. del Zoppo, D.E. Levy, W.W. Wasiewski,; A.M. Pancioli [et al.] // Stroke. -2009. –Vol.40. –P.1687-1691.

147. Diener, H.C. European stroke prevention study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke / H.C. Diener, L. Cunha, C. Forbes, J. Sivenius [et al.] // J Neurol Sci. – 1996. – Vol.143. – P.1-13.
148. Diener, H.C. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: Results of the protect trial / H.C. Diener, E.B. Ringelstein, R. von Kummer, H. Landgraf [et al.] // Stroke. -2006/-Vol.37. -P.139-144.
149. Dodel, R.C. Resource Utilization and Costs of Stroke Unit Care in Germany / R.C. Dodel, C. Haacke, K. Zamzow, S. Pawelzik [et al.] // Value health. -2004. Vol.2. -№7. -P.144-152.
150. Dohoung, Kim. Secondary prevention by stroke subtype: a nationwide follow-up study in 46 108 patients after acute ischaemic stroke / Kim Dohoung, Lee Seung-Hoon [et. al] // European Heart Journal. -2013. – Vol. 34. – №35. – P.2760-2767.
151. Donnan, G.A. Stroke / G.A. Donnan, M. Fisher, M. Macleod, S.M. Davis // Lancet. – 2008. – Vol.371. – №9624. – P.1612 – 1623.
152. Donnellan, C. Health professionals' adherence to stroke clinical guidelines: a review of the literature / C. Donnellan, S. Sweetman, E. Shelley // Health Policy. – 2013. – Vol.111. – №3. – P.245– 63.
153. Ehlers, L. Cost-Effectiveness of Intravenous Thrombolysis With Alteplase Within a 3-Hour Window After Acute Ischemic Stroke / L. Ehlers, G. Andersen, L.B. Clausen [et al.] // Stroke. -2007. –Vol.38. –P.85-89
154. Einarson, T.R. Principles and practice of pharmacoepidemiology. 4th ed. New Zealand / T.R. Einarson, U. Bergman, B.E. Wiholm // Adis International Limited. - 1997. – P. 371-392.
155. Epstein, D. The hospital cost of care for stroke in nine European countries / D. Epstein, A. Mason, A. Manca // Health Economics. -2008. – Vol.17. – №1. – P.21– 31.
156. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // Cerebrovasc Dis. -2008. –Vol.25. –P.457–507.

157. Eveson, D.J. Lisinopril for the treatment of hypertension within the first 24 hours of acute ischemic stroke and follow-up / D.J. Eveson , T.G. Robinson, J.F. Potter // *Am J Hypertens.* -2007. – Vol.20. – №3. – P.270 – 277.
158. Fagan, H. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Health care Professionals From the American Heart Association. American Stroke Association./ H. Fagan, J.L. Halperin, S. Claiborne Johnston [et al.] // *Stroke.* -2011. –Vol.42. –P.227-276.
159. Fan, C.W. Hospital-based stroke care in Ireland: results from one regional register/ C.W. Fan, R. McDonnell, Z. Johnson [et al.] // *Ir J Med Sci.* – 2000. – Vol.169. – №1. – P.30–33.
160. Flicker, L. Piracetam for dementia or cognitive impairment [электронный ресурс] / L. Flicker, J. Grimley Evans // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* -2001. – Vol. 2. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405971>
161. Fonarow, G.C. Age-Related Differences in Characteristics, Performance Measures, Treatment Trends, and Outcomes in Patients With Ischemic Stroke / G.C. Fonarow, Mathew J. Reeves, Xin Zhao [et al.] // *Circulation.* –2010. – Vol.121. – P.879–891.
162. Font, M.A. Antithrombotic Medication for Cardioembolic Stroke Prevention [Электронный ресурс] / M.À. Font, J. Krupinski, A. Arboix // *Stroke Res Treat.* – 2011. – Vol.2011. – P.1-23. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.4061/2011/607852>
163. Franco, V. Hypertensive Therapy: Part I. Review: Clinical Cardiology: New Frontiers / V. Franco, S. Oparil, O.A. Carretero // *Circulation.* – 2004. –Vol.109. – P. 2953-2958.
164. Freeman, W.D. Prevention of cardioembolic stroke / W.D. Freeman, M.I. Aguilar // *Neurotherapeutics.* – 2011. – Vol.8. – №3. – P.488-502.
165. Frostegård, J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease / J. Frostegård // *BMC Medicine.* - 2013. – Vol.11. – P.117.
166. Frostegård, J. Immune mechanisms in atherosclerosis, especially in diabetes type 2 / J. Frostegård // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2013. – Vol. 4. – P.162.

