

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОТДАЛЕННЫЕ ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛИС-2

С.Ю. Марцевич^{1*}, Н.П. Кутишенко¹, А.В. Суворов¹, А.В. Загребельный¹, М.Л. Гинзбург², А.Д. Деев¹ от имени Рабочей группы исследования ЛИС-2

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Люберецкая районная больница №2. 140006, Люберцы, Октябрьский проспект, 338

Цель. Оценить отдаленный прогноз жизни больных, перенесших мозговой инсульт (МИ), и определить основные факторы, влияющие на него.

Материал и методы. В регистр ЛИС-2 были включены все больные (960 человек), перенесшие МИ или транзиторную ишемическую атаку за период с 01.01.2009 по 31.12.2011, поступившие в Люберецкую районную больницу №2. Первичной конечной точкой была общая смертность больных.

Результаты. Средний возраст больных был 72±9 лет, 2/3 составили женщины. 207 больных (21,7%) умерли в стационаре, 753 были выписаны из стационара. Медиана наблюдения составила 2,8 (2,1; 3,5) лет. За этот период умерли 31,5% больных, 59,9% были живы, судьбу 8,6% больных выяснить не удалось. Основной причиной смерти (36%) был повторный МИ, 22,4% больных умерли от сердечной недостаточности.

Относительный риск (ОР) смерти значимо увеличивался с возрастом больных (ОР=1,1). Вероятность смерти увеличивалась также при наличии сахарного диабета (ОР=1,4), злоупотреблении алкоголем (ОР=2,3), любых признаков нарушения сознания в острой стадии МИ (ОР=1,6), сердечной недостаточности (ОР=1,6), фибрилляции предсердий (ОР=1,4). Больные, получавшие антагонисты кальция перед госпитализацией, имели меньший риск смерти, чем те, которые не получали этих препаратов (ОР=0,4). Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при выписке из стационара значимо снижало риск смерти в отдаленном периоде (ОР=0,7).

Заключение. Высокие показатели отдаленной смертности, зарегистрированные в регистре ЛИС-2, в значительной степени объясняются низким качеством первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: мозговой инсульт, регистр, отдаленный прогноз жизни, оценка прогностических факторов.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):51-55

The main factors affecting the long-term outcomes in patients after acute cerebrovascular disorder: results of the LIS-2 study

S.Yu. Martsevich^{1*}, N.P. Kutishenko¹, A.V. Suvorov¹, A.V. Zagrebelynyy¹, M.L. Ginzburg², A.D. Deev¹ on behalf of the Working Group of the LIS-2 study

¹ State Research Centre for Preventive Medicine. Petroverigskiy per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Lyubertsy District Hospital №2. Oktyabr'skiy prospect 338, Moscow Region, Lyubertsy, 140006 Russia

Aim. To evaluate the long-term prognosis of life in patients after cerebral stroke (MI) and to identify the main factors influencing it.

Material and methods. All patients (n=960) who had MI or transient ischemic attack in the period from 01.01.2009 to 31.12.2011, admitted to Lyubertsy district hospital №2, were included into the register of LIS-2. The primary endpoint was total mortality of patients.

Results. The average age of patients was 72±9 years, 2/3 were women. 207 patients (21.7%) died in the hospital, 753 were discharged from the hospital. Median follow-up was 2.8 (2.1, 3.5) years. 31.5% of the patients died during this period. The main cause of death (36%) was re-MI, and 22.4% of patients died from the heart failure.

The relative risk (RR) of death was significantly increased with the age of patients (RR=1.1). The probability of death increased in the presence of diabetes mellitus (RR=1.4), alcohol abuse (RR=2.3), any signs of consciousness disorders in the acute phase of MI (RR=1.6), heart failure (RR=1.6), atrial fibrillation (RR=1.4). Patients who were treated with calcium channel blockers before admission to the hospital, had a lower risk of death than those who did not receive these drugs (RR=0.4). Prescription of ACE inhibitors at discharge from the hospital reduced significantly the risk of death in the long-term period (RR=0.7).

Conclusion. High rate of long-term mortality in the LIS-2 register can be largely explained by the poor quality of primary and secondary prevention of cardiovascular events.

