

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Н.В. Михеева, О.В. Решетько

Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского, г. Саратов

Резюме: Проанализированы 200 историй болезней пациентов, госпитализированных в стационар в 2004 и 2009–2010 годы по поводу ишемического инсульта. Фармакоэпидемиологический анализ проводился для лекарственных препаратов, назначенных в первые сутки стационарного лечения. Установлено, что при наличии лекарств с доказанной эффективностью уровень их назначения остается недостаточным. Кроме этого, на высоком уровне остается предписание лекарственных средств с недоказанной эффективностью — нейропротекторов, ноотропов, антиоксидантов и витаминов, достигая 60–90%. Полученные результаты являются первым звеном для создания областного регистра пациентов, перенесших острый ишемический инсульт, анализ и детальное изучение которого могут позволить существенно улучшить качество диагностики и лечения данной патологии.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, ишемический инсульт, реальная клиническая практика

PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF ISCHEMIC STROKE TREATMENT IN HOSPITAL

N.V. Mikheeva, O.V. Reshetko

Abstract: 200 clinical records of patients administered to hospitals for the reason of ischemic stroke in 2004 and 2009–2010 years have been analyzed. Pharmacoepidemiological analysis was performed for the medicines prescribed within the first day of hospital treatment. It was revealed that when having the drugs with proven efficacy the prescription level remained insufficient. Moreover, prescribing medicines with unproven efficacy namely neuroprotective and nootropic agents, antioxidants and vitamins, still remains significant, reaching 60–90%. These results are the first stage to create a regional register of patients with acute ischemic stroke, the analysis and the detailed study of which may allow to improve the quality of diagnosis and treatment of this disease.

Key words: pharmacoepidemiology, ischemic stroke, real clinical practice

Ишемический инсульт занимает одно из лидирующих мест в структуре заболеваемости и смертности трудоспособного населения в мире, и является наиболее значимой причиной длительной нетрудоспособности [1, 2]. В России инсульт находится на 2-е месте в структуре общей смертности населения и является основной причиной стойкой утраты трудоспособности: около 20% больных, перенесших инсульт, становятся тяжелыми инвалидами и нуждаются в посторонней помощи. При этом в последние годы все чаще острые нарушения мозгового кровообращения развиваются у лиц трудоспособного возраста — до 64 лет [3]. Таким образом, инсульт — проблема чрезвычайной медицинской и социальной значимости, а поиск оптимальных методов коррекции нарушений мозгового кровообращения является одной из ведущих проблем клинической неврологии и фармакологии [4].

Многообразие и сложность гемодинамических и метаболических изменений, наблюдаемых при острых нарушениях мозгового кровообращения, определяют те высокие требования, которые предъявляются к лекарственным средствам (ЛС), применяемым для лечения данной патологии. В настоящее время сложилась устоявшаяся система взглядов на вопросы организации помощи при инсульте, что нашло свое отражение в международных рекомендациях по лечению данного заболевания. Это рекомендации Европейской инициативной группы

по инсульту, Европейской инсультной организации (EUSI, ESO), а также рекомендации Американской ассоциации по инсульту (ASA). Практическая реализация этих рекомендаций позволила существенно снизить летальность и инвалидизацию при инсульте в развитых странах [5]. В России имеется «Федеральное руководство по использованию ЛС», в котором описан порядок лекарственной помощи при инсультах [6]. Влияние выхода рекомендаций на реальную практику лечения ишемических инсультов в России неизвестно. В связи с этим была поставлена цель исследования: провести фармакоэпидемиологический анализ ЛС, применяемых для стационарного лечения ишемических инсультов, и оценить адекватность используемой терапии и ее соответствие современным рекомендациям (ESO 2009 г., АНА/ASA 2009, 2010 г., Федеральному руководству по использованию ЛС, X).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование, основанное на анализе историй болезней (форма 003/у) пациентов с диагнозом: «Инфаркт головного мозга», поступивших в неврологическое отделение одной из муниципальных больниц г. Саратова в 2009–2010 и 2004 гг. Для целей исследования на основании историй болезней была разработана индивидуальная регистрационная карта, в которой отмечались демогра-

фические (пол, возраст) характеристики пациентов; анамнез; данные сопроводительных листов скорой медицинской помощи (СМП) (время возникновения неврологических симптомов; время вызова СМП; время госпитализации в стационар); методы обследования и их результаты; проводившееся лечение; основной диагноз и сопутствующая патология; рекомендации при выписке. Из исследования исключались больные, у которых в ходе госпитализации диагноз «Инфаркт головного мозга» не подтверждался, а также умершие пациенты.