167. Furie, K.L. 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 / K.L. Furie, S.E. Kasner, R.J. Adams [et al.] // *Stroke*. -2011. -Vol.42. -P.227-276.
168. Furie, K.L. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Science Advisory for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association / K.L. Furie // *Stroke*. – 2012. – Vol.43. –P.3442-3453.
169. Furie, K.L. Heart Protection Study Collaborative Group: Mrc/bhf heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial / K.L. Furie, L.B. Goldstein, G.W. Albers [et al.] // *Lancet*. -2002. –Vol.360. –P.7-22.
170. Fuster, V. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society / V. Fuster, L.E. Ryden, D.C. Cannom [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2011. – Vol. 57. – №11. – P. 101–198.
171. George, M.G. Paul Coverdell National Acute Stroke Registry Surveillance - four states, 2005-2007 / M.G. George, X. Tong, H. McGruder, P. Yoon [et al.] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). // *MMWR Surveill Summ*. – 2009. – Vol. 58. – №7. – P.1-23.
172. Go, A.S. Heart disease and stroke statistics tt 2013 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger, E.J. Benjamin, J.D. Berry, W.B. Borden [et al] // *Circulation*. – 2013. –Vol.127. – №1. –P.6–245.
173. Go, A.S. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger, E.J. Benjamin // *Circulation*. – 2014. – Vol.129. - №3. – P. 228-292.

174. Goldstein, L.B. Modern Medical Management of Acute Ischemic Stroke Methodist Debaquey / L.B. Goldstein // Cardiovasc J. – 2014. – Vol.10. – №2. – P.99–104.
175. Goldstein, L.B. Neurology and Cardiology: Points of Contact / L.B. Goldstein, N.E. Hussein // Rev Esp Cardiol. – 2011. – Vol.64. – P. 319-327.
176. Gomez, C. Time is brain / Gomez C. // J. Stroke Cerebrovasc Dis. -1993. -Vol. 3. – №1. -P.1-2.
177. Granger, ChB. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation / Ch.B. Granger, J.H. Alexander, J.J.V. McMurray [et al.] // N Engl J Med. -2011. – Vol.365. – P.981 – 992.
178. Grau, A.J. Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke The German Stroke Data Bank / A.J. Grau, C. Weimar, F. Buggle, S. Neumaier [et al.] // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 2559-2566.
179. Gray, C.S. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: The uk glucose insulin in stroke trial (gist-uk) / C.S. Gray, A.J. Hildreth, P.A. Sandercock [et al.] // Lancet Neurol. – 2007. -Vol.6. –P.397-406.
180. Grossman, E. Blood Pressure: The Lower, the Better The con side / E. Grossman // Diabetes Care. – 2011. – Vol.34. – №2. – P. 308-312.
181. Grossman, E. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? / E. Grossman, F.H. Messerli, T. Grodzicki, P. Kowey // JAMA. -1996. –Vol.276. –P.1328-1331.
182. Hacke, W. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators / W. Hacke , M. Kaste , C. Fieschi, R. von Kummer // Lancet. -1998. – Vol.352. - №9136. –P.1245-1251.
183. Hacke, W. General principles in the treatment of acute ischemic stroke / W. Hacke, D. Krieger, H. Hirschberg // Cerebrovasc Dis. -1991. –Vol.1. –P.93-99.
184. Hacke, W. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS I) / W. Hacke, M. Kaste, C. Fieschi , D. Toni // JAMA. -1995. – Vol.274. - №13. –P.1017-1025.