Keywords: cerebral stroke, register, long-term prognosis of life, evaluation of prognostic factors.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):51-55

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

Мозговой инсульт (МИ), как известно, вносит значительный вклад в показатели заболеваемости и смертности населения практически во всех странах мира. Для нашей страны МИ имеет особую значимость, так как, к сожалению, регистрируются высокие показатели

смертности от этого заболевания [1, 2]. Наиболее изучен вопрос о течении МИ в острой стадии заболевания, ответ на него дают многочисленные регистры МИ, проводившиеся в нашей стране [3-8]. Значительно меньше информации имеется об отдаленном течении заболевания после перенесенного МИ и факторах, влияющих на его исходы.

В госпитальном регистре ЛИС-2 ставилась цель отследить судьбу больных, госпитализированных с диагнозом «острое нарушение мозгового кровообращения» за трехлетний период в неврологическое отделение Люберецкой районной больницы №2. Основные результаты этого исследования неоднократно публиковались [9-11]. В данной публикации впервые проводится оценка основных факторов, оказавших влияние на отдаленные исходы заболевания.

Сведения об авторах:

Марцевич Сергей Юрьевич – д.м.н., проф., руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., зав. лабораторией фармакоэпидемиологических исследований того же отдела

Суворов Александр Юрьевич – н.с. того же отдела

Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с. того же отдела

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

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии

хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

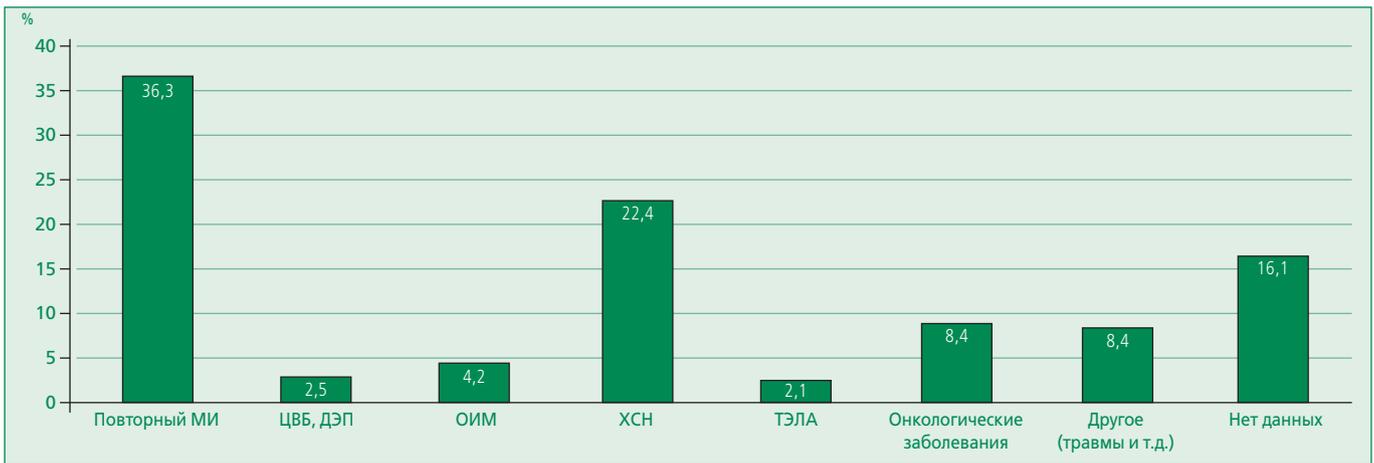


Рисунок 1. Структура причин смерти на постгоспитальном этапе (n=237)

МИ – мозговой инсульт; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ЦВБ – цереброваскулярная болезнь; ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия

По оси абсцисс - причины смерти. По оси ординат - частота смертей. Цифры обозначают % от общего числа смертей

Материал и методы

Протокол исследования ЛИС-2 был подробно описан ранее [9]. В него включались все больные, поступившие в неврологическое отделение Люберецкой районной больницы №2 за период с 1 января по 31 декабря 2011 г. с подтвержденным диагнозом МИ (по ишемическому или геморрагическому типу) или транзиторной ишемической атаки. Из 960 больных, включенных в регистр, в стационаре умерли 207 человек (21,6%), выжили 753 человека (78,4%). Именно эта часть больных была основным предметом изучения данной работы.

