

# СТРАНИЦЫ НАЦИОНАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

## СПОСОБ ОЦЕНКИ СООТВЕТСТВИЯ СОВРЕМЕННЫМ КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ, НАПРАВЛЕННОЙ НА СНИЖЕНИЕ РИСКА ПОВТОРНОГО ИНСУЛЬТА (ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА ЛИС-2)

А.Ю. Суворов<sup>1\*</sup>, С.Ю. Марцевич<sup>1</sup>, Н.П. Кутишенко<sup>1</sup>, А.Д. Деев<sup>1</sup>, М.Л. Гинзбург<sup>1,2</sup>, от имени рабочей группы исследования «ЛИС-2»

<sup>1</sup> Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины  
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

<sup>2</sup> Люберецкая районная больница №2. 140006, Люберцы, Октябрьский проспект, 338

Рабочая группа: А.В. Акимова, Е.В. Даниэльс, Н.А. Дмитриева, Л.Ю. Дроздова, Н.Ю. Журавская,  
О.В. Лерман, Ю.В. Лукина, М.М. Лукьянов, В.П. Смирнов, А.В. Фокина

**Цель.** Разработка способа оценки качества медикаментозной профилактики повторного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и его апробация с использованием результатов регистра ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт).

**Материал и методы.** С помощью действующих клинических рекомендаций были разработаны шкалы оценки качества терапии по профилактике повторного инсульта, а также индекс профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения (иППНМК) для проведения такой оценки. Анализ терапии проводился в группе пациентов регистра ЛИС-2, перенесших инсульт (n=219). Оценка качества терапии проводилась с помощью иППНМК, изучено влияние результатов индекса на смертность в стационаре.

**Результаты.** На основании результатов оценки с помощью иППНМК были созданы 2 группы пациентов [с иППНМК=0 (n=137) и с иППНМК>0 (n=82)]. Значимых различий между группами продемонстрировано не было. В то же время в группе пациентов с иППНМК=0 отмечался более высокий уровень смертности в стационаре (p=0,014;  $\chi^2$  Пирсона), относительный риск смерти в стационаре (с учетом поправок на пол и возраст) составил 2,04 [1,07-3,91] (p=0,031). Для обеих групп был проведен анализ выживания за время нахождения в стационаре по методу Каплана-Мейера, смертность в стационаре была значимо выше в группе пациентов с иППНМК=0, что было подтверждено на основании критерия Лог-ранк (p=0,032).

**Заключение.** Результаты оценки качества терапии в соответствии с разработанным способом имеют достоверную связь с исходами за время нахождения в стационаре. Разработанный способ, опирающийся на современные клинические рекомендации, может послужить примером внедрения данных доказательной медицины в реальную практику.

**Ключевые слова:** клинические рекомендации, качество терапии, регистр, мозговой инсульт, вторичная профилактика, медикаментозная терапия.

**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(1):45-52**

### The way of assessing the adherence to modern drug therapy clinical guidelines aimed at reducing the risk of recurrent stroke (according to the LIS-2 register)

A.Yu. Suvorov<sup>1\*</sup>, S.Yu. Martsevich<sup>1</sup>, N.P. Kutishenko<sup>1</sup>, A.D. Deev<sup>1</sup>, M.L. Ginzburg<sup>1,2</sup>, on behalf of the "LIS-2" study Working Group

<sup>1</sup> State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigskiy per. 10, Moscow, 101990 Russia

<sup>2</sup> Lyubertsy Regional Hospital №2. Oktyabr'skiy prospect 338, Moscow Region, Lyubertsy, 140006 Russia

Working Group: A.V. Akimova, E.V. Daniels, N.A. Dmitrieva, L.Yu. Drozdova, N.Yu. Zhuravskaya, O.V. Lerman, Yu.V. Lukina, M.M. Loukianov, V.P. Smirnov, A.V. Fokina

**Aim.** To develop a method for the assessment of quality of medical prevention of recurrent stroke and its' testing using the results of the LIS-2 register (Lyubertsy study of mortality in patients after stroke).

**Material and methods.** The scale evaluation of the quality of therapy for the prevention of recurrent stroke developed in accordance with the modern clinical practice guidelines, as well as the recurrent stroke prevention index (RSPI) for this assessment were elaborated. The analysis of the therapy was performed in patients after stroke in LIS-2 registers (n=219). The assessment of the quality of treatment was performed using RSPI, the influence of the index results on the in-hospital mortality was studied.

**Results.** Two groups of patients [with RSPI=0 (n=137) and RSPI>0 (n=82)] were formed on the basis of the results evaluation via RSPI. Significant differences between groups were not found. At the same time higher in-hospital mortality (p=0.014;  $\chi^2$  Pearson) was detected in patients with RSPI=0; relative risk of in-hospital death (after adjustment for sex and age) was 2.04 [1.07-3.91] (p=0.031). Analysis of the length of survival and duration of hospital stay was performed in both groups using the Kaplan-Meier method. In-hospital mortality was significantly higher in patients with RSPI=0, which was confirmed by the log-rank test (p=0.032).

**Conclusion.** The results of the quality of medical care assessment in accordance with the developed method are significantly related to the outcomes during the stay in a hospital. The developed method, based on current clinical recommendations, can serve as an example of the implementation of evidence-based medicine in actual practice.

