

LYUBERTSY STUDY ON MORTALITY RATE IN PATIENTS AFTER CEREBRAL STROKE OR TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK (LIS-2). DESIGN AND MEDICAL TREATMENT ESTIMATION

S.A. Boytsov¹, S.Yu. Martsevich^{1*}, M.L. Ginzburg², N.P. Kutishenko¹, L.Yu. Drozdova¹, A.V. Akimova¹, A.Yu. Suvorov¹, M.M. Loukianov¹, N.A. Dmitrieva¹, O.V. Lerman¹, N.Yu. Zhuravskaya¹, E.V. Daniels², A.V. Fokina², V.N. Yudaev³, V.P. Smirnov², A.M. Kalinina¹, S.V. Kotov⁴, L.V. Stahovskaya⁵

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

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

³Public Health Department of Lyubertsy District. Zvukovaya ul. 4, Lyubertsy, Moscow Region, 4140000 Russia

⁴Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov. Schepkina ul. 61/2, Moscow, 129110 Russia

⁵Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitianova ul. 1, Moscow, 1117997 Russia

Aim. Estimation of social, demographic and anamnestic characteristics of patients survived cerebral stroke as well as the medical treatment received by the patients before the reference stroke in the hospital and at discharge within the framework of the stroke register LIS-2 (study of mortality among patients survived stroke in Lyubertsy district).

Material and methods. All the patients (637 persons) admitted to the Lyubertsy regional hospital №2 due to stroke from 01.01.2009 to 31.12.2010 were enrolled into the study.

Results. 36% were men and 64% were women with mean age of 70.99±9.6 years old. 554 (87.0%) patients had history of arterial hypertension and 155 (24.3%) – of atrial fibrillation. 147 (23.1%) patients had previous stroke. In-hospital mortality made up 21.8% (mean age of 139 deceased patients was 72.7±9.6 years old). 374 (75%) patients were prescribed ACE inhibitors, 421 (85%) – antiplatelet agents, 4 (1%) – warfarin. Statins intake was recommended to 3 (1%) patients.

Conclusion. We revealed low frequency of prescription of drugs with proven positive prognostic value in patients after stroke.

Key words: acute cerebrovascular disease, risk factors prevalence, medical treatment, register.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(2):114–122

Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2).

Дизайн и оценка лекарственной терапии

С.А. Бойцов¹, С.Ю. Марцевич^{1*}, М.Л. Гинзбург², Н.П. Кутишенко¹, Л.Ю. Дроздова¹, А.В. Акимова¹, А.Ю. Суворов¹, М.М. Лукьянов¹, Н.А. Дмитриева¹, О.В. Лерман¹, Н.Ю. Журавская¹, Е.В. Даниэльс², А.В. Фокина², В.Н. Юдаев³, В.П. Смирнов², А.М. Калинина¹, С.В. Котов⁴, Л.В. Стаховская⁵

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

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

³Управление здравоохранения администрации Люберецкого района Московской области. 140000, Московская область, Люберцы, ул. Звуковая, 4

⁴Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

⁵Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Цель. В рамках регистра мозгового инсульта (МИ), получившего название ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших МИ), изучить социально-демографические и анамнестические характеристики пациентов, перенесших МИ, а также медикаментозную терапию, которую получали пациенты до референтного МИ, во время госпитализации и при выписке из стационара.

Материал и методы. В исследование включали всех больных (637 человек), госпитализированных в Люберецкую районную больницу №2 по поводу МИ за период с 01.01.2009 по 31.12.2010.

Результаты. Мужчины составили 36%, женщины – 64%, средний возраст 70,99±9,6 лет. Артериальная гипертензия в анамнезе была выявлена у 554 пациентов (87,0%), фибрилляция предсердий у 155 (24,3%) пациентов. Ранее перенесли МИ 147 (23,1%) пациентов. Больничная летальность составила 21,8% (умерло 139 пациентов, средний возраст 72,7±9,6 года). При выписке 374 (75%) пациентам был рекомендован прием ингибиторов АПФ, антиагрегенты были назначены 421 (85%) пациенту. Варфарин был назначен 4 (1%) пациентам. Статины были рекомендованы 3 (1%) пациентам.

Заключение. Обращает на себя внимание низкая частота назначения лекарственных препаратов с доказанным действием на прогноз у больных, перенесших МИ.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, распространенность факторов риска, медикаментозная терапия, регистр.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(2):114–122

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

Authors' information:

Sergey A. Boytsov - PhD, MD, Professor, Director of the State Research Centre for Preventive Medicine (SRCPM), Head of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics of the same Center

Sergey Yu. Martsevich - PhD, MD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, SRCPM

Moisei L. Ginzburg - PhD, MD, Head of Cardiology Department, Lyubertsy Regional Hospital №2

Natalia P. Kutishenko - PhD, MD, Head of Laboratory of Pharmaco-Epidemiological Research, Department of Preventive Pharmacotherapy, SRCPM

Сведения об авторах:

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, директор ГНИЦ ПМ, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики того же центра

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

Гинзбург Моисей Львович – к.м.н., зав. кардиологическим отделением МУЗ Люберецкая районная больница №2

Кутишенко Наталья Петровна – д.м.н., зав. лабораторией фармакоэпидемиологических исследований, отдел профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Lyubov Yu. Drozdova – PhD, MD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, SRCPM