185. Hacke, W. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke / W. Hacke , M .Kaste , E. Bluhmki [et al.] // N Engl J Med. -2008. –Vol.359. –P.1317-1329.
186. Hadi, H.A. Pleiotropic effects of statins in atrial fibrillation patients: the evidence / H.A. Hadi, W.A. Mahmeed, J.A. Suwaidi, S. Ellahham // Vasc Health Risk Manag. - 2009. –Vol.5. - №3. –P.533-551.
187. Hajat, C. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: A metaanalysis of studies in patients / C. Hajat, S. Hajat, P. Sharma // Stroke. – 2000. – Vol.31. – P. 410-414.
188. Halkes, P. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (esprit): Randomised controlled trial / P. Halkes, J. van Gijn, L. Kappelle, P. Koudstaal [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 1665-1673.
189. Hankey, G.J. Long term out come after ischaemic strokee transient ischaemic attack / G.J. Hankey // Cerebrovasc Dis. -2003. –Vol.16.Suppl 1. –P.14–19.
190. Hanley, D.F. Advances in Stroke 2003. Critical Care and Emergency Medicine Neurology / D.F. Hanley, W. Hacke // Stroke. -2004. –Vol.35. –P.365 – 366.
191. Hart, R.G. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis / R.G. Hart, O. Benavente, R. McBride, L. A. Pearce // Ann. Intern. Med. -1999. –Vol.131. –P.492-501.
192. Hart, R.G. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar // Ann Intern Med. Jun. – 2007. –Vol.146. - №12. –P.857-867.
193. Hashmi, I. Ischaemic Stroke in a Patient With Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: An Unusual Clinical Dilemma / I. Hashmi, A.M. Bakheit // Journal of Medical Cases. – 2012. – Vol. 3. – №3., Number 3. – P.204-206.
194. Heros, R. Stroke: early pathophysiology and treatment / R. Heros // Stroke. – 1994. – Vol.25. – P. 1877-1881.

195. Heuschmann, P.U. Primary prevention of stroke: blood pressure, lipids, and heart failure Matthias Endres 1,2*/ Peter U. Heuschmann2, Ulrich Laufs 3, and Antoine M. Hakim // European Heart Journal. -2011. –Vol.32. –P. 545–555.
196. Heuschmann, P.U. Development and implementation of evidence-based indicators for measuring quality of acute stroke care: the Quality Indicator Board of the German Stroke Registers Study Group (ADSR) / P.U. Heuschmann, M.K. Biegler, O. Busse [et al.] // Stroke. -2006. –Vol.37. –P.2573–2578.
197. Ho, J.E. Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women's Pooling Project / J.E. Ho, F. Paultre, L. Mosca // Stroke. -2003. -Vol.34. -P.2812–2819.
198. Hojs, R. Renal Dysfunction and Ischemic Stroke / R. Hojs, T.H. Fabjan // Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš. – 2013. – Vol.30. - №4. – P. 185-191.
199. Hong, K.S. Stroke Statistics in Korea: Part I. Epidemiology and Risk Factors: A Report from the Korean Stroke Society and Clinical Research Center for Stroke / K.S. Hong , O.Y. Bang , D.W. Kang , K.H. Yu [et al.] // J Stroke. – 2013. – Vol.15. – №1. – P. 2–20.
200. Horn, J. Calcium antagonists for ischemic stroke: a systematic review / J. Horn, M. Limburg / Stroke. -2001. –Vol.32. – №2. –P.570-576.
201. Hufschmidt, A. Neurologie Compact. Leitlinien für Klinik und Praxis/ A. Hufschmidt, C Lucking // Thieme Verlag. -2003 - 582.p.
202. Huisman T.A. Intracranial hemorrhage: ultrasound, CT and MRI findings / T.A. Huisman // Eur. Radiol. -2005. -Vol. -3. -P.434 - 440.
203. International-Stroke-Trial-Collaborative-Group: The international stroke trial (ist): A randomised trial if aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke // Lancet. -1997. –Vol.349. –P.1569-1581.
204. Jauch, E.C. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. / E.C. Jauch, J.L. Saver, H.P. Jr. Adams [et al.] // Stroke.-2013. -Vol. 31. - №4. –P.870–947.