**Key words:** clinical practice guidelines, quality of care, register, stroke, secondary prevention, pharmacotherapy.

**Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(1):45-52**

#### Сведения об авторах:

**Суворов Александр Юрьевич** – н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

**Марцевич Сергей Юрьевич** – д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

**Кутишенко Наталья Петровна** – д.м.н., зав. лабораторией фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

**Деев Александр Дмитриевич** – к.ф.-м.н., зав. лабораторией биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦПМ

**Гинзбург Моисей Львович** – к.м.н., зав. кардиологическим отделением Люберецкой районной больницы №2;

с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦПМ

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): asuvorov@gnicpm.ru

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) занимает одно из ведущих мест в структуре смертности в большинстве развитых стран мира [1]. Пациенты, перенесшие ОНМК, имеют высокий риск развития повторного ОНМК, а также неблагоприятный ближайший и отдаленный прогноз [2]. Подходы к профилактике повторного ОНМК и коррекции факторов риска ССЗ имеют много общего, известно, что ОНМК и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеют сходные факторы риска [3].

Согласно данным доказательной медицины риск повторного инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) возможно снизить, в первую очередь, благодаря использованию препаратов, широко используемых в кардиологии, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА), антиагреганты, антикоагулянты, диуретики и статины [4-8]. Эти положения опираются на результаты крупных международных клинических исследований: PATS [9], PROGRESS [10], MOSES [11], SPARCL [12], Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study [13], European Stroke Prevention Study (ESPS) и ESPS 2 [14]. Все эти исследования ставили целью снижение риска повторного инсульта, их результаты легли в основу современных клинических рекомендаций [4-8].

Приверженность врачей к соблюдению клинических рекомендаций на практике по ряду причин далека от желаемой [15]. В связи с этим возникает необходимость оценки реально проводимой терапии с позиций соответствия клиническим рекомендациям для повышения качества профилактики повторного ОНМК. В Российской Федерации (РФ) было организовано большое количество исследований-регистров ОНМК, однако оценка терапии и анализ влияния терапии на исходы и частоту повторного ОНМК в этих исследованиях фактически не проводились [16-21]. В то же время за рубежом существует ряд крупных регистров [22], где основной целью является изучение качества первичной и вторичной профилактики ОНМК с позиций приверженности к выполнению клинических рекомендаций [23].

Целью данной работы являлась разработка способа оценки качества медикаментозной профилактики повторного ОНМК и его апробация с использованием результатов регистра ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт) [24].

## Материал и методы

**Краткая характеристика регистра ЛИС-2.** Регистр ЛИС-2 является локальным регистром ОНМК Люберецкой районной больницы № 2 (ЛРБ №2). Дизайн и основные результаты регистра ЛИС-2 были подробно представлены ранее [24, 25]. В регистр включались пациенты, госпитализированные в неврологическое отделение Люберецкой районной больницы №2 с под-

твержденным в стационаре диагнозом ОНМК по ишемическому или геморрагическому типу, или с ТИА, за период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2011 г. Нарушение мозгового кровообращения, по поводу которого пациент был включен в регистр, получило статус *референсного*. Данные из истории болезни пациентов с клиническим диагнозом «ОНМК» или «ТИА» фиксировались в специально разработанную карту пациента, а затем переносились в электронную базу данных.

**Оценка лечения пациентов, перенесших ОНМК ранее.** Среди всех 960 пациентов, включенных в регистр ЛИС-2, была выделена группа из 219 пациентов, для которых референсный инсульт являлся повторным. Для этих пациентов проведена оценка влияния терапии, которую они получали после перенесенного ранее инсульта (т.н. «входная» терапия), на госпитальную смертность при референсном ОНМК. С учетом информации о терапии до госпитализации было оценено влияние приема каждого класса препаратов на смертность в стационаре.

Впоследствии была проведена оценка качества «входной» терапии с помощью разработанного способа оценки – *индекса профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения* (иППНМК). В зависимости от результатов иППНМК пациенты были ранжированы на 2 группы. Группы были сопоставлены на основании ряда клинико-anamnestических факторов. Для обеих групп изучено влияние результатов оценки на уровень смертности в стационаре.

**Статистическая обработка данных.** Статистическая обработка проводилась с использованием статистического пакета SAS v.9.2. Для количественных признаков, распределение которых было отличным от нормального, были рассчитаны медианы (Me) и проведено процентильное ранжирование (25 и 75 процентиля). Различия по количественным признакам были оценены с помощью U-критерия Манна-Уитни, по качественным – с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона или, при необходимости, с помощью точного теста Фишера. Для сравнения групп на основании количественных признаков выполнялось ранжирование с учетом величины признака. Оценка влияния признаков на смертность в стационаре проводилась на основании величины относительного риска (с поправками на пол и возраст пациентов). Анализ выживания пациентов в стационаре проводился с помощью построения кривых Каплана-Мейера, достоверность различий в выживании оценивалась с помощью Лог-ранк критерия.

**Разработка методики оценки медикаментозной терапии.** Для проведения оценки качества лечения была создана специальная шкала на основании данных доказательной медицины, которые нашли отражение в существующих клинических рекомендациях Европейского общества инсульта, а также Американской ассо-

циацией сердца и Американского колледжа кардиологии [4-8]. Использование только зарубежных источников связано с тем, что на сегодня отсутствуют российские клинические рекомендации по первичной и вторичной профилактике ОНМК.