Anna V. Akimova – MD, Junior Researcher of the same Department

Alexander Yu. Suvorov - Junior Researcher of the same Department

Mikhail M. Lukyanov - PhD, MD, Leading Researcher of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, SRCPM

Nadezhda A. Dmitrieva - PhD, MD, Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, SRCPM

Olga V. Lerman - PhD, MD, Senior Researcher of the same Department

Natalia Yu. Zhuravskaya – MD, Ph.D. candidate of the same Department

Elena V. Daniels – MD, Doctor of Cardiology Department, Lyubertsy Regional Hospital №2

Anna V. Fokina – MD, Doctor of the same Department

Victor N. Yudaev - PhD, MD, Head of Public Health Department of Lyubertsy District

Vladimir P. Smirnov – PhD, MD, Head of Lyubertsy Regional Hospital №2

Anna M. Kalinina – PhD, MD, Professor, Head of Department of Primary Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, SRCPM

Sergey V. Kotov - PhD, MD, Professor, Head of Chair of Neurology of Postgraduate Education Faculty, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Head of Neurology Unit of the same Institute, Chief-Neurologist of the Moscow Region

Ludmila V. Stakhovskaya - PhD, MD, Professor of Chair of Basic and Clinical Neurology and Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University

Дроздова Любовь Юрьевна – к.м.н., старший научный сотрудник того же отдела

Акимова Анна Владимировна – младший научный сотрудник того же отдела

Суворов Александр Юрьевич – младший научный сотрудник того же отдела

Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ГНИЦ ПМ

Дмитриева Надежда Анатольевна – к.м.н., научный сотрудник отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ

Лерман Ольга Викторовна – к.м.н., старший научный сотрудник того же отдела

Журавская Наталья Юрьевна – аспирант того же отдела

Даниэльс Елена Викторовна – врач кардиологического

отделения Люберецкой районной больницы №2

Фокина Анна Валерьевна – врач того же отделения Люберецкой районной больницы №2

Юдаев Виктор Николаевич – д.м.н., начальник управления здравоохранения администрации Люберецкого района МО

Смирнов Владимир Павлович – к.м.н., главный врач Люберецкой районной больницы №2

Калинина Анна Михайловна – д.м.н., профессор, руководитель отдела первичной профилактики

хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения ГНИЦ ПМ

Котов Сергей Викторович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФУВ МОНКИ, руководитель отделения

неврологии института МОНКИ, главный невролог Московской области

Стаховская Людмила Витальевна – д.м.н., профессор, директор НИИ ЦВПИ РНИМУ, профессор кафедры фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии РНИМУ имени Н.И. Пирогова

Cerebral stroke is the leading cause of mortality in majority of developed countries [1]. Patients survived acute period of stroke are at high risk of recurrent stroke occurrence and have a rather poor life prognosis [2,3]. However, evidence-based data clearly testify that some concrete medical preparations can significantly improve this prognosis [4].

Cerebral stroke risk factors are in general coincide with other cardiovascular diseases risk factors, first of all with those of ischemic heart disease (IHD). Stroke pathogenesis, especially of its most prevalent type – ischemic stroke (cerebral infarction) due to atherothrombosis, is similar to that one of myocardial infarction (MI) [5,6].

This apparently determines similarity of approaches to the primary and secondary stroke and IHD prevention. It is not surprising that the principal drug groups that have demonstrated their effectiveness in the secondary stroke prevention are to a great extent coincide with medications used for the secondary IHD prevention. First of all these drugs are antiplatelet, antihypertensive and hypolipidemic agents.

Мозговой инсульт (МИ) занимает одно из первых мест в структуре смертности в большинстве развитых стран мира [1]. Выжившие после острой фазы МИ имеют высокий риск развития повторного МИ, а также весьма неблагоприятный прогноз для жизни в целом [2,3]. Несмотря на это, данные доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что этот прогноз жизни может быть существенно улучшен за счет использования ряда конкретных лекарственных средств [4].

Факторы риска мозгового инсульта в большинстве своем совпадают с факторами риска других сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь, ишемической болезни сердца (ИБС). Патогенез МИ, особенно наиболее распространенной его формы – ишемического МИ (инфаркта мозга) атеротромботического генеза во многом сходен с патогенезом инфаркта миокарда (ИМ) [5,6].

Все это, по-видимому, определяет близость подходов к первичной и вторичной профилактике МИ и ИБС. Неудивительно, что основные группы лекарственных препаратов, доказавших свою роль при вторичной профилактике МИ, в значительной степени совпадают с лекарственными препаратами, используемыми для вторичной профилактики ИБС. К этим препаратам, в первую очередь, относятся ан-

Different clinical guidelines present the basic principles for primary and secondary stroke prevention; among them the guidelines promulgated conjointly by the American Heart Association and American Stroke Association are of special interest [7,8]. It is well known that the real clinical practice does not always follow modern clinical guidelines. For example, the large-scale international epidemiological study PURE revealed that majority of patients survived stroke do not receive therapy that could really extend their life [9]. Respectively, life prognosis of patients in conditions of the real clinical practice can significantly differ from the one registered in large-scale controlled trials.

All these impose a necessity of evaluation of real stroke patients care situation, determination of their life prognosis in conditions of such treatment as well as main factors affecting it. Development of a register, providing evaluation of received treatment quality and patients survival rate during more or less long time period, is known to be the best way of overcoming this problem.