205. Johnson, A. Optimization: The New Hemodynamic Algorithm Critical / A. Johnson, T. Ahrens // Care Nurse. – 2015. – Vol.35. – №1. – P. 11-28.
206. Jurasic, M.J. Stroke and Dementia in Atrial Fibrillation / M.J. Jurašić, S. Morovic, S. Antic, I. Zavoreo [et al.] // Atrial Fibrillation - Basic Research and Clinical Applications. – 2012. – P. 381-404.
207. Kamphuisen, P.W. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke/ P.W. Kamphuisen, G. Agnelli, M. Sebastianelli // J ThrombHaemost. -2005. – Vol.3. –P.1187-1194.
208. Kernan, W.N. 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/ W.N. Kernan, B. Ovbiagele, H. Black [et al] // Stroke. -2014. –Vol.45. –P.2160- 2236.
209. Kiers, L. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes / L. Kiers, S.M. Davis, R. Larkins, J. Hopper [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 1992. – Vol.55. – P. 263-270.
210. Kiewert, C. Metabolic and transmitter changes in core and penumbra after middle cerebral artery occlusion in mice / C. Kiewert, A. Mdzinarishvili, J. Hartmann, U. Bickel [et al.] // Brain Res. – 2010. – Vol.1312. – P. 101-107.
211. Kooten, F. Hyperglycemia in the acute phase of stroke is not caused by stress / F. van Kooten, N. Hoogerbrugge, P. Naarding, P.J. Koudstaal // Stroke. – 1993. – Vol. 24. – P.1129-1132.
212. Kwiatkowski, T. G. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year / T. G. Kwiatkowski, R. B. Libmann [et al.] // N. Engl. J. Med. - 1999. –Vol.340. -P.1781–1787.
213. Larsson, S.C. Healthy diet and lifestyle and risk of stroke in a prospective cohort of women / S.C. Larsson, A. Åkesson, A. Wolk // Neurology. – 2014. – Vol. 83. – №19Ю – P.1699–1704.
214. Laslett L.J. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy, and Policy Issues. A Report From the American College of

- Cardiology / L.J. Laslet, P. Alagona, B.A. Clark, J.P. Drozda // J Am Coll Cardiol. – 2012. – Vol.60. - №25. – P.1-49.
215. Latchaw, R. E. Recommendations for Imaging of Acute Ischemic Stroke. A Scientific Statement From the American Heart Association / R. E., Latchaw M. J Alberts., M. H Lev [et al.] // Stroke. -2009. Vol.40. –P.3646-3678.
 216. Laughlin, S. Central nervous system imaging. When is CT more appropriate than MRI? / S. Laughlin, W. Montanera // Postgrad.Med. -1998. -Vol.11. -P.73—76.
 217. Leonardi-Bee, J. IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial / J. Leonardi-Bee, P.M. Bath, S.J. Phillips, P.A. Sandercock // Stroke. – 2002. – Vol. 33. – P. 1315–1320.
 218. Leys, D. The main components of stroke unit care: Results of a european expert survey / D. Leys, E.B. Ringelstein, M. Kaste, W. Hacke // Cerebrovasc Dis/ - 2007. – Vol. 23. – P. 344-352.
 219. Lin, Y. The impact of stroke clinic on improving the compliance with the guidelines for secondary prevention of ischemic stroke. / Y. Lin, Y.S. Li, Q. Xu [et al.] // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. -2007. –Vol.46. -№9. -P.736-739.
 220. Lip, G.Y. 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 / G.Y. Lip, R. Nieuwlaat, R. Pisters [et al.] // Chest. –2010. -Vol.137. – №2. –P.263-72.
 221. Lubitz, S.A. Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure / S.A. Lubitz , E.J. Benjamin , P.T. Ellinor // Heart Fail Clin. – 2010. – Vol.6. – №2. – P. 187–200.
 222. Ma, R. A survey on compliance with secondary stroke prevention guidelines and follow up for the inpatients with atherosclerotic cerebral infarction/transient ischemic attack / R. Ma, C. Wang, X. Zhao [et al.] // Neurol Res. -2008. –Vol.30(4). -P.383-388.
 223. Maas, M. B. Ischemic Stroke: Pathophysiology and Principles of Localization/ M. B. Maas, J. E. Safdieh // The Hospital Physician Neurology Board Review Manual. - 2009. –Vol.13. - №1. –P.1-16.