Поскольку мероприятия по профилактике повторного инсульта различаются в зависимости от типа ОНМК, клинические рекомендации разрабатывались отдельно для ОНМК по ишемическому типу и ТИА (в связи с единым патогенезом и подходом к терапии) [5, 8], и ОНМК по геморрагическому типу [4, 6, 7]. Такая ситуация позволила создать 2 различные шкалы оценки в зависимости от типа перенесенного инсульта.

Шкалы построены на основании выполнения фармакотерапевтических и диагностических мероприятий по профилактике повторного ОНМК с классом рекомендаций I и IIa с любым уровнем доказанности. Рекомендации классов IIb и III не учитывались. За выполнение показателей шкалы у пациента при наличии показаний начислялся 1 балл. При наличии в клинических рекомендациях сведений о доказанном положительном эффекте от использования конкретных препаратов (например, периндоприл из класса иАПФ для пациентов с артериальной гипертензией при ишемическом ОНМК [5, 6, 8]) дополнительно начислялось еще 0,5 балла (табл. 1, 2).

В табл. 1 и 2 приведен набор мероприятий, начисляемые за них баллы, а также группы пациентов, у которых данные мероприятия должны быть выполнены:

**Формула расчета оценки качества терапии.** Для каждого пациента было рассчитано гипотетическое число баллов, которое должно получиться при выполнении необходимых для него показателей шкалы. После этого рассчитывалось количество баллов за реально проводимые мероприятия шкалы. Отношение реально полученных баллов к гипотетически необходимым получило название иППНМК. Индекс рассчитывается в процентах.

Формула индекса для одного пациента в общем виде приведена ниже:

$$\text{иППНМК}_{\text{терапии одного пациента}} = \frac{\text{Баллы реальные}}{\text{Баллы гипотетические}} \times 100\%.$$

Если нужно проанализировать выполнение мероприятий во всей группе, необходимо в числитель дроби вставить сумму всех реально начисленных баллов в группе, а в знаменатель – сумму всех гипотетических баллов:

$$\text{иППНМК}_{\text{группы}} = \frac{\sum \text{реальных баллов группы}}{\sum \text{гипотетических баллов группы}} \times 100\%.$$

**Таблица 1. Шкала оценки качества профилактики повторного ОНМК для пациентов, перенесших ишемическое ОНМК/ТИА (на основании клинических рекомендаций по профилактике повторного ишемического ОНМК/ТИА [5,8])**

| Мероприятие   | Начисляемый балл                          | Группа пациентов, которым необходимо выполнять мероприятие   |
|---|---|--|
| Постоянная антигипертензивная терапия   | 1 балл                                    | У всех пациентов, при отсутствии непереносимости   |
| • Антигипертензивная терапия: использование иАПФ/АРА или диуретика или их комбинации  | дополнительно 0,5 балла                   | У всех пациентов, при отсутствии непереносимости   |
| • Антигипертензивная терапия: использование рациональной комбинации периндоприла и индапамида   | дополнительно 0,5 балла                   | У всех пациентов, при отсутствии непереносимости   |
| Использование антиагрегантов у пациентов с некардиоэмболическим ОНМК: АСК 50-325 мг или клопидогрел 75 мг (допускается их комбинация при необходимости двойной антиагрегантной терапии при сопутствующем инфаркте миокарда) или сочетание АСК (25 мг) и дипиридамола 200 мг 2 раза в день | 1 балл                                    | У пациентов с некардиоэмболическим инсультом, у пациентов в отсутствии ФП/ТП   |
| Проведение гиполипидемической терапии   | 1 балл                                    | У пациентов с гиперхолестеринемией в анамнезе, у пациентов с уровнем общего холестерина свыше 5,0 ммоль/л в биохимическом анализе крови при госпитализации, при отсутствии непереносимости |
| • Гиполипидемическая терапия: использование аторвастатина или симвастатина  | дополнительно 0,5 балла                   | У пациентов с гиперхолестеринемией в анамнезе, у пациентов с уровнем общего холестерина свыше 5,0 ммоль/л в биохимическом анализе крови при госпитализации, при отсутствии непереносимости |
| Использование варфарина и достижение МНО 2,0-3,0 в стационаре или ОАК, не требующие контроля МНО  | 1,5 балла за данное сочетание мероприятий | У пациентов с ФП/ТП при отсутствии противопоказаний или непереносимости  |
| УЗДГ МАГ  | 1 балл                                    |  |

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина; ФП/ТП – нарушения ритма сердца по типу фибрилляции или трепетания предсердий; АСК – ацетилсалициловая кислота; ОАК – оральные антикоагулянты; МНО – международное нормализованное отношение; УЗДГ МАГ – ультразвуковая доплерография магистральных артерий головы и шеи