Фармакоэпидемиологический анализ проводился для ЛС, назначенных в первые сутки стационарного лечения. Частоту применения ЛС оценивали по основным фармакологическим группам. ЛС кодировались в соответствии с классификацией АТС (Anatomical Therapeutic Chemical), диагнозы – МКБ 10.

Полученные данные обрабатывались с помощью компьютерных программ Excel для Windows XP и Statistica 6.0. Для описания количественных признаков применялась описательная статистика. Вычислялись средняя арифметическая; стандартное отклонение; стандартная ошибка среднего значения; минимальное и максимальное значения; мода. Для сравнения качественных бинарных признаков применялся классический критерий χ^2 по Пирсону. При $p > 0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами по частоте изучаемого признака не отклонялась. При $p \leq 0,05$ отклонялась нулевая гипотеза и применялась альтернативная гипотеза о наличии различий между группами по частоте изучаемого признака. Для сравнения количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования были проанализированы 150 историй болезней пациентов, последовательно поступивших в стационар с 1 января 2009 г. по 1 августа 2010 года с диагнозом «Инфаркт головного мозга». Для сравнения анализу были подвергнуты истории болезни пациентов (50), поступивших с 1 января по 31 декабря 2004 г. Демографические характеристики пациентов и данные анамнеза представлены в таблице 1.

Средний возраст больных превышал 55 лет. В анамнезе у пациентов наиболее часто встречались артериальная гипертензия, различные формы ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероз, ожирение, ранее перенесенный инсульт, сахарный диабет (СД). Полученные данные совпадают с современными представлениями о факторах риска [1]. При этом обращает на себя внимание, что большинство факторов риска достоверно чаще встречалось в

Таблица 1. Демографические характеристики и данные анамнеза больных ишемическим инсультом

Показатель	2004 г. (n=50)	2009-2010 гг. (n=150)
Возраст (M \pm m), лет	60 \pm 10,5	64,57 \pm 10,34
Мужчины (%)	52,0	52,7
Женщины (%)	48,0	47,3
Данные анамнеза (% от общего количества больных)		
Артериальная гипертензия	88,0	97,3
ИБС	52,0	66,7*
Атеросклероз	36,0	63,3*
Ожирение	12,0	30,7*
Инсульт в анамнезе	6,0	19,3*
СД	4	12,7*

Примечание. * - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей по стационару в 2004 г. и 2009-2010 гг.

2009-2010 гг. Возможно это обусловлено более тщательным сбором анамнеза в настоящее время.

По результатам исследования установлено, что на стационарное лечение в экстренном порядке в 2009-2010 гг. поступило 89,1% больных, 10,9% - первоначально получали лечение амбулаторно под наблюдением участкового невропатолога, и только при сохранении стабильно тяжелого состояния направлялись в стационар. При этом из пациентов, доставленных в стационар без предварительного амбулаторного лечения, только 68,7% первично обратились в СМП, а 31,3% были направлены в стационар из поликлиники. Из пациентов, которые первоначально получали лечение амбулаторно, 15% отказались от первичной госпитализации в стационар, а 85% – госпитализация не предлагалась. В течение первых 24 часов с момента развития неврологических симптомов было госпитализировано 58,7% больных из всех поступивших, 30,7% – госпитализированы до 4,5 часов. Время с момента вызова СМП до госпитализации составило 91,8 \pm 36,7 мин.

В 2004 г. экстренно на стационарное лечение поступило 73,5% больных, что достоверно меньше показателя за 2009-2010 гг. ($p < 0,05$); 26,5% первоначально лечились амбулаторно. Первично вызвали СМП из числа экстренных больных – 57,1%, а 42,9% – были направлены в стационар из поликлиники. Среди пациентов, сначала лечившихся амбулаторно, первоначально отказалось от госпитализации 6,1%. Госпитализированы в течение первых 24 часов от момента появления неврологических симптомов 46,0% больных из всех поступивших. Это достоверно меньше показателя за 2009-2010 гг. ($p < 0,05$), при этом 20,0% пациентов госпитализировались в течение первых 4,5 часов, что также ниже показателя за 2009-2010 гг. ($p < 0,05$). Время с момента вызова СМП до поступления в стационар составило 102,5 \pm 26,8 мин.