Медиана длительности отдаленного наблюдения больных, с которыми удалось установить повторный контакт, составила 2,8 (2,1; 3,5) года. Первичной конечной точкой была общая смертность больных. В течение этого срока умерли 237 больных (31,5%).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета SAS ver. 9.2. (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA). Все статистические тесты были двусторонними, значимым считался уровень $p < 0,05$. Данные, соответствующие нормальному распределению, описаны числом пациентов, средним значением, стандартным отклонением среднего; количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, описаны при помощи медианы и интерквартильного размаха. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами, в процентах. Для сравнения между группами использован t-критерий Стьюдента для независимых выборок в случае нормально распределенных данных и U-критерий Мана-Уитни для данных, не соответствующих нормальному распределению. Межгрупповые сравнения качественных переменных проведено с помощью критерия χ^2 -Пирсона или точного теста Фишера. Изучение влияния факторов на исходы с расче-

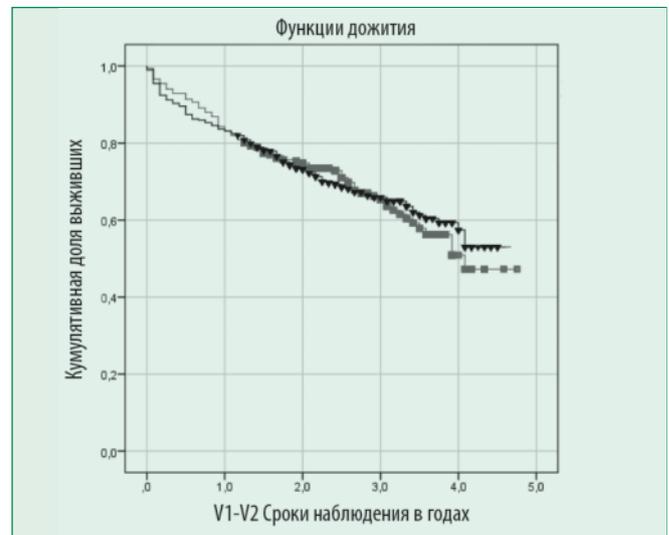


Рисунок 2. Кривая дожития Каплана-Мейера для 753 больных, выживших в острой стадии МИ и выписанных и стационара

Черным цветом обозначены женщины, серым цветом – мужчины

том относительного риска (ОР) проводилось с помощью регрессионного анализа Кокса с поправками на пол и возраст пациентов.

Результаты

На рис. 1 показаны основные причины смерти на постгоспитальном этапе болезни. Из него следует, что более трети больных умерли от повторного МИ. Следующей по частоте причиной смерти была сердечная недостаточность.

На рис. 2 представлены кривые выживаемости выписанных из стационара больных (отдельно для мужчин и для женщин). Очевидно, что показатели смертности для мужчин и женщин не различались. Хорошо видно также, что к 4-му году после референсного МИ в живых осталось не более половины больных.

Таблица 1. Влияние различных факторов на показатели отдаленной смертности 753 больных, выживших после мозгового инсульта

Параметр	ОР	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	Значимость ОР, р
Демографические факторы				
Пожилый возраст	1,1	1,04	1,07	0,001
Мужской пол	0,8	0,60	1,32	0,088
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний*				
АГ в анамнезе	0,9	0,56	1,60	0,834
Сахарный диабет 2-го типа	1,4	1,00	1,89	0,050
Злоупотребление алкоголем	2,3	1,41	3,68	0,001
Наличие сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений				
ИБС	1,2	0,85	1,66	0,302
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,4	0,98	1,96	0,279
МИ в анамнезе	1,2	0,90	1,65	0,198
Фибрилляция предсердий	1,4	1,02	1,84	0,039
ХСН	1,6	1,12	2,18	0,009
Факторы, отражающие состояние в острой стадии МИ				
Тип референсного МИ	1,1	0,16	8,32	0,893
Нарушение сознания	1,6	1,22	2,20	0,001
Высокий уровень креатинина крови	1,0	1,00	1,01	0,262
Догоспитальная терапия				
Ингибиторы АПФ	0,8	0,58	1,05	0,108
Бета-адреноблокаторы	0,7	0,47	1,13	0,157
Диуретики	0,9	0,53	1,51	0,669
Антагонисты кальция	0,4	0,20	0,76	0,005
Антиагреганты	0,6	0,33	1,18	0,149
Статины	0,5	0,08	3,91	0,547
Терапия, назначенная при выписке				
Ингибиторы АПФ/АРА	0,7	0,52	0,95	0,021
Бета-адреноблокаторы	0,6	0,23	1,37	0,209
Диуретики	1,1	0,81	1,43	0,596
Антагонисты кальция	1,5	0,47	4,59	0,514
Антиагреганты	0,6	0,33	1,18	0,149
Статины	0,9	0,13	6,76	0,955