There were a number of cerebral stroke registers established in our country, however, almost all of them were organized in accordance with similar protocol and were aimed at evaluation of stroke morbidity, its risk factors and in-hospital mortality [10-14]. Not numerous efforts to estimate long-term outcomes of a treatment were non-systemized and did not meet the requirements of modern research in survival rate evaluation [13]. Estimation of risk factors influencing mortality rate was not performed within a framework of the above mentioned registers.

The main aim of our cerebral stroke register, which was called LIS-2 (study of mortality among patients survived cerebral stroke in Lyubertsy district), was the assessment of actual therapy received by the patients and its influence on long-term disease outcomes. This publication presents the design of the study, characteristics of the patients enrolled into it and the treatment prescribed before the reference stroke during hospitalization and after discharge.

Material and methods

The LIS-2 study is a register of patients admitted to the Lyubertsy regional hospital №2 (LRH №2) for cerebral stroke or transient ischemic attack (TIA) from 01.01.2009 to 31.12.2011.

All the consecutive patients admitted to the LRH №2 for stroke (ischemic or hemorrhagic) or TIA from 01.01.2009 to 31.12.2011 were enrolled into the register. Those in whom diagnosis of stroke or TIA at admission was not confirmed were not included.

тиагреганты, антигипертензивные и гиполипидемические средства.

Основные принципы первичной и вторичной профилактики МИ отражены в различных клинических рекомендациях, среди которых выделяются клинические рекомендации по первичной и вторичной профилактике МИ, написанные совместно Американским обществом кардиологов и Американским обществом инсульта [7,8]. Хорошо известно, что реальная клиническая практика часто весьма далека от современных клинических рекомендаций. Так, например, в крупном международном эпидемиологическом исследовании PURE было показано, что большая часть больных, перенесших МИ, не получает той терапии, которая реально могла бы продлить их жизнь [9]. Соответственно, и прогноз жизни больных в условиях реально получаемой терапии может значительно отличаться от такового, зарегистрированного в крупных контролируемых исследованиях.

Все это диктует необходимость оценки реально существующей ситуации с лечением больных, перенесших МИ, определения прогноза их жизни в условиях такого лечения, а также основных факторов, определяющих этот прогноз. Как известно, наилучшим способом решения такой задачи является создание регистра, предусматривающего оценку качества получаемой терапии, а также выживаемости больных в течение более или менее длительного срока.

В нашей стране был организован ряд регистров МИ, однако практически все они строились по одинаковому протоколу и ставили задачу оценить заболеваемость МИ, факторы риска его возникновения, больничную летальность [10-14]. Немногочисленные попытки оценить отдаленные исходы лечения не имели системного характера и не отвечали требованиям современных исследований по оценке выживаемости [13]. В рамках вышеуказанных регистров не проводилась оценка факторов, влияющих на показатели смертности.

Основной целью созданного нами регистра МИ, получившего название ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших МИ), явилась оценка реально получаемой больными терапии и ее влияния на отдаленные исходы заболевания. В настоящей публикации описывается дизайн этого исследования и приводятся данные, характеризующие включенных в него больных и назначенную им терапию до референсного МИ, на госпитальном этапе и при выписке из стационара.

Материал и методы

Исследование ЛИС-2 представляет собой регистр пациентов, госпитализированных с диагнозом МИ/ТИА (транзиторная ишемическая атака) в Люберецкую районную больницу №2 (ЛРБ №2) с 01.01.2009 по 31.12.2011 г.

В регистр были включены все последовательно поступившие пациенты в ЛРБ №2 за период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2011 г. с диагнозом при поступлении МИ (по ишемическому или геморрагическому типу) или ТИА. Па-

Stroke was diagnosed on the grounds of typical clinical features and specific neurological signs. Such methods of the brain visualization as computer tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) were carried out in singular cases in 2009-2010 due to technical capability of the hospital. The patients were examined in accordance with the current health economic standards of medical care. A stroke, a patient was admitted for, was regarded as the reference stroke. Data received at case history analysis concerning patient's history and status at hospitalization, treatment tactics and medications prescribed at discharge from hospital were filled in a special standardized chart and then in an electronic database.

Prospective part of the study designated for discharged patients consisted of several stages. At the first stage telephone contact with a patient or his relatives was obtained, in cases of lethal outcome after the discharge from hospital the cause of death was determined as precisely as possible. At the second stage patients were invited for the control examination, laboratory assays (blood count, lipid profile analysis, ECG) and questionnaires completion. If a patient was not able to attend a doctor by himself, a general practitioner visited him at home, registered ECG and lipid profile indices by a rapid test method using the CardioCheck analyzer; all received data were filled in the standardized chart and the electronic database.

This article presents analyzed data from medical records of the patients admitted to hospital from 01.01.2009 to 31.12.2010.

Results

The total of 637 patients [230 (36.0%) men and 407 (64.0%) women] were admitted to the LRH №2 for stroke or TIA from 01.01.2009 to 31.12.2010. Ischemic stroke was diagnosed in 558 (87.6%) patients, TIA – in 55 (8.6%) and hemorrhagic stroke – in 24 (3.8%) patients.

Mean age was 71.0 ± 9.6 years old, youngest age was 25 and oldest 99 years (Fig. 1). It is important to note that primarily patients above 60 years old were hospitalized due to stroke in 2009-2010. 567 (89.0%) patients were retirees and 207 (32.5%) were disabled.