Таблица 2. Шкала оценки медикаментозной профилактики повторного ОНМК для пациентов, перенесших геморрагический ОНМК (на основании клинических рекомендаций по профилактике повторного геморрагического ОНМК [4,6,7])

| Мероприятие   | Начисляемый балл        | Группа пациентов, которым необходимо выполнять мероприятие   |
|---|-------------------------|--|
| Постоянная антигипертензивная терапия   | 1 балл                  | У всех пациентов, при отсутствии непереносимости   |
| • Антигипертензивная терапия: использование рациональной иАПФ/АРА или диуретика или их комбинации   | дополнительно 0,5 балла | У всех пациентов, при отсутствии непереносимости   |
| • Антигипертензивная терапия: использование рациональной комбинации периндоприла и индапамида   | дополнительно 0,5 балла | У всех пациентов, при отсутствии непереносимости   |
| Использование антиагрегантов у пациентов с ФП/ТП: АСК 50-325 мг или клопидогрел 75 мг (допускается их комбинация при необходимости двойной антиагрегантной терапии при сопутствующем инфаркте миокарда) | 1 балл                  | У пациентов с ФП/ТП при отсутствии противопоказаний или непереносимости  |
| Проведение гиполипидемической терапии   | 1 балл                  | У пациентов с гиперхолестеринемией в анамнезе, у пациентов с уровнем общего холестерина свыше 5,0 ммоль/л в биохимическом анализе крови при госпитализации, при отсутствии непереносимости |
| • Гиполипидемическая терапия: использование аторвастатина или симвастатина  | дополнительно 0,5 балла | У пациентов с гиперхолестеринемией в анамнезе, у пациентов с уровнем общего холестерина свыше 5,0 ммоль/л в биохимическом анализе крови при госпитализации, при отсутствии непереносимости |

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов к ангиотензину; ФП/ТП – нарушения ритма сердца по типу фибрилляции или трепетания предсердий; АСК – ацетилсалициловая кислота

Таблица 3. Характеристика терапии, назначенной до госпитализации пациентам, ранее перенесшим ОНМК/ТИА, и влияние этой терапии на смертность в стационаре

| Препарат              | Терапия у выживших (n=167) | Терапия у умерших (n=52) | Значимость различий <sup>1</sup> | Относительный риск <sup>2</sup> (ОР) | ДИ          | Значимость ОР |
|-----------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-------------|---------------|
| иАПФ                  | 57 (34,1%)                 | 11 (21,2%)               | p=0,08                           | 0,57                                 | 0,29 – 1,11 | p=0,1         |
| АРА                   | 6 (3,6%)                   | 0                        | -                                | -                                    | -           | -             |
| БКК                   | 12 (7,2%)                  | 1 (1,9%)                 | p=0,31                           | 0,34                                 | 0,05 – 2,47 | p=0,29        |
| ББ                    | 88 (52,7%)                 | 10 (19,2%)               | p=0,004                          | 0,34                                 | 0,08 – 1,38 | p=0,13        |
| Диуретики             | 15 (9,0%)                  | 2 (3,8%)                 | p=0,373                          | 0,49                                 | 0,12 – 2,01 | p=0,32        |
| Статины               | 0                          | 0                        | -                                | -                                    | -           | -             |
| Варфарин <sup>3</sup> | 1 (2,4%)                   | 2 (10,5%)                | p=0,226                          | 2,28                                 | 0,55 – 9,43 | p=0,26        |
| Антиагреганты         | 13 (7,8%)                  | 1 (1,9%)                 | p=0,196                          | 0,29                                 | 0,04 – 2,1  | p=0,22        |

<sup>1</sup>использован критерий  $\chi^2$  Пирсона, <sup>2</sup>расчет ОР производился с поправкой на возраст и пол, <sup>3</sup>среди пациентов с фибрилляцией предсердий, n=61  
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ББ – бета-блокаторы; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал

При наличии противопоказаний к тому или иному мероприятию баллы не начислялись ни в реальные, ни в гипотетические, что позволяло избежать ложного занижения или завышения оценки. иППНМК был рассчитан для каждого конкретного пациента.

## Результаты

**Характеристика пациентов.** Основные результаты исследования ЛИС-2 были приведены ранее [24]. До референсного инсульта ОНМК или ТИА перенесли 219 пациентов: 20 пациентов – ТИА, 4 пациента – и ТИА, и ОНМК по ишемическому типу, 192 пациента – ОНМК по ишемическому типу, 3 пациента – ОНМК по геморрагическому типу.

Среди этой группы пациентов мужчин было 37,4% (n=82), женщин – 62,6% (n=137). Медиана возраста составила 71,0 год (64;78). Референсное ОНМК по ишемическому типу диагностировано у 90,9% (n=199), по геморрагическому типу – у 3,2% (n=7), ТИА – у 5,9% (n=13) пациентов.