* Не анализировали роль гиперхолестеринемии и курения, так как более чем в 50% историй болезни эти данные либо отсутствовали, либо были сомнения в их достоверности

ОР – относительный риск. ИБС – ишемическая болезнь сердца; МИ – мозговой инсульт; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент. АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина

Оценка основных факторов, влиявших на отдаленные исходы болезни, приводится в табл. 1. Из нее следует, что одним из основных прогностически неблагоприятных факторов по уровню статистической значимости был возраст больных: вероятность смерти на каждый прожитый год увеличивалась на 10%. Из традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний отрицательное влияние на смертность оказывали сахарный диабет (ОР=1,4) и злоупотребление алкоголем (ОР=2,3).

Из факторов, зарегистрированных в острой стадии МИ, отчетливое неблагоприятное влияние на отда-

ленную выживаемость оказал факт нарушения сознания (ОР=1,6).

Из имеющихся у больных сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений значимую отрицательную прогностическую роль продемонстрировали фибрилляция предсердий (ОР=1,4) и, особенно, хроническая сердечная недостаточность (ОР=1,6). Интересно, что прием ряда лекарственных препаратов ассоциировался с улучшением отдаленного прогноза жизни. Из лекарств, назначавшихся перед госпитализацией, отчетливое положительное влияние на отдаленную смертность после МИ оказали антагонисты кальция (ОР=0,4).

Из лекарств, рекомендованных при выписке из стационара, лишь ИАПФ/АРА значимо снижали риск смерти в отдаленном периоде ($OR=0,021$).

Обсуждение

Оценка отдаленной смертности больных, перенесших МИ, полностью подтвердила представление о крайне неблагоприятном отдаленном прогнозе жизни. Абсолютные показатели отдаленной смертности по данным нашего исследования оказались сопоставимыми с таковыми, полученными в ряде других регистров МИ [12, 13].

В ряде исследований при анализе отдаленной выживаемости больных после МИ авторы концентрировали свое внимание на изучении зависимости исхода болезни от вида МИ и обширности поражения головного мозга в острой стадии болезни [12, 14, 15]. Используемые в них методы верификации МИ, в первую очередь компьютерная томография, позволяли это сделать. В исследовании ЛИС-2 такой возможности не было, так как в период включения больных современные методы диагностики МИ и особенностей его течения в острой стадии еще не были общедоступны в стационаре, где проводилось исследование. Диагноз МИ ставился в основном по клиническим данным. Поэтому мы сконцентрировали свое внимание на анализе прогностического влияния сердечно-сосудистых факторов риска, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, а также получаемой больными терапии на догоспитальном этапе, и на терапии, назначенной при выписке из стационара.

Анализ традиционных факторов риска МИ, в первую очередь сердечно-сосудистых, в нашем исследовании был достаточно затруднен, в частности, из-за плохого сбора анамнеза при поступлении больных в стационар. Так, например, данные об уровне холестерина в крови в период, предшествовавший развитию МИ, оказались доступны менее чем в 50% историй болезни. Соответственно, мы не сочли возможным анализировать в целом прогностическую роль гиперхолестеринемии у всей обследованной когорты больных. По этой же причине мы не стали оценивать прогностическую значимость курения.

Не оказал никакого влияния на отдаленную выживаемость больных такой признанный фактор риска МИ, как артериальная гипертония. Этот факт может иметь несколько объяснений, но наиболее вероятное – что артериальная гипертония диагностировалась у подавляющего числа больных (более чем у 90% [10]) и фактически отсутствовала подгруппа больных без артериальной гипертонии, с которой можно было бы провести реальное сравнение отдаленной выживаемости.