We analyzed history of cardiovascular diseases and their risk factors in our patients (Table 1). According to medical records data 84 (13.2%) patients were smoking, 70 (11.0%) - abused alcohol, 63 (9.9%) - were previously diagnosed with hyperlipidemia, at that, during the hospitalization the total cholesterol level was higher than 4,5 mmol/l in 329 (52.9%) patients. 120 (18.8%) patients had obesity, 142 (22.3%) – overweight, weight of 100 (15.7%) pa-

циенты, у которых диагноз МИ или ТИА при поступлении не подтвердился, в регистр не включались.

Диагноз МИ определяли на основании типичной клинической картины МИ и наличия характерной неврологической симптоматики. Такие методы визуализации головного мозга, как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) в период 2009–2010 гг. проводились в единичных случаях, что было обусловлено техническими возможностями ЛПУ. Обследование пациентов проводилось в соответствии с существующими медико-экономическими стандартами оказания медицинской помощи. МИ, по поводу которого пациент был включен в исследование, получил статус референсного МИ.

Полученные при анализе истории болезни данные об анамнезе, состоянии пациента при госпитализации, тактике лечения, медикаментозной терапии, рекомендованной при выписке из стационара, вносились в специально разработанную унифицированную карту, а впоследствии – в электронную базу данных.

Проспективная часть исследования, предусмотренная для выписанных на амбулаторно-поликлиническое наблюдение пациентов, включала несколько этапов. На первом этапе с пациентом (или его родственником) устанавливался телефонный контакт, а в случае получения информации о смерти пациента после выписки из стационара максимально точно определялась основная причина смерти. На втором этапе пациенты, с которыми устанавливался контакт, приглашались для контрольного осмотра, заполнения вопросников и проведения лабораторных исследований (общего анализа крови, липидного спектра, ЭКГ). Если пациент не мог самостоятельно прийти на контрольный осмотр, врач-терапевт посещал пациента амбулаторно, проводил регистрацию ЭКГ и определение показателей липидного спектра экспресс-методом с помощью прибора CardioCheck. Все полученные данные вносились в формализованную карту и электронную базу.

В данной статье проанализированы данные, полученные при обработке историй болезней пациентов, госпитализированных за период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2010 г.

Результаты

За период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2010 г. с диагнозом МИ или ТИА в ЛРБ№2 было госпитализировано 637 пациентов [230 (36,0%) мужчин, 407 (64,0%) женщин]. Диагноз МИ по ишемическому типу был поставлен 558 (87,6%) пациентам, ТИА – 55 (8,6%), МИ по геморрагическому типу – 24 (3,8%) пациентам.

Средний возраст пациентов составил $71,0 \pm 9,6$ лет, наименьший возраст – 25 лет, наибольший – 99 лет (рис. 1). Необходимо подчеркнуть, что в 2009–2010 гг. с диагнозом МИ в ЛРБ№2 преимущественно госпитализировались пациенты старше 60 лет. Пенсионерами были 567 (89,0%) пациента, а 207 (32,5%) пациентов имели инвалидность.