Была оценена распространенность ССЗ и традиционных факторов риска в группе. Артериальная гипертензия ранее выявлена у 90,4% (n=198) пациентов. Гиперхолестеринемия в анамнезе, а также повышение уровня общего холестерина >5,0 ммоль/л на момент госпитализации фиксировалось у 10,0% (n=22) пациентов. Сахарным диабетом 2 типа страдали 22,8% (n=50) пациентов. У 27,9% (n=61) пациентов в анам-

Таблица 4. Сопоставимость групп пациентов с иППНМК=0 и с иППНМК&gt;0

| Фактор риска/ССЗ                        | Группа пациентов с иППНМК>0, (n=82)                 | Группа пациентов с иППНМК=0, (n=137)        | Значимость различий <sup>1</sup> |
|---|---|---|----------------------------------|
| Возраст                                 | Медиана 71,0 (64;77)                                | Медиана 72,0 (64;78)                        | p=0,420 <sup>2</sup>             |
| Пол                                     | Мужчины: 28 (34,1%),<br>женщины: 54 (65,9%)         | Мужчины: 54 (39,4%),<br>женщины: 83 (60,6%) | p=0,445                          |
| Курение                                 | 9 (11,0%)   | 15 (10,9%)                                  | p=0,995                          |
| Злоупотребление алкоголем               | 5 (6,1%)  | 7 (5,1%)                                    | p=0,76                           |
| АГ                                      | В данной группе у всех пациентов была АГ: 82 (100%) | 116 (84,7%)                                 | -                                |
| <b>Гиперхолестеринемия<sup>3</sup></b>  | 14 (17,1%)  | 8 (5,8%)                                    | p=0,007                          |
| Сахарный диабет 2 типа                  | 21 (25,6%)  | 29 (21,2%)                                  | p=0,448                          |
| ФП/ТП                                   | 21 (25,6%)  | 40 (29,2%)                                  | p=0,567                          |
| Признаки недостаточности кровообращения | 19 (23,2%)  | 46 (33,6%)                                  | p=0,103                          |
| Наличие ИБС                             | 14 (17,1%)  | 25 (18,2%)                                  | p=0,826                          |
| Перенесенный ОИМ                        | 13 (15,9%)  | 21 (15,3%)                                  | p=0,917                          |
| Перенесенное геморрагическое ОНМК       | 2 (3,9%)  | 1 (1,1%)                                    | p=0,266 <sup>4</sup>             |
| Перенесенная ТИА                        | 9 (17,0%)   | 15 (19,7%)                                  | p=0,692                          |
| <b>Летальность в стационаре</b>         | 12 (14,6%)  | 40 (29,2%)                                  | p=0,014                          |

<sup>1</sup>использован критерий  $\chi^2$  Пирсона, <sup>2</sup>использован U-критерий Манна-Уитни, <sup>3</sup>в анамнезе, а также уровень общего холестерина свыше 5,0 ммоль/л при госпитализации, <sup>4</sup>использован точный критерий Фишера

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; иППНМК – индекс профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения; АГ – артериальная гипертензия; ФП/ТП – нарушения ритма сердца по типу фибрилляции или трепетания предсердий; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА – транзиторная ишемическая атака

незе имелись нарушения ритма сердца по типу фибрилляции или трепетания предсердий. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) была ранее диагностирована у 17,8% (n=39) пациентов. Признаки недостаточности кровообращения при госпитализации выявлены у 29,7% (n=65) пациентов. Медиана пребывания в стационаре составила 17 дней (10;20). Смертность в стационаре в данной группе составила 23,7% (n=52).

**Общая характеристика терапии, назначенной до госпитализации у данной группы пациентов и ее влияние на смертность в стационаре.** Общая характеристика сердечно-сосудистой терапии, получаемой пациентами до развития инсульта приведена ниже в таблице 3. Сравнение групп выживших и умерших не показало достоверного влияния терапии на смертность в стационаре.

**Оценки качества «входной» терапии с помощью иППНМК и ее влияние на смертность в стационаре.** Для пациентов всей группы был рассчитан иППНМК терапии, получаемой до госпитализации, с учетом перенесенного ранее типа ОНМК (ишемический инсульт и ТИА или геморрагический инсульт), а также наличия определенных ССЗ и факторов их риска.

Из шкалы оценки (см. Материалы и методы) был исключен пункт, связанный с проведением УЗДГ МАГ (баллы не начислялись ни за реальные, ни за гипотетические мероприятия, что позволило избежать занижения оценки), т.к. выяснить факт проведения исследования у пациентов при госпитализации не представлялось возможным. В связи с особенностями шкалы оценки,

иППНМК для ряда пациентов принимал дискретные значения. Оценка проводилась на основании рассмотренных выше формул, см. «Материал и методы».

Как оказалось, у большинства пациентов вообще не проводилась какая-либо медикаментозная профилактика повторного инсульта: для 62,6% (137) пациентов иППНМК равен 0. У 55 пациентов иППНМК составил 22,2%, еще для 23 пациента – 44,4%. У троих пациентов проводимая терапия получила оценку 50,0 и у 1 пациента 54,5%.

Результаты иППНМК для проведения дальнейшего анализа были ранжированы следующим образом: в первую группу включили пациентов, у которых не проводилось никаких мероприятий по разработанным шкалам (иППНМК=0; 137 пациентов), во вторую – со всеми остальными значениями иППНМК, то есть, пациенты у которых мероприятия шкалы проводились хотя бы частично (иППНМК>0; 82 пациентов).

Обе группы пациентов были сопоставлены по основным демографическим характеристикам, а также по наличию в группах ССЗ и факторов их риска. Результаты приведены в табл. 4.