224. Mahawish, K. Cerebral infarction in idiopathic thrombocytopenic purpura: a case report [Электронный ресурс] / K. Mahawish , N. Pocock , S. Mangarai , A. Sharma // BMJ Case Rep. – 2009. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3027534/>
225. Majno, G. Apoptosis, oncosis, and necrosis - an overview of cell-death / G. Majno, I. Joris // American Journal of Pathology. – 1995. – Vol. 146. – P.3-15.
226. Mar, J. Cost-effective ness analysis of thrombolytic treatment for stroke / J. Mar , J.M. Begiristain, A. Arrazola // Cerebrovasc Dis. -2005. –Vol.20(3). –P.193-200.
227. Marrone, L.C.P. Risk Factors among Stroke Subtypes in Brazil / L.C.P. Marrone, L.P. Diogo, F.M. de Oliveira, S. Trentin [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2013. - Vol. 22. - №1. – P. 32-35.
228. Martin, H.G.S. Wang Blocking the Deadly Effects of the NMDA Receptor in Stroke / H.G.S. Martin, Y.T. // Cell. – 2010. – Vol.140. – P.174-176.
229. Martins, S.C.O. Guidelines for acute ischemic stroke treatment – Part II: Stroke treatment / S.C.O. Martins, G.R. de Freitas, O.M. Pontes-Neto, A. Pieri [et al.] // Arq Neuropsiquiatr . – 2012. – Vol. 70. - №11. – P. 885-893.
230. McBride, D. Anticoagulation treatment for the reduction of stroke in atrial fibrillation: a cohort study to examine the gap between guidelines and routine medical practice / D. McBride, B. Brüggengjürgen, S. Roll, [et al.] // Journal of Thrombosis and Thrombolysis. -2007, -Vol.24. -№1. –P.65-72.
231. Minnesota Stroke Registry Program Report 2008-2012. Minnesota Department of Health 2014; www.mnstroke.org/documents/MSRPPProgramReport2008-2012.pdf .(last accessed on 1. 8. 2014
232. Mohan, K.M. Risk and cumulative risk of stroke currence: a systematic retview and metaanalysis / K.M. Mohan, C.D. Wolfe, A.G. Rudd [et al.] // Stroke. -2011. – Vol.42. - №5. –P.1489–1494.
233. Molina, C. A. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction. A marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion/ C. A . Molina, J. Alvarez-Sabin, J. Montaner [et al.] // Stroke. -2002. –Vol.33. – P. 1551-1556.

234. Mui, r K.W. Magnesium for acute stroke (intravenous magnesium efficacy in stroke trial): Randomised controlled trial / K.W. Muir, K.R. Lees, I. Ford, S. Davis // Lancet. -2004. -Vol.363. –P.439-445.
235. NINDS rt-PA StrokeStudyGroup (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke // N Engl J Med. -1995. –Vol.333. - №24. –P.1581-1587.
236. Norris, J.W. High dose steroid treatment in cerebral infarction / J.W. Norris, V.C. Hachinski // Br Med J (Clin Res Ed). -1986. –Vol.292. - №6512. –P.21–23.
237. Okumura, K. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke / K. Okumura, Y. Ohya, A. Maehara, K. Wakugami [et al.] // J Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 1217–1223.
238. Osterberg, L. Adherence to medication / L. Osterberg, T. Blaschke // The New England Journal of Medicine. -2005. –Vol.353. –P.487-497.
239. Overgaard, K. The Effects of Citicoline on Acute Ischemic Stroke: A Review/ K.Overgaard //The Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases. -2014. -Vol 23. - №7. –P.1764–1769.
240. Pan, Y. Cost-Effectiveness of Thrombolysis within 4.5 Hours of Acute Ischemic Stroke in China / Yuesong Pan., Qidong Chen., Xingquan Zhao, Xiaoling Liao // PLoS ONE -2014. –Vol.9. - №10. –P.10525.
241. Panichpisal, K. The management of stroke in antiphospholipid syndrome / K. Panichpisal, E. Rozner, S.R. Levine // Curr Rheumatol Rep. – 2012. – Vol. 14. - №1. – P. 99-106.
242. Papanikolaou, P.N. Patient Outcomes with Teaching Versus Nonteaching Healthcare: A Systematic Review/ P.N. Papanikolaou, G.D. Christidi, J.P.A. Ioannidis // PLoS Med. - 2006. - Vol. 3. - №9. – P. 341.
243. Patel, M.R. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation / M.R. Patel, K.W. Mahaffey, J. Garg [et al.] // NEngl J Med. -2011. –Vol.365. –P.883-891.
244. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. //Chin Med J (Engl). -1995. – Vol.108. -№9. –P.710-717.