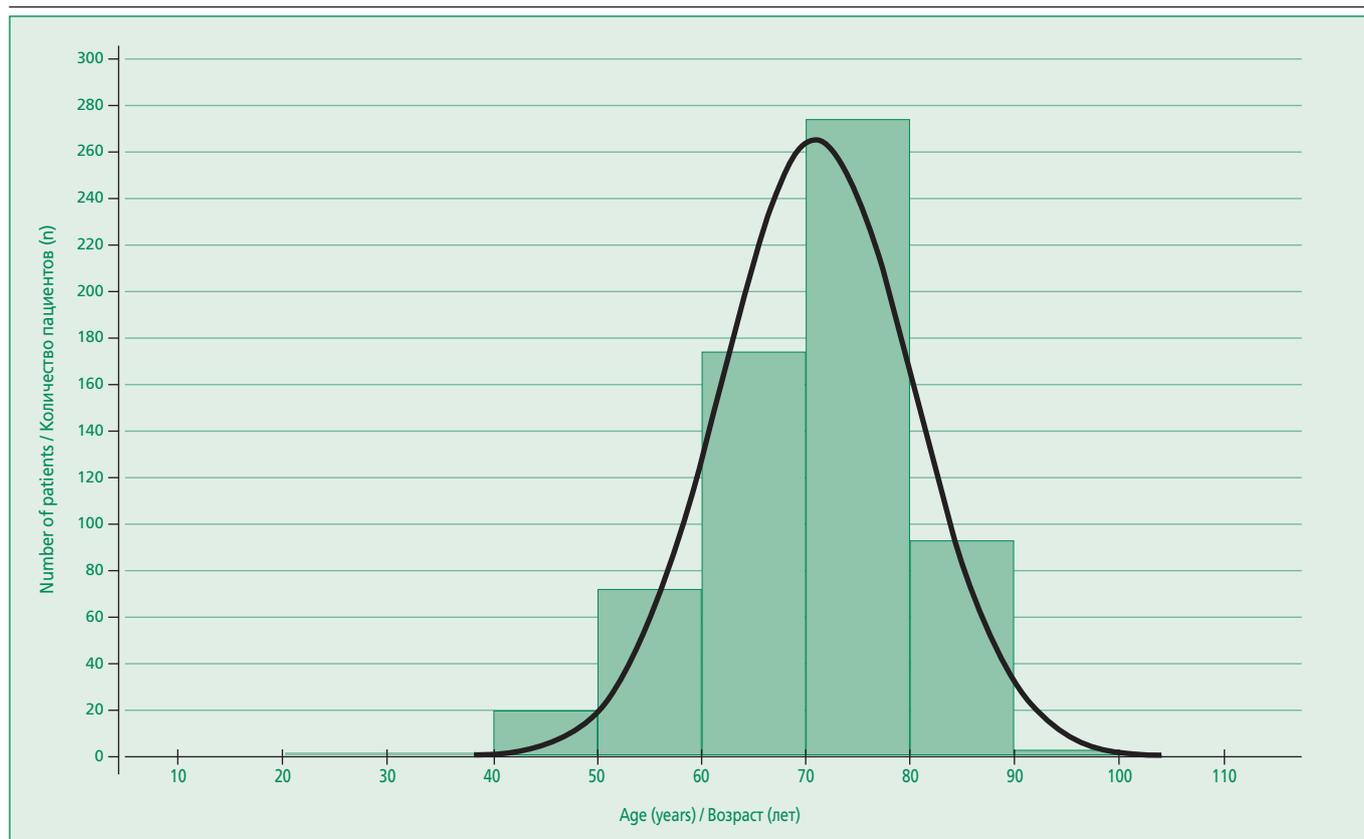


Figure 1. Age distribution of patients enrolled in the LIS-2 register (n=637)

Рисунок 1. Распределение пациентов, включенных в регистр ЛИС-2, по возрасту (n=637)

tients was normal, and in 275 (43%) cases anthropometric indices were not completely indicated. 554 (87%) patients had history of arterial hypertension, 155 (24.3%) – history of atrial fibrillation (AF), at that 117 patients (75.4% of all the AF patients) had permanent AF, 27 (17.4%) – paroxysmal, 2 (1.3%) – persistent AF and 9 (5.8%) – paroxysm of unknown duration. 80 (12.6%) had previous myocardial infarction. 4 (0.5%) patients had undergone percutaneous coronary intervention with stent placement, the same amount of patients had coronary artery bypass surgery. 137 (21.5%) patients had diabetes mellitus type 2. The reference stroke was a recurrent one in 147 (23.1%) patients. 13 (2.0%) patients had the history of TIA.

In-hospital mortality was 21.8% [n=139; mean age 72.7 ± 9.6 years old; 43 (30.9%) men and 96 (69.1%) women], 498 (78.2%) patients were discharged for out-patient follow-up.

129 (92.8%) patients of all the deceased were retired persons, 47 (33.8%) were disabled. 109 (78.4%) deceased persons had hypertension, 50 (36.0%) had AF, 16 (11.5%) – previous myocardial infarction, 32 (23.0%) had diabetes (Table 2). The reference stroke was the recurrent one in 35 (25.2%) deceased patients.

Проведен анализ наличия у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в анамнезе (табл. 1). По данным, отраженным в историях болезней, 84 (13,2%) пациента курили, а 70 (11,0%) злоупотребляли алкоголем, у 63 (9,9%) ранее выявлялась гиперхолестеринемия, однако по данным лабораторного обследования во время госпитализации повышение уровня общего холестерина выше 4,5 ммоль/л было выявлено у 329 (52,9%) пациентов. Ожирением страдали 120 (18,8%) пациентов, 142 (22,3%) пациента имели избыточную массу тела, у 100 (15,7%) пациентов масса тела была в пределах нормы, для 275 (43%) антропометрические показатели были указаны не полно. Артериальная гипертензия (АГ) в анамнезе была выявлена у 554 (87,0%) пациентов, нарушения ритма сердца по типу фибрилляции предсердий (ФП) в анамнезе – у 155 (24,3%) пациентов, при этом 117 (75,4% от всех пациентов с ФП) пациентов имели постоянную форму ФП, 27 (17,4%) – пароксизмальную, 2 (1,3%) – персистирующую, а 9 (5,8%) – пароксизм неизвестной давности. Ранее ИМ перенесли 80 (12,6%) пациентов. Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием выполнялось 4 (0,5%) пациентам, такому же количеству пациентов была выполнена операция аорто-коронарного шунтирования. Сахарным диабетом 2 типа страдали 137 (21,5%) пациентов. Для 147 (23,1%) пациентов референсный МИ был повторным. Ранее 13 (2,0%) пациентов переносили ТИА.

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of the patients (n=637)

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика больных (n= 637)

Clinical and anamnestic risk factors / Клинико-анамнестические факторы	Yes / Да	No / Нет	Not known / Неизвестно
Smoking / Курение, n (%)	84 (13.2)	496 (77.9)	57 (8.9)
Alcohol abuse / Злоупотребление алкоголем, n (%)	70 (11.0)	510 (80.1)	57 (8.9)
Arterial hypertension / Артериальная гипертония, n (%)	554 (87.0)	41 (6.4)	42 (6.6)
Diabetes mellitus / Сахарный диабет, n (%)	137 (21.5)	489 (76.8)	11 (1.7)
Atrial fibrillation / Фибрилляция предсердий, n (%)	155 (24.3)	460 (6.3)	22 (3.5)
Previous stroke / Ранее перенесенный МИ, n (%)	147 (23.1)	80 (12.6)	78 (12.2)
Previous TIA / Ранее перенесенная ТИА, n (%)	13 (2)	410 (64.4)	214 (33.6)
Previous MI / Перенесенный ИМ, n (%)	80 (12.6%)	499 (78.3%)	58 (9.1%)