На основании клинико-демографических и анамнестических показателей обе группы пациентов оказались сопоставимы. Различия между группами были продемонстрированы лишь в случае наличия гиперхолестеринемии. В то же время отмечался достоверно более высокий уровень смертности в стационаре (p=0,014) среди пациентов с иППНМК=0 по сравне-

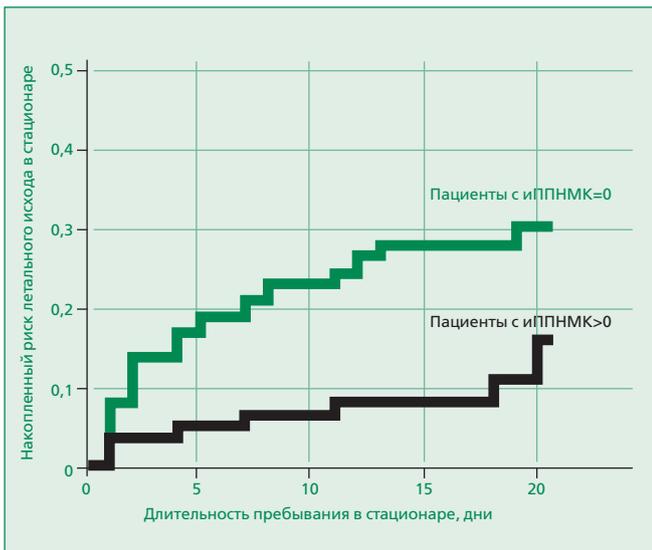


Рисунок 1. Кривые выживания за время нахождения в стационаре в зависимости от величины иППНМК за «входную» терапию

нию с пациентами, у которых выполнялись хотя бы отдельные мероприятия шкалы. Был рассчитан относительный риск смерти в стационаре (с учетом поправок на пол и возраст) для пациентов с иППНМК=0 по сравнению с группой иППНМК>0, и составил 2,04 [1,07-3,91],  $p=0,031$ .

Для обеих групп был проведен анализ выживания за время нахождения в стационаре по методу Каплана-Мейера (рис. 1). Оказалось, что смертность в стационаре была достоверно выше в группе пациентов с иППНМК=0, что было подтверждено на основании критерия Лог-ранк ( $p=0,032$ ).

## Обсуждение

Возможность профилактики повторного ОНМК и ТИА изучалась во многих исследованиях [9-14], в которых было показано, что риск повторного инсульта возможно уменьшить. Так, в исследовании PATS [9] было продемонстрировано, что, благодаря применению индапамида, снижение артериального давления приводило к снижению риска как фатального, так и нефатального повторного ОНМК. Аналогичные результаты при использовании индапамида и периндоприла наблюдались в исследовании PROGRESS [10]. В результатах исследования MOSES [11] отмечалось положительное влияние эпросартана на снижение риска повторного ОНМК, а также смертности от повторного инсульта.

Снижение риска развития как фатального, так и нефатального повторного ОНМК было отмечено при использовании аспирина и дипиридамола в исследованиях European Stroke Prevention Study (ESPS) и ESPS 2 [14]. Прием аторвастатина у пациентов после перенесенного ОНМК и ТИА в исследовании SPARCL [12] приводил к снижению частоты развития повторного ОНМК и смертности от повторного инсульта.

В то же время препараты из групп нейропротекторов и ноотропов, на которые возлагались большие надежды, не дали практически никаких результатов в отношении исходов инсульта как в остром периоде, так и при отдаленном наблюдении [26-37]. Такие препараты назначаются часто, в то время как использование препаратов с доказанной эффективностью происходит недостаточно [25].

Одной из задач исследования ЛИС-2 являлась попытка создания интегрального индекса, отражающего не только использование отдельных эффективных препаратов, но и дающего представление о полноте назначенной терапии в целом, ее соответствие современным клиническим рекомендациям. Создание такого способа оценки приверженности рекомендациям представляет крайне актуальную задачу.

В настоящей публикации описана подгруппа пациентов, уже перенесших ОНМК на момент референсного инсульта или ТИА. Среди всех пациентов, включенных в ЛИС-2, почти каждый четвертый пациент уже перенес ранее инсульт или ТИА [24]. Результаты анализа получаемой терапии продемонстрировали, что профилактика повторного инсульта была недостаточной. Антигипертензивную терапию получали половина пациентов, среди них только у трети в назначении отмечены препараты, упомянутые в клинических рекомендациях. Анти тромботические препараты (варфарин) и антиагреганты принимали очень небольшое количество пациентов, гиполипидемическую терапию не получал ни один пациент. В то же время распространенность ССЗ и факторов их риска в этой группе пациентов является довольно высокой. Возможно, недостаточная профилактика повторного инсульта вместе с высокой распространенностью факторов риска привели к более высокой смертности в данной группе (23,7%) по сравнению со всей группой включенных в ЛИС-2 (21,6%) [24].

Проведенная с помощью разработанной шкалы оценка качества терапии показала, что общий результат иППНМК крайне низкий – у более 60% пациентов он равен 0, а значит, никаких препаратов, регламентированных клиническими рекомендациями, эти пациенты не получали. Среди оставшихся 82 пациентов у более половины результат иППНМК составил 22,2%. В то же время анализ выживания показал, что даже выполнение отдельных рекомендованных мероприятий может значительно улучшить исходы в остром периоде ОНМК по сравнению с пациентами без какой-либо медикаментозной профилактики. В соответствии с методикой разработанного способа величина индекса могла принимать строго дискретные значения: в анализируемой группе больных результаты иППНМК составили 0%, 22,2%, 44,4%, 50,0% и 54,5%. Небольшое количество дискретных значений связаны с недостаточным количеством баллов при выполнении меро-

приятый шкал. Этот факт несколько ограничивает результат оценки в силу особенностей начисления баллов.