Таким образом, на стационарное лечение в экстренном порядке в 2009-2010 гг. по сравнению с 2004 г. поступило большее количество больных, а также снизилось количество пациентов первоначально получавших амбулаторное лечение. Указанное соответствует современным представлениям относительно ведения пациентов с острым инсультом [1]. Госпитализация в первые часы с момента развития симптомов позволяет значительно улучшить прогноз у данной когорты больных [1, 6, 7]. В 2009-2010 гг. более чем половина пациентов была госпитализирована, и, соответственно, получила медицинскую помощь, в течение первых 24 часов с момента развития острого состояния. Кроме того, возросло количество пациентов, доставленных в стационар в течение первых 4,5 часов. Эти больные могли бы стать кандидатами на проведение тромболитика, который является терапией выбора ишемического инсульта [6, 7, 8, 9]. Также несколько уменьшился временной промежуток с момента вызова СМП до доставки в стационар.

По данным анамнеза регулярно антигипертензивное лечение до возникновения симптомов ишемического инсульта в 2009-2010 гг. получало 23,8 %, в 2004 г. – 18,5 % больных; притом, что в указанные годы АГ страдало 97,3% и 88,0% пациентов, соответственно. Среди больных, проводивших регулярную антигипертензивную терапию, женщин было 62% – в 2009-2010 гг. и 83,3% – в 2004 г., т.е. женщины чаще мужчин получали данные ЛС ($p < 0,05$), что, возможно, связано с их большей приверженностью лечению. Кроме того, в когорте женщин наибольшая приверженность к антигипертензивной терапии наблюдалась в возрастной группе старше 55 лет: 72,2% в 2009-2010 гг. и 60,0% – в 2004 г.

Неврологические изменения были выявлены у всех пациентов с ишемическим инсультом. Объемы обследования данных больных представлены в таблице № 2. Согласно современным рекомендациям,

Таблица 2. Объемы обследования больных ишемическим инсультом (% от общего количества больных)

Показатель	2004 г. (n=50)	2009-2010 гг. (n=150)
Нейровизуализация	94,0	95,3
ЭХО-ЭС	76,0	88,7
РЭО-ЭГ	46,0	24,0*
МРТ	18,0	24,0
КТ	16,0	6,0
Rg черепа	24,0	24,7
Люмбальная пункция	16,0	3,3*
Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий	-	2,0*

Примечание. * - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей по стационару в 2004 г. и 2009-2010 гг.

пациентам с подозрением на инсульт рекомендуется проведение в экстренном порядке КТ (класс I) или МРТ (класс II) головного мозга (уровень доказательности A) [1]. Однако в настоящем исследовании среди диагностических тестов с целью установления этиологии и локализации инсульта предпочтения отдавались – ЭХО-ЭС, РЭО-ЭГ и другим малоинформативным в данном случае методам обследования, как в 2009-2010 гг., так и в 2004 г. Указанное, вероятно, объясняется недостаточным техническим оснащением стационара, принимающего экстренных неврологических больных.

Таким образом, объемы обследования больных ишемическим инсультом в 2009-2010 гг. и 2004 г. достоверно не отличались, диагноз ишемического инсульта верифицировался недостаточно полно и основывался на проведении устаревших методов диагностики.

При поступлении в стационар на одного больного с диагнозом ИГМ в 2009-2010 гг. приходилось $7,1 \pm 0,35$ назначенных ЛС (из них с доказанной эффективностью $2,94 \pm 0,44$, согласно российским рекомендациям). В 2004 г. при поступлении одному больному было назначено $5,6 \pm 0,47$ ЛС (из них с доказанной эффективностью $1,74 \pm 0,59$, согласно российским рекомендациям). Количество ЛС, получаемых одним больным в первые сутки госпитализации, в исследуемом стационаре в 2009-2010 гг. достоверно превышало показатель за 2004 г. ($p < 0,05$). Количество препаратов с доказанной эффективностью, которые получал один больной в 2009 г., статистически значимо превышало показатель за 2004 г. ($p < 0,05$). Более частое назначение ЛС с доказанной эффективностью в 2009-2010 гг. по сравнению с 2004 г., вероятно, связано с разработкой и внедрением международных и отечественных рекомендаций по диагностике и лечению ишемического инсульта.