Table 2. Comparative analysis of survived and deceased in-hospital patients

Таблица 2. Сравнительная характеристика выживших и умерших в стационаре больных

Parameter / Параметр	The deceased during hospitalization / Умершие в стационаре (n=139)	The discharged / Выписаны (n=498)	p
Mean age, years / Средний возраст, лет	72.7±9.6	70.5±9.6	0.02
Stroke risk factors / Факторы риска МИ			
Smoking / Курение, n (%)	10 (7.2)	74 (14.9)	0.02
Alcohol abuse / Злоупотребление алкоголем, n (%)	12 (8.6)	58 (11.6)	0.32
Arterial hypertension / Артериальная гипертония, n (%)	109 (78.4)	445 (89.4)	0.0007
Atrial fibrillation / Фибрилляция предсердий, n (%)	50 (36.0)	105 (21.1)	0.0003
Diabetes mellitus / Сахарный диабет, n (%)	32 (23.0)	105 (21.1)	0.06
History of CVD / ССЗ в анамнезе			
Previous stroke / Ранее перенесенный МИ, n (%)	35 (25.2)	112 (22.5)	0.51
Previous MI / Перенесенный ИМ, n (%)	16 (11.5)	64 (12.9)	0.23

Estimation of medical treatment received by the patients before the reference stroke, in hospital and therapy prescribed at discharge

Estimation of the treatment before the reference stroke revealed that 265 (41.6%) patients received antihypertensive therapy such as follows: ACE inhibitors – 195 (74%) patients, β -blockers – 68 (25.7%), calcium channel blockers – 53 (8.3%) patients. 43 (6.8%) patients were prescribed antiplatelet agents, 4 (0.6%) patients (or 2.6% of 155 patients with AF history) - warfarin. 6 (0.9%) patients used anti-cholesterol drugs.

The most frequently in-hospital prescribed drugs were the follows: cinnarizine – in 444 (69.7%) patients, gamma-aminobutyric acid (Aminalon) – in 438 (68.8%), ACE inhibitors – in 432 (67.8%), acetyl salicylic acid – in 392 (61.5%), papaverine – in 347 (54.5%) patients. 4 (0.6%) patients received warfarin, statins were not administrated at all.

We had also analyzed recommendations for discharged patients (n=498). ACE inhibitors were

Больничная летальность составила 21,8% [n=139; средний возраст 72,7±9,6 года; 43 (30,9%) мужчины и 96 (69,1%) женщин], выписано для амбулаторно-поликлинического наблюдения 498 (78,2%) человек.

Из числа умерших пациентов пенсионерами являлись 129 (92,8%) пациентов, 47 (33,8%) имели инвалидность. АГ страдали 109 (78,4%) пациентов, ФП имели 50 (36,0%), ИМ в анамнезе – 16 (11,5%), а 32 (23,0%) умерших в стационаре пациентов страдали сахарным диабетом (табл. 2). Для 35 (25,2%) умерших пациентов референсный МИ был повторным.

Анализ медикаментозной терапии, которую получали пациенты до референсного МИ, на госпитальном этапе и рекомендованной при выписке из стационара

Анализ терапии, проводившейся до референсного инсульта, показал, что 265 (41,6%) пациентов получали антигипертензивную терапию, из них ингибиторы АПФ – 195 (74%), бета-адреноблокаторы – 68 (25,7%), антагонисты кальция – 53 (8,3%) пациента. Антиагреганты получали 43 (6,8%) пациента, варфарин – 4 (0,6%) пациента (или 2,6% из 155 пациентов с ФП в анамнезе). Гиполипидемические препараты получали 6 (0,9%) пациентов.

recommended to 374 (75.1%) patients, calcium channel blockers as antihypertensive drug – to 10 (2.0%) patients. The most frequently prescribed diuretic was indapamide (n=125; 25.1%). Antiplatelet agents (acetyl salicylic acid) were prescribed to 421 (84.5%) patients, warfarin – to 4 (1%) patients. 3 (0.6%) patients were recommended statins. Such medications as vinpocetine and piracetam were prescribed more often (n=346; 69.6% and n=300; 60.2%, respectively).

Discussion

The LIS-2 register is a limited register, key factor of which is the diagnosis of stroke or TIA in patients admitted to a neurology unit of the municipal hospital. This register has a number of limitations due to difficulties in diagnosis verification, because such methods as CT or MRI were used in singular cases; besides, patients with stroke or TIA predominantly admitted to the hospital were of elderly age (above 60 years old). Due to difficulties in diagnosis verification and taking into account similar approach to primary and secondary stroke and TIA prevention we included in the register both patients with diagnosis of TIA and stroke.

A lot of publications and discussions are devoted to the problem of implementation of evidence-based recommendations in the real clinical practice [15-17]. Primarily the problem is of current interest in terms of secondary stroke prevention, what has been demonstrated in a number of trials including the above mentioned international epidemiological PURE study [9].