Отчетливое неблагоприятное влияние на отдаленные исходы после перенесенного МИ оказали такие два фактора, как сахарный диабет и злоупотребление ал-

коголем, зарегистрированные при сборе анамнеза. Этот факт, безусловно, обладает важной практической значимостью.

Из сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний отрицательную прогностическую роль на отдаленную выживаемость сыграли хроническая сердечная недостаточность и фибрилляция предсердий, что выглядит вполне логичным и подтверждается рядом других исследований [13]. Ранее перенесенный (перед референсным) МИ не оказал существенного влияния на отдаленную выживаемость больных. По-видимому, это объясняется тем, что он сыграл свою отрицательную роль в острой стадии референсного МИ [11]; для больных, переживших острую стадию, основным прогностически неблагоприятным фактором явился уже референсный МИ.

Из факторов, отражающих клиническое течение МИ в острой стадии, отчетливое неблагоприятное прогностическое влияние в отдаленные сроки наблюдения оказал факт нарушения сознания, по-видимому, косвенно связанный с тяжестью МИ. Больные, у которых регистрировалось нарушение сознания в остром периоде МИ, умирали более чем в 1,5 раза чаще, чем те, у которых нарушения сознания не было.

В настоящей работе проводился анализ влияния на отдаленный прогноз жизни больных факта приема лекарственных препаратов до развития референсного МИ (догоспитальная терапия) и препаратов, назначенных при выписке из стационара. Ранее нами отмечалось, что в целом качество этой терапии было очень далеким от современных клинических рекомендаций [16]. Тем не менее, некоторая часть больных принимала лекарственные препараты, имеющие доказанное влияние на исходы болезни, как при первичной, так и при вторичной профилактике МИ.

Анализ показал, что антагонисты кальция, принимаемые до развития референсного МИ, значимо улучшали отдаленный прогноз жизни больных. Интересно, что это в целом соответствует данным, полученным в рандомизированных клинических исследованиях, доказавших основную роль этой группы препаратов как средства первичной профилактики МИ [17, 18]. Не менее интересно, что из препаратов, рекомендованных после перенесенного МИ у выживших больных, только ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента продемонстрировали отчетливое положительное влияние на отдаленные исходы заболевания. Это также в определенной степени совпадает с данными рандомизированных клинических исследований [19]. Безусловно, анализ эффективности препаратов в рамках регистра (т.е. в рамках обычной клинической практики) имеет ряд существенных ограничений и требует специальных методических подходов (такой анализ планируется провести в дальнейшем), тем не менее, по-

лученное при анализе отчетливое положительное прогностическое влияние двух названных групп препаратов вряд ли является случайным.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали очень высокую смертность больных, выживших после перенесенного МИ. Наиболее значимыми факторами, определявшими неблагоприятный исход, были пожилой возраст, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, те или иные нарушения сознания в остром периоде МИ, наличие фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Ряд лекарственных препаратов, принимавшихся перед развитием МИ, а также рекомендованных при выписке после МИ, оказали положительное влияние на смертность. Большинство названных выше факторов в той или иной степени поддаются коррекции в рамках как первичной, так и вторичной профилактики. Это, в свою оче-

редь, позволяет надеяться на возможность улучшения отдаленной выживаемости больных после МИ при условии совершенствования системы профилактических мероприятий. Особую роль в этом процессе играет своевременное применение лекарственных препаратов с доказанным действием на отдаленный прогноз жизни больных.

Рабочая группа исследования ЛИС-2: А.В. Акимова, М.Л. Гинзбург, Е.В. Даниэльс, Н.А. Дмитриева, Л.Ю. Дроздова, Н.Ю. Журавская, Н.П. Кутишенко, О.В. Лерман, Ю.В. Лукина, М.М. Лукьянов, С.Ю. Марцевич, А.Ю. Суворов, В.П. Смирнов, А.В. Фокина.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов применительно к теме данной статьи.