Российские и международные рекомендации по лечению ишемического инсульта включают два направления: базисную и дифференцированную терапию [1, 6]. Согласно российским рекомендациям дифференцированная терапия ишемического инсульта включает следующие направления: терапевтическую реперфузию, нейропротекцию, репаративно-регенерационную терапию и вторичную профилактику [6]. Уровни доказательности применения основных ЛС, используемых при лечении, согласно отечественным рекомендациям, соответствуют международным: фибринолитическая терапия, антитромботическая терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) с 1-го дня, антигипертензивная терапия (уровень A). Однако часть ЛС, рекомендованных для лечения ишемического инсульта, согласно российским и международным руководствам, имеют различные уровни доказательности. В российских рекомендациях ноотропы (репаративно-регенера-

ционная терапия): пирацетам, холина альфосцерат имеют уровень А (для лечения в восстановительном периоде); нейропротекторы: глицин, магния сульфат (в остром периоде), вазоактивный препарат гинго билоба (в восстановительном периоде) уровень В; витамины с антиоксидантными свойствами уровень С [6], в европейских и американских в настоящее время отсутствуют рекомендации по лечению острого ишемического инсульта при помощи нейропротективных препаратов (Класс I, уровень А) [1; 7; 8; 9] и не рекомендуется дополнительное употребление витаминов с антиоксидантными свойствами (Класс I, уровень А) [1].

Таблица 3. Направления дифференцированной терапии ишемического инсульта (% от общего количества больных)

Направление	2004 г. (n=50)	2009-2010 гг. (n=150)
Терапевтическая реперфузия	66,0	72,0
Антиагреганты (АСК)	8,0	60,0*
Вазоактивные ЛС (пентоксифиллин, винпоцетин)	58,0	4,0*
Антикоагулянты (гепарин)	-	0,7
Антиагреганты+ вазоактивные ЛС	-	7,3
Нейропротекция	100,0	99,3
Нейропротекторы (MgSO ₄)	28,0	14,7*
Антиоксиданты (эмоксипин, актовегин)	10,0	6,0
Витамины (В1, В6, С, никотиновая к-та, аевит)	8,0	4,0
Нейропротекторы+ антиоксиданты	16,0	52,0*
Нейропротекторы+ витамины	26,0	5,3*
Антиоксиданты+ витамины	6,0	4,0
Нейропротекторы+ антиоксиданты+ витамины	6,0	13,3*
Репаративно-регенерационная терапия (n=128) (пирацетам, холина альфосцерат)	60,0	85,3*

Примечание. * - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей по стационару в 2004 г. и 2009-2010 гг.

Направления дифференцированной терапии ишемического инсульта представлены в таблице 3.

Наиболее предпочтительным методом лечения ишемического инсульта в течение первых часов после его развития является тромболитическая терапия [1, 6, 10], которая в данном стационаре не была проведена ни одному пациенту. Более того, в Саратовской области отсутствует специализированный центр по проведению тромболитической терапии подобным больным. Частота назначения антиагрегантов (класс I, уровень А) [1] с целью терапевтической реперфузии в исследованном стационаре в 2009-2010 гг. достоверно превышала показатели 2004 г. ($p < 0,05$). В настоящее время отсутствуют международные рекомендации по лечению острого ишемического инсульта при помощи нейропротективных препаратов (их неэффективность оценивается как класс I, уровень А) [1]. Данные о частоте назначения нейропротективных препаратов в 2009-2010 гг. сопоставимы с данными 2004 г. Антиоксиданты в комбинации с нейропротекторами в 2009-2010 гг. назначались чаще, чем в 2004 г. ($p < 0,05$). Для репаративно-регенерационной терапии используют ноотропы – препараты без доказанной эффективности для данной патологии [1]. В 2009-2010 гг. они также достоверно чаще назначались, чем в 2004 г. ($p < 0,05$). Таким образом, с появлением международных рекомендаций пациентам с ишемическими инсультами значительно чаще стали назначаться антиагреганты, ЛС с доказанной эффективностью. Остается высокой частота применения нейропротективной и репаративно-регенерационной терапии, что, вероятно, связано с отличием уровней доказательности ее применения в зарубежных и отечественных рекомендациях.

Частота применения основных групп ЛС для лечения сопутствующих заболеваний и синдромов представлена в таблице 4.