The reasons for this are various and include clinical inertness, presence of controversial data, incompatibility of clinical guidelines made for different nosologies [17-18]. Perhaps, in case of stroke, one of such reasons is absence of evident clinical effect of drugs which proved their positive effect on patients life prognosis.

Numerous stroke registers organized in Russia almost did not concern the problem of prescribing medications with proven effect. The first results of the LIS-2 study have demonstrated rather low frequency of the prescription of the main drug groups with proven positive influence on patients life prognosis. It should be noted that the frequency of different drug groups prescription varied significantly: so, while antiplatelet agents and ACE inhibitors\angiotensin receptor blockers were recommended to the majority of patients at their discharge from hospital (84.5 and 75.1%, respectively), such preparations as statins and an-

На госпитальном этапе самыми назначаемыми препаратами были: циннаризин – 444 (69,7%) пациента, гамма-аминомасляная кислота (Аминалон) – 438 (68,8%), ингибиторы АПФ – 432 (67,8%), ацетилсалициловая кислота – 392 (61,5%), папаверин – 347 (54,5%) пациентов. Варфарин был назначен 4 (0,6%) пациентам, а статины не назначались вообще.

Также были проанализированы рекомендации для пациентов, выписанных для амбулаторно-поликлинического наблюдения (n=498). Прием ингибиторов АПФ был рекомендован 374 (75,1%) пациентам, антагонистов кальция в качестве антигипертензивной терапии – 10 (2,0%) пациентам. Наиболее часто назначаемым диуретиком был индапамид (n=125; 25,1%). Антиагреганты (ацетилсалициловая кислота) были назначены 421 (84,5%) пациенту, варфарин – 4 (1%) пациентам. Прием статинов был рекомендован 3 (0,6%) пациентам. Более широко назначались такие препараты, как винпоцетин (n=346; 69,6%) и пирацетам (n=300; 60,2%).

Обсуждение

Регистр ЛИС-2 представляет собой ограниченный регистр, сформированный на базе ключевого фактора – диагноза МИ или ТИА у пациентов, госпитализированных в неврологическое отделение районной больницы. Данный регистр имеет ряд ограничений, которые в первую очередь обусловлены сложностью верификации диагноза, т.к. в данный период времени такие методы, как КТ или МРТ использовались в единичных случаях. Кроме того, в данную больницу преимущественно госпитализировались пациенты с МИ или ТИА более старшего возраста (старше 60 лет). Сложности, которые могли возникать при верификации диагноза, а также общность подходов к первичной и вторичной профилактике МИ и ТИА позволили включать в регистр как пациентов с диагнозом МИ, так и с диагнозом ТИА.

Проблема внедрения данных доказательной медицины в реальную клиническую практику постоянно является предметом многочисленных дискуссий, этому посвящено большое количество публикаций [15–17]. Особенно она актуальна в аспекте вторичной профилактики МИ, что было продемонстрировано в ряде исследований, в том числе в упоминавшемся выше международном эпидемиологическом исследовании PURE [9].

Причины этого различны: это и клиническая инертность, и наличие противоречивых данных, несовместимость клинических рекомендаций, созданных по разным нозологиям [17–18]. Возможно, применительно к МИ, одной из причин является отсутствие явного клинического эффекта от тех лекарственных препаратов, которые доказали очевидное положительное влияние на прогноз жизни больных.

Достаточно многочисленные регистры МИ, организованные в РФ, практически не затрагивали проблему назначения лекарственных препаратов с доказанным действием. Первые результаты исследования ЛИС-2 продемонстрировали относительно невысокую частоту назначения основных групп лекарственных препаратов, обладающих доказанным положительным влиянием на прогноз жизни больных. Обращает внимание, что частота ис-

ticoagulants were in fact prescribed almost to no one. It should be mentioned that according to recent guidelines statins are indicated for all patients survived ischemic stroke and indirect anticoagulants (if not contraindicated) for all patients with AF, who made according to LIS-2 data about 24.3%.

We only estimated drugs prescription in hospital and at the discharge according to nothing else but medical documentation data. In the following actual medical treatment of the survived patients is to be assessed with the help of special questionnaires at repeated visits, what will provide significantly more objective estimation of the treatment quality.

There is one more problem of implementation of evidence-based recommendations in the clinical practice. As is known, randomized controlled trials (RCT), on which recent clinical guidelines are based, are carried out on accurately selected groups of patients. Such patients not always conform to typical patients with variety of concomitant diseases and often extremely older (these patients are oftentimes excluded from studies). So, it is disputable if drugs that have proven their positive effect in RCT would similarly act in the real practice. Modern registers technically allow estimation of drugs influence on disease outcomes, as it was demonstrated in the similar by its design LIS study that included patients survived myocardial infarction [19–21]. We hope that the LIS-2 study will also let estimate effect of some preparations on long-term outcomes of the disease.

Conclusion

So, the register of patients with cerebral stroke was created in Lyubertsy district (Moscow Region). The results of the register showed that drug therapy used in secondary prevention of cerebral stroke does not well conform to current clinical guidelines. Monitoring of the disease long-term outcomes in the register will identify the key factors that determine long-term prognosis for life and in particular the role of drug therapy.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

пользования разных групп препаратов отличалась очень существенно: если антиагреганты и ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина при выписке назначались большинству больных (соответственно, 84,5% и 75,1%), то такие препараты, как статины и антикоагулянты не назначались практически никому. Следует подчеркнуть, что согласно современным рекомендациям статины показаны всем больным, перенесшим ишемический МИ, а непрямые антикоагулянты — всем пациентам с ФП (при отсутствии противопоказаний), которые, по данным исследования ЛИС-2, составили около 24,3%.