245. Prasad, K. K. Fever is associated with doubling of odds of short-term mortality in ischemic stroke: an updated meta-analysis / Prasad, P.R. Krishnan // *Acta Neurol Scand.* – 2010. – Vol.122. – P.404–408.
246. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet.* -2001. –Vol.358. –P.1033-1041.
247. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies / Prospective Studies Collaboration // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 1903-1913.
248. Qizilbash, N. Corticosteroids for acute ischaemic stroke [электронный ресурс] / N. Qizilbash , S.L. Lewington , J.M. Lopez-Arrieta // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2002. –Vol.2. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12076379>
249. Ramos-Cabrer, P.P. Targeting the Ischemic Penumbra Special Reports / P. P. Ramos-Cabrer, F. Campos, T. Sobrino [et al.] // *Stroke.* – 2011. Vol.42. – P. 7-11
250. Rashid, P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review / P. Rashid, J Leonardi-Bee, P. Bath // *Stroke.* - 2003. Vol.34. - №11. –P.2741-2748.
251. Ridker, P.M. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women/ P.M. Ridker, N.R. Cook, I.M. Lee, D. Gordon [et al.] // *N Engl J Med.* -2005. Vol.352. –P.1293-1304.
252. Rink, C. Significance of Brain Tissue Oxygenation and the Arachidonic Acid Cascade in Stroke / C. Rink, S. Khanna // *Antioxid Redox Signal.* – 2011. – Vol. 14. - №10. – P. 1889–1903.
253. Ronning, O.M. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A randomized controlled trial / O.M. Ronning, B. Guldvog // *Stroke.* - 1999. – Vol.30. – P. 2033-2037.
254. Royal Collage of Physicians. Prepared on behalf of the Intercollegiate Stroke Working Party: Report for England, Wales and Northern Ireland—National Sentinel Stroke Audit Phase II (clinical audit) 2010 [электронный ресурс]. – Режим

- доступа: www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/national-sentinel-stroke-audit-2010-public-report-and-appendices_0.pdf . (last accessed on 1. August 2014).
255. Sacco, R. L Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack / R. L. Sacco, R. Adams, G. Albers [et al.] // Stroke. - 2006. –Vol.37. –P.577-617
 256. Sandercock, P.A. Corticosteroids for acute ischaemic stroke [электронный ресурс] / P.A. Sandercock, Soane T. // Cochrane Database Syst Rev. - 2011. –Vol. 7(9). – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901674>
 257. Saposnik, G. Applying the evidence: do patients with stroke, coronary artery disease, or both achieve similar treatment goals?/ G. Saposnik, S.G. Goodman, L.A. Leiter [et al.] // Stroke. -2009. –Vol. 40. –P.1417-1424.
 258. Sappok, T. Compliance with secondary prevention of ischemic stroke: a prospective evaluation / T. Sappok , A. Faulstich , E. Stuckert [et al.] // Stroke. - 2001. –Vol.32. - №8. –P.1884-1889.
 259. Sauser, K. Hospital variation in thrombolysis times among patients with acute ischemic stroke: the contributions of door-to-imaging time and imaging-to-needle time / K. Sauser , D.A. Levine , A.V. Nickles , M.J. Reeves // JAMA Neurol. -2014. –Vol.71. - №9. –P.1155-1161.
 260. Saver, J.L . Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair / J.L. Saver // Rev Neurol Dis. -2008. –Vol.5. - №4. –P.167-177.
 261. Saver, J.L. The “Golden Hour” and Acute Brain Ischemia : Presenting Features and Lytic Therapy in >30 000 Patients Arriving Within 60 Minutes of Stroke Onset / J.L. Saver, E. Eric. Smith [et al.] // Stroke. -2010. -Vol.41. -P.1431–1439.
 262. Schrader, J. Original Contributions The ACCESS Study Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors/ J. Schrader, S. Luders, A. Kulschewski [et al.] // Stroke. -2003. –Vol.34. –P.1699-1703.
 263. Schrande, J. Morbidity and mortality after stroke, eprosaran compared with netrendipine for secondary prevention (MOSES study) / J. Schrande, S. Luders, A. Kulschewski [et al.] //Stroke. -2005. –Vol.36. –P.1218–1226.