Неудивительно, что факт использования каждого отдельного класса препаратов в рамках регистра не показал достоверного влияния на госпитальную смертность (табл. 3). Это может объясняться тем, что регистр уступает рандомизированным клиническим исследованиям вследствие целого ряда причин (отсутствие рандомизации, наличие смещения и т.п.). Однако интегральная оценка по разработанной шкале, основанной на современных клинических рекомендациях, показала достоверное влияние на исходы в стационаре.

Предложенный способ в виде расчета ИППНМК может быть применим для оценки работы врача, отделения, всего подразделения с позиций приверженности лечению данным доказательной медицины и направлен на реализацию стратегий внедрения данных доказательной медицины в реальную практику. Общая оценка терапии и оценка отдельных проводимых мероприятий шкалы позволяет анализировать недостатки среди конкретно проводимых мероприятий для последующего их устранения.

Оценка приверженности клиническим рекомендациям и данным доказательной медицины представляет огромные перспективы для России. Однако такая оценка должна проводиться с учетом массового здравоохранения. Способ оценки должен осуществляться достаточно быстро, быть относительно простым, дешевым.

## Литература

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127(1):e6-e245.
- Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2003;16 Suppl 1:14-9.
- Frizzell JP. Acute stroke: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *AACN clinical issues* 2005;16(4):421-40; quiz 597-8.
- Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013;35(2):93-112.
- Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25(5):457-507.
- Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43(6):1711-37.
- Morgenstern LB, Hemphill JC, 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010;41(9):2108-29.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(7):2160-236.
- Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chinese medical journal*. 1995;108(9):710-7.
- Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358(9287):1033-41.
- Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36(6):1218-26.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *NEJM* 2006;355(6):549-59.
- Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Archives of internal medicine* 1994;154(13):1449-57.
- Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *Journal of the neurological sciences* 1996;143(1-2):1-13.

Предложенный шкальный способ оценки с использованием ИППНМК основан на анализе ключевых медикаментозных мероприятий и имеющихся клинических рекомендаций по профилактике повторного инсульта.

## Заключение

Результаты части исследования ЛИС-2, посвященной оценке медикаментозной профилактики повторного инсульта, продемонстрировали низкое соответствие проводимой терапии современным клиническим рекомендациям. Такая ситуация связана с недостаточным назначением препаратов, влияющих на прогноз и снижение смертности. Назначение многокомпонентной терапии являлось вполне обоснованным, учитывая высокую распространенность традиционных факторов риска ССЗ в регистре ЛИС-2.

Необходимость оценки качества реально проводимой на практике терапии на соответствие клиническим рекомендациям существует довольно давно и требует создания простых методик, которые возможно применять в условиях системы здравоохранения. Одним из вариантов такого метода является создание шкалы ряда мероприятий на основании ключевых пунктов клинических рекомендаций.

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

- Martsevich S.Yu., Voronina V.P., Drozdova L.Yu. Doctor's health and education: two components of success. *Ration Pharmacother Cardiol* 2010;6(1):73-6. Russian (Марцевич С.Ю., Воронина В.П., Дроздова Л.Ю. Здоровье и образование врача: две составляющие успеха. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2010;6(1):73-6).
- Spirin N.N., Korneeva N.N. Data from hospital stroke in Kostroma. *Fundamental'nye Issledovaniya* 2012;4:123-8. Russian (Спирин Н.Н., Корнеева Н.Н. Данные госпитального инсульта в Костроме. *Фундаментальные Исследования* 2012;4:123-8).
- Malakshina ZH, Manzhueva TK, Tsyrenov B.Ts. Morbidity and mortality from stroke in Ulan-Ude, according to the register in 2005-2007. *Byulleten' VSNiS SO RAMN* 2008; 3 (61): 99-100. Russian (Малакшинова З.Х., Манжуева Т.К., Цыренов Б.Ц. Заболеваемость и смертность от мозгового инсульта в г. Улан-Удэ по данным регистра за 2005-2007 гг. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН* 2008;3(61):99-100).
- Lebedev IA, Anischenko LI, Akinina SA, Ivanova NE, Sokolova AA Clinical and epidemiological features of stroke in the Khanty-Mansi Autonomous District (population register trial). *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii* 2011; 3 (35): 103-7. Russian (Лебедев И.А., Анищенко Л.И., Акинина С.А., Иванова Н.Е., Соколова А.А. Клинико-эпидемиологические особенности мозгового инсульта в Ханты-Мансийском автономном округе (по данным популяционного регистра). *Вестник Российской Военно-медицинской академии* 2011;3(35):103-7).
- Kotova E.Ju., Mashin V.V. Epidemiology and major risk factors for stroke in Ulyanovsk (according to the register of stroke). *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal* 2011; 2: 100-7. Russian (Котова Е.Ю., Машин В.В. Эпидемиология и основные факторы риска развития инсульта в г. Ульяновске (по данным регистра инсульта). *Ульяновский медико-биологический журнал* 2011;2:100-7).
- Starodubceva O.S., Begicheva S.V. Analysis of the incidence of stroke with the use of information technology. *Fundamental'nye issledovaniya* 2012; 8: 424-7. Russian (Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Фундаментальные исследования* 2012;8:424-7).
- Bidenk, MA, Shprakh BB, Martynenko EA Structure, outcomes and risk factors of stroke according to the hospital register in Irkutsk. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 4. Russian (Биденко, М.А., Шпрах, В.В., Мартыненко Е.А. Структура, исходы и факторы риска мозговых инсультов по данным госпитального регистра в г. Иркутске. *Сибирский медицинский журнал* 2008;4).