Литература

1. Thrift AG, Cadilhac DA, Thayabaranathan T, et al. Global stroke statistics. *Int J Stroke* 2014;9(1):6-18
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129(3):e28-292.
3. Spirin NN, Korneeva NN. These hospital stroke in Kostroma. *Fundamental'nye Issledovaniya* 2012; 4: 123-8. In Russian (Спирин Н.Н., Корнеева Н.Н. Данные госпитального инсульта в Костроме. Фундаментальные Исследования 2012;4:123-8).
4. Malakshinova ZH, Manzhueva TK, Tsyrenov B.Ts. Morbidity and mortality from stroke in Ulan-Ude on the register data for the years 2005-2007. *Byulleten' VSNTs SO RAMN* 2008; 3 (61): 99-100. In 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).
5. Lebedev IA, Anicshenko LI, Akinina SA, et al. Clinical and epidemiological features of stroke in the Khaty-Mansiysk Autonomous Okrug (according to the population register). *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii* 2011; 3 (35): 103-7. In Russian (Лебедев И.А., Анищенко Л.И., Акинина С.А., и др. Клинико-эпидемиологические особенности мозгового инсульта в Ханты-Мансийском автономном округе (по данным популяционного регистра). Вестник Российской Военно-медицинской академии 2011;3(35):103-7).
6. Kotova EY, Mashin VV. Epidemiology and major risk factors for stroke in Ulyanovsk (according to the register of stroke). *Ulyanovskiy Mediko-biologicheskii Zhurnal* 2011; 2: 100-7. In 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).
7. Starodubtseva OS, Begicheva SV Analysis of the incidence of stroke with the use of information technology. *Fundamental'nye Issledovaniya* 2012; 8: 424-7. In Russian (Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. Фундаментальные Исследования 2012;8:424-7).
8. Didenko MA, Shprakh BV., Martynenko EA The structure, outcomes and risk factors of cerebral stroke according to the hospital register in Irkutsk. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal* 2008; 4: 10-4. In 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: 10-4).
9. Boytsov S.A., Martsevich S.Y., Ginzburg M.L., et al. Lyubertsy study on mortality rate in patients after cerebral stroke or transient ischemic attack (LIS-2). Design and medical treatment estimation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2013;9(2):114-22. (In Russ.) DOI:10.1234/1819-6446-2013-2-114-122Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9(2):114-22.
10. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Suvorov A.Y., et al. Characteristics of patients with cerebral stroke or transient ischemic attack, included into the LIS-2 register (Lyubertsy study of mortality in patients after stroke). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015;11(1):18-24. In Russian (Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015;11(1): 18-24).
11. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Suvorov A. Yu, et al., On behalf of the working group study "LIS-2." Analysis of anamnestic factors and their role in determining the nearest (hospital) prognosis in patients after stroke or transient ischemic attack. register LIS-2 results. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal* 2015; 6 (122): 14-9. In Russian (Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Суворов А. Ю., и др. от имени рабочей группы исследования "ЛИС-2". Анализ анамнестических факторов и их роль в определении ближайшего (госпитального) прогноза у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты регистра ЛИС-2. Российский Кардиологический Журнал 2015; 6 (122): 14-9).
12. Kim D., Lee S.H., Kim B.J., et al. Korean Stroke Registry investigators. *Eur Heart J* 2013;34:2760-7.
13. Fang M.C., Go A.S., Chang Y., et al. Long-term survival after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology* 2014; 82: 1033-7.
14. Lakshminarayan K., Berger A.K., Fuller C.C., et al. Trends in 10-year survival of patients with stroke hospitalized between 1980 and 2000: The Minnesota stroke survey. *Stroke* 2014; 45: 2575-81.
15. Ntaios G., Papavasileiou V., Makaritsis K., et al. Association of ischaemic stroke subtype with long-term cardiovascular events. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1108-14.
16. Suvorov A.Y., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Evaluation of the conformity of cardiovascular therapy to current clinical guidelines in the improvement of outcomes in patients after stroke (according to the LIS-2 register). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2015;11(3):247-52. In Russian (Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., и др., от имени рабочей группы исследования ЛИС-2. Оценка соответствия современным клиническим рекомендациям сердечно-сосудистой терапии, направленной на улучшение исходов после перенесенного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2015; 11: 247-52).
17. Staessen J, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension in Europe. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
18. Liu L., Wang J.G., Celis H., Staesen J.A. Implications of Systolic Hypertension in China trial. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 499-505.
19. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.

Поступила: 12.02.2016
Принята в печать: 18.02.2016