В настоящей публикации оценивалось лишь назначение лекарственных препаратов в стационаре и при выписке больных из стационара, причем эта оценка была сделана исключительно по данным медицинской документации. В последующем у выживших больных с помощью специальных анкет при повторных визитах будет оценена реально принимаемая в амбулаторных условиях лекарственная терапия, что позволит более объективно оценить ее качество.

Существует еще одна проблема внедрения данных доказательной медицины в клиническую практику. Как известно, рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), на результатах которых, в первую очередь, базируются современные клинические рекомендации, выполняются на тщательно отобранных группах больных, которые не всегда могут представлять типичного больного с множеством сопутствующих заболеваний, нередко весьма пожилого возраста (такие больные зачастую исключаются из исследований). В связи с этим возникает понятный вопрос: всегда ли препараты, доказавшие свое положительное действие в РКИ, будут действовать аналогичным образом в реальной жизни. Современные регистры в принципе позволяют оценивать влияние лекарственных препаратов на исходы заболевания, как это было продемонстрировано, в частности, в аналогичном по дизайну исследовании ЛИС, включавшем больных, перенесших острый инфаркт миокарда [19–21]. Есть основание надеяться, что и исследование ЛИС-2 позволит оценить влияние определенных лекарственных препаратов на отдаленные исходы болезни.

Заключение

Таким образом, в Люберецком районе Московской области создан регистр больных МИ, результаты которого продемонстрировали, что назначаемая терапия в целях вторичной профилактики МИ не полностью соответствует современным клиническим рекомендациям. Наблюдение за отдаленными исходами заболевания в таком регистре позволит выявить основные факторы, определяющие отдаленный прогноз жизни и, в частности, роль медикаментозной терапии.

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

References / Литература

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013;127(1):e6–e245.
2. Hankey GJ. Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2003;16 Suppl 1:14–9.
3. Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, et al. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2011;42(5):1489–94.
4. Baker WL, Marrs JC, Davis LE, et al. Key Articles and Guidelines in the Acute Management and Secondary Prevention of Ischemic Stroke. *Pharmacotherapy* 2013 Feb 11 [Epub ahead of print].
5. Moustafa RR, Baron JC. Pathophysiology of ischaemic stroke: insights from imaging, and implications for therapy and drug discovery. *Br J Pharmacol* 2008;153 Suppl 1:S44–54.
6. Frizzell JP. Acute stroke: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *AACN Clin Issues* 2005;16(4):421–40.
7. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(2):517–84.
8. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(1):227–76.
9. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378(9798):1231–43.
10. Spirin N.N., Korneeva N.N. Kostroma in-hospital stroke register data. *Fundamental research* 2012; 4(1): 123–8. Russian (Спирин Н.Н., Корнеева Н.Н. Данные госпитального регистра инсульта в Костроме. *Фундаментальные исследования* 2012; 4(1):123–8).
11. Khutueva L.S., Efremov V.V. Clinical-epidemiological characteristics and stroke risk factors in the republic of Ingushetia. *New technologies*. 2012;1: 234–9. Russian (Хутиева Л.С., Ефремов В.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и факторы риска мозговых инсультов в республике Ингушетия. *Новые технологии* 2012; 1: 234–9).
12. Lebedev I.A., Anishchenko L.I., Akinina S.A., Ivanova N.E., Sokolova A.A. Clinical-epidemiological particularities of cerebral stroke in the Khanty-Mansijsk Autonomous District (in accordance to a population register). *The Russian Military Medical Academy reporter* 2011;3:103–7. 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;3:103–7).
13. Kotova E.Yu., Mashin V.V. Epidemiology and the main risk factors of stroke in Ulyanovsk (in accordance to a stroke register). *Ulyanovsk medical–biological journal* 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).
14. Bidenko M.A., Shprah V.V., Martynenko E.A. Structure, outcomes and risk factors of cerebral stroke in accordance to in-hospital register data in Irkutsk. *Suberian medical journal* 2008;79(4):61–4. 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;79(4):61–4).
15. Martsevich S.Yu., Voronina V.P., Drozdova L.Yu. Doctor's health and education: two components of primary care doctors in Moscow. *Cardiovascular therapy and prevention* 2012;11(5):61–6. Russian (Хелия Т.Г., Марцевич С.Ю., Селиванова Г.Б. и др. Изучение знания современных принципов рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний по данным опроса врачей первичного звена здравоохранения города Москвы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012;11(5):61–6).
16. Khelia T.G., Martsevich S.Yu., Selivanova G.B. and others. Assessment of awareness about contemporary principles of rational medical treatment for cardiovascular diseases in accordance to inquiry of primary care doctors in Moscow. *Cardiovascular therapy and prevention* 2012;11(5):61–6. Russian (Хелия Т.Г., Марцевич С.Ю., Селиванова Г.Б., и др. Изучение знания современных принципов рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний по данным опроса врачей первичного звена здравоохранения города Москвы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012;11(5):61–6).
17. Julian DG. Translation of clinical trials into clinical practice. *J Intern Med*. 2004 Mar;255(3):309–16.
18. Fletcher RH, Fletcher SW