264. Seidel, G. The Quality of Acute Stroke Care— an Analysis of Evidence-Based Indicators in 260 000 Patients / G. Seidel, P. Hermanek, P. Kolominsky-Rabas, C. Matthis [et al.] // *DtschArzteblInt* -2014. -Vol.111. - №45. –P.759-765.
265. Shayo, E.H. Challenges of disseminating clinical practice guidelines in a weak health system: the case of HIV and infant feeding recommendations in Tanzania / E.H. Shayo, B.B. Våga, K.M. Moland, P. Kamuzora [et al.] // *Int Breastfeed J.* – 2014. –Vol.9. - №1. – P.188.
266. Shenhar-Tsarfaty, S. Persistent hyperfibrinogenemia in acute ischemic stroke / transient ischemic attack (TIA) / S. Shenhar-Tsarfaty, E. Ben Assayag, I. Bova, L. Shopin L. [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2008. – Vol. 99. – №1. – P. 169-73.
267. Sherman, D.G. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (prevail study): An open-label randomised comparison/ D.G. Sherman, G.W. Albers, C. Bladin, C. Fieschi [et al.] // *Lancet.* -2007. –Vol.369. –P.1347-1355.
268. Sheth, K.N. Drip and Ship Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke / K.N. Sheth, E.E. Smith, M.V. Grau-Sepulveda, D. Kleindorfer [et al.] // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46. – №3. – P.732-739.
269. Sid Shah. Pathophysiology of Stroke. Foundation for education and research in neurological sciences / Sid Shah. – 2002. - P.2-14
270. Sierra, C. Vascular mechanisms in the pathogenesis of stroke / C. Sierra, A. Coca, E.L. Schiffrin // *Curr Hypertens Rep.* – 2011. – Vol.13. - №3. - P. 200-207.
271. Silva, G.S. Causes of Ischemic Stroke / G.S. Silva, W.J. Koroshetz, R. G. González, L.H. Schwamm [et al.] // *Acute Ischemic Stroke.* – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011. – P..25-42.
272. Simpson, D.T. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality / D.T. Simpson, S.R. Eurich, R.S. Majumdar [et al.] // *British Medical Journal.* -2006. –Vol.333. –P.15.
273. Soler, E.P. Epidemiology and Risk Factors of Cerebral Ischemia and Ischemic Heart Diseases: Similarities and Differences / E.P. Soler , V.C. Ruiz // *Curr Cardiol Rev.* – 2010. – Vol.6. - №3. – P.138–149.

274. Spengos, K. Etiology and Outcome of Cardioembolic Stroke in Young Adults in Greece Hellenic / K. Spengos, K..N. Vemmos // J Cardiol. – 2010. – Vol. 51. – P. 127-132.
275. Stecksén, A. Riks-Stroke CollaborationThrombolytic therapy rates and stroke severity: an analysis of data from the Swedish stroke register (Riks-Stroke) 2007-2010 / A. Stecksén, K. Asplund, P. Appelros, [et al.] // Stroke. -2012. –Vol.43.– №2. –P.536-538.
276. Su, Qingjie Evaluation on the compliance with secondary prevention and influence factors of ischemic stroke in Hainan province / Su Qingjie, Yuan Kunxiong, Long Faqing, Wan Zhongqin [et al.] // ChinaVascular. -2014. –Vol. 22. - №3. –P. 181-187.
277. Suh, S.W. Glucose and NADPH oxidase drive neuronal superoxide formation in stroke / S.W. Suh, B.S. Shin, H.L. Ma, M.Van Hoecke [et al.] // Annals of Neurology. – 2008. – Vol. 64. – P. 654-63.
278. Sumbria, R.K. Acute Depression of Energy Metabolism after Microdialysis Probe Implantation is Distinct from Ischemia-Induced Changes in Mouse Brain / R.K. Sumbria, J. Klein, U. Bickel // Neurochem Res. – 2011. – Vol. 36. – P.109-116.
279. Susman, E.D. News from the International Stroke Conference: Moderate Exercise Reduces the Risk of Stroke Among Women Neurology Today. - 2014 – Vol.14 - Issue 7 – P.5–7.
280. Swarowska, M. Hyperfibrinogenemia predicts long-term risk of death after ischemic stroke / M. Swarowska, A. Polczak , J. Pera, A. Klimkowicz-Mrowiec [et al.] // J Thromb Thrombolysis. – 2014. –Vol.38. - №4. – P. 517-521.
281. The ACTIVE Investigators Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation // N. Engl J Med. -2009. –Vol.360. –P.2066-2078.
282. 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 –Vol.342. –P.145–153.
283. Thiagarajan, P. Atherosclerosis, Autoimmunity, and Systemic Lupus Erythematosus / P. Thiagarajan // Circulation. – 2001. – Vol.104. – P. 1876-1877.