Частота назначения антигипертензивных препаратов в первые сутки стационарного лечения в 2009-2010 гг. статистически значимо превышала по-

Таблица 4. Частота (%) применения основных групп ЛС для лечения сопутствующей патологии

Группы ЛС	2004 г. (n=50)	2009-2010 гг. (n=150)
Антигипертензивные ЛС	36,0	89,3*
Психотропные ЛС	14,0	5,3
Кристаллоиды	82,0	90,7
Антибиотики	8,0	4,7
Антидиабетические ЛС	2,0	6,7
Другие ЛС	36,0	32,0

Примечание. * - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей по стационару в 2004 г. и 2009-2010 гг. Группа другие ЛС включала: сердечные гликозиды, анальгетики, гормоны, противорвотные и антигистаминные препараты.

казатели 2004 г. Однако, согласно международным рекомендациям рутинное снижение артериального давления в острейшем периоде инсульта не рекомендуется (Класс IV, GCP), также следует избегать резкого снижения артериального давления (Класс II, уровень C) [1].

В 2009-2010 гг. по сравнению с 2004 г. уменьшилась средняя длительность госпитализации и составила $15,3 \pm 3,8$ дней и $18,3 \pm 4,8$ дней, соответственно. Это, возможно, связано с более частым назначением в 2009-2010 гг. ЛС с доказанной эффективностью для лечения ишемического инсульта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в 2009-2010 гг. более чем половина пациентов была госпитализирована, и, соответственно, получила медицинскую помощь, в течение первых 24 часов с момента развития острого ишемического инсульта. Кроме того, возросло количество пациентов, доставленных в стационар в течение первых 4,5 часов. Несколько уменьшился временной промежуток с момента вызова СМП до доставки в стационар. Однако в течение первых 4,5 часов с момента развития заболевания госпитализируется только 1/3 больных. Тем не менее, часть пациентов первоначально не госпитализировалась и в 2009-2010 гг., и в 2004 г., а получала амбулаторное лечение. Это может способствовать ухудшению прогноза заболевания и формированию стойкой утраты трудоспособности в дальнейшем.

Для диагностики ишемического инсульта в исследованном стационаре использовались в основном клинические данные и ЭХО-ЭС. Пациенты обследовались недостаточно полно, редко проводились КТ и МРТ. Указанное не соответствует современным представлениям о диагностике данного заболевания.

Появление национальных и международных рекомендаций по лечению ишемического инсульта головного мозга позволило увеличить количество назначений лекарственных средств с доказанной эффективностью в 2009-2010 гг. (антиагреганты, антигипертензивные препараты, статины) в первые сутки лечения заболевания. Однако, несмотря на это увеличение, их уровень назначения остается недостаточным. В частности, ни одному пациенту, ни в 2004 г., ни в 2009-2010 гг. не была проведена тромболитическая терапия. Кроме этого, на высоком уровне остается потребление лекарственных средств с недоказанной эффективностью - нейропротекторов, ноотропов, антиоксидантов и витаминов, достигая 60-90%.

Полученные результаты являются первым звеном для создания областного регистра пациентов, перенесших острый ишемический инсульт, анализ и детальное изучение которого могут позволить существенно улучшить качество диагностики и лечения данной патологии, а следовательно, снизить инвалидизацию населения и финансовое бремя на общество.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular Diseases* 2008; 25(5): 457-507 // Update January 2009. View PDFs, Slideshows and Teaching Tools on <http://www.eso-stroke.org>.
2. Tu J.V., Jackevicius C.A., Lee D.S., Donovan L.R. National trends in cardiovascular care and outcomes. *Healthcare quarterly* 2010; 13:- 22-25.
3. Скворцова В.И. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. *Consilium Medicum* 2004; 8: 610-614.
4. Амелин А.В., Карпов О.И. Кавинтон в патогенетической фармакотерапии цереброваскулярных заболеваний. *Провизор* 2005; 24 // http://www.provisor.com.ua/archive/2005/N24/art_42.php.
5. Кузнецов А.Н. Лечение инсульта в Пироговском центре. Национальный медико-хирургический центр имени Н.И.Пирогова, Москва // <http://www.pirogov-center.ru/infoclinic/2/9/>.
6. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Выпуск X. / М.: «Эхо» - 2009: 270-281.
7. Recommendations for Imaging of Acute Ischemic Stroke. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Stroke* 2009; 40: 3646-3678.
8. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, Goldstein LB. Stroke Council of the American Heart Association; American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2005; 36(4): 916-23.
9. European Stroke Initiative (EUSI) Recommendations for Stroke Management - Update 2003. *Cerebrovascular Diseases* 2003; 16: 311-337.
10. Michaels A.D., Spinler S.A., Leeper A. et al. Medication errors in acute cardiovascular and stroke patients. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: 1664-1682.