22. Suvorov A.Ju., Marcevic S.Ju., Kutishenko N.P. Assessment of quality of care in the registers of acute stroke. foreign experience and prospects of Russia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2014; 13 (4): 81-6. Russian (Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Оценка качества терапии в регистрах острого нарушения мозгового кровообращения. зарубежный опыт, перспективы России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2014;13(4):81-6).
23. Suvorov A.Ju., Marcevic S.Ju. Modern principles of assessing the quality of the treatment of cardiovascular diseases. *Ration Pharmacother Cardiol* 2014; 10 (4): 397-401. Russian (Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю. Современные принципы оценки качества проводимого лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(4):397-401).
24. Marcevic S.Ju., Kutishenko N.P., Suvorov A.Ju., Ginzburg M.L., Deev A.D., Bojcov S.A., et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included in the register of LIS-2 (Lyubertsy study mortality in patients after stroke). *Ration Pharmacother Cardiol* 2015; 11 (1):18-24. Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю., Гинзбург М.Л., Деев А.Д., Бойцов С.А., и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015;11(1):18-24).
25. Bojcov S.A., Marcevic S.Ju., Ginzburg M.L., et al. Lubertsy study mortality in patients after stroke or transient ischemic attack (PIM-2). Design and evaluation of drug therapy. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013; 9 (2): 114-22. Russian (Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2013;9(2):114-22).
26. Gusev E.I., Martynov M.Ju., Kolesnikova T.I., et al. Fezam in treatment of disorders of cerebral circulation. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im.S.S.Korsakova* 2008; 108 (2): 24-26. Russian (Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Колесникова Т.И., и др. Фезам в комплексном лечении нарушений мозгового кровообращения. *Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова* 2008; 108 (2): 24-26).
27. Chuprina S. E. Application of omaron in the rehabilitation of stroke patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im.S.S.Korsakova* 2010; 110 (6): 54-7. Russian (Чуприна С. Е. Применение омарона при реабилитации перенесших инсульт пациентов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2010; 110 (6): 54-7).
28. Parfenov V.A., Belavina G.R., Vakhnina N.V., et al. Application omarona in patients with post-stroke cognitive impairment. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im.S.S.Korsakova* 2009; 6: 47-51. Russian (Парфенов В.А., Белавина Г.Р., Вахнина Н.В., и др. Применение омарона у пациентов с постинсультными когнитивными расстройствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2009; 6: 47-51).
29. Odinak M.M., Skvorcova V.I., Voznjuk I.A., et al. Evaluating the effectiveness of cytoflavin in patients with acute ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im.S.S.Korsakova* 2010; 110 (12): 29-36. Russian (Одинак М.М., Скворцова В.И., Вознюк И.А., и др. Оценка эффективности цитофлавина у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2010; 110 (12): 29-36).
30. Rumjanceva S.A., Fedin A.I., Bolevich S.B. et al. Effect of early cor energy and free radical homeostasis on climate technical and morphological picture of cerebral infarction. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im.S.S.Korsakova* 2010; 110: 8: 16-21. Russian (Румянцева С.А., Федин А.И., Белевич С.Б. и др. Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клиническую и морфологическую картину инфаркта мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2010; 110: 8: 16-21).
31. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, et al. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 2012;43(3):630-6.
32. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm* 2005;112(3):415-28.
33. De Deyn PP, Reuck JD, Deberdt W, et al. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Members of the Piracetam in Acute Stroke Study (PASS) Group. *Stroke* 1997;28(12):2347-52.
34. Grottemeyer KH, Evers S, Fischer M, Husstedt IW. Piracetam versus acetylsalicylic acid in secondary stroke prophylaxis. A double-blind, randomized, parallel group, 2 year follow-up study. *Journal of the neurological sciences* 2000;181(1-2):65-72.
35. van Tuijth JH, van Raak EP, de Krom MC, et al. Early treatment after stroke for the prevention of late epileptic seizures: a report on the problems performing a randomised placebo-controlled double-blind trial aimed at anti-epileptogenesis. *Seizure* 2011;20(4):285-91.
36. Feigin VL, Doronin BM, Popova TF, et al. Vinpocetine treatment in acute ischaemic stroke: a pilot single-blind randomized clinical trial. *European journal of neurology* 2001;8(1):81-5.
37. Hsu CY, Norris JW, Hogan EL, et al. Pentoxifylline in acute nonhemorrhagic stroke. A randomized, placebo-controlled double-blind trial. *Stroke* 1988;19(6):716-22.

Поступила: 17.02.2015  
 Принята в печать: 20.02.2015