284. Tikhonoff , V. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke / V. Tikhonoff, H. Zhang, T. Richart [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol.8. – P. 938–948.
285. Toole, J. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: The vitamin intervention for stroke prevention (visp) randomized controlled trial / J. Toole, M. Malinow, L. Chambless, J. Spence [et al.] // *JAMA.* -2004. –Vol.291. –P.565-575.
286. Vemmos, K.N. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke / K.N. Vemmos, G. Tsivgoulis, K. Spengos, N. Zakopoulos [et al.] // *J Intern Med.* – 2004. – Vol. 255. – P. 257–265.
287. Wahlgren, N. Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study/ N. Wahlgren, N. Ahmed, A. Dávalos [et al.] SITS investigators. // *Lancet.* -2008. –Vol.372– № 9646. –P.1303-1309.
288. Wahlgren, N. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study/ N. Wahlgren , N. Ahmed, A. Dávalos [et al.] SITS-MOST investigators // *Lancet .* - 2007. –Vol.369. - №9558. –P.275-282.
289. Wald, D. Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis/ D. Wald, M. Law, J. Morris // *BMJ.* -2002. –Vol.325. –P.1202.
290. Wann, L.S. 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 / L.S. Wann, A.B. Curtis, C.T. January [et al.] // *Circulation.* - 2011. -Vol.123. –P.104-123.
291. Wardlaw, J. Non-invasive imaging compared with intra-arteria langiography in the diagnosis of symptomatic carotidstenosis: A meta-analysis/ J. Wardlaw, F. Chappell, J. Best [et al.] on be half of the NHS R & DHealth Technology Assessment Carotid Stenosis Imaging Group // *Lancet.* -2006. –Vol.367. –P.1503-1512

292. Wiedmann, S. The Quality of Acute Stroke Care—an Analysis of Evidence-Based Indicators in 260 000 Patients / S. Wiedmann , P.U. Heuschmann , S. Hillmann , O. Busse [et al.] //Dtsch Arztebl Int. - 2014. –Vol.111. - №45. – P.759–765.
293. Wiffen, P. Adverse drug reactions in hospital patients: a systematic review of the prospective and retrospective studies / P. Wiffen, M. Gill, J. Edwards, A. Moore // Bandolier Extra. – 2002. – P.1-15.
294. Wong, K.S. Low-molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in asian patients with large artery occlusive disease: A randomised study/ K.S. Wong, C. Chen, P.W. Ng, T.H. Tsoi // Lancet Neurol. -2007. –Vol.6. –P.407-413.
295. Woodruff , T.M. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke / T.M. Woodruff, J. Thundyil, S.C. Tang, C.G. Sobey [et al.] // Molecular Neurodegeneration. - 2011. – Vol. 6. – P.11.
296. World Health Organisation: The World Medicines Situation 2011. Rational use of medicines. Geneva: WHO. – 2011. – 22 p.
297. Wu, D. A study on drug compliance in secondary prevention of ischemic stroke / D. Wu, R.H. Ma, Y.L. Wang, Y.J. Wang //Zhonghua Nei Ke Za Zhi. -2005. – Vol.44. - №7. –P.506-508.
298. Yamamoto F.I. Ischemic stroke in young adults: an overview of etiological aspects [электронный ресурс] / F.I. Yamamoto // Arq. Neuro-Psiquiatr. – 2012. – Vol.70. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2012000600014>
299. Yekhlef, F. Medico-economic assessment of the Pontoise Hospital stroke unit. Revue / F. Yekhlef, D. Decup, P. Niclot, [et al.] // Neurologique, -2010, -Vol.166. - №11. –P.901–908.
300. Yongjun Wang. A survey on adherence to secondary ischemic stroke prevention / YongjunWang, Di Wu, Yilong Wang [et al.]// Neurological Research. -2006. – Vol.28.– №1. –P.16-20.
301. Yusuf, S. 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/ S. Yusuf, S. Islam, C.K. Chow [et al.]
// Lancet. -2011. –Vol.378– №9798. –P.1231–1243.
302. Zhang, Y. Lifestyle Factors on the Risks of Ischemic and Hemorrhagic Stroke / Y. Zhang, J. Tuomilehto, P. Jousilahti, Y. Wang [et al.] // Arch Intern Med. – 2011. Vol.171. – №20. – P.1811-1818.
303. Zheng, Z. Post-ischemic inflammation: molecular mechanisms and therapeutic implications / Z. Zheng, M.A. Yenari // Neurological Research. – 2004. – Vol.26. – P.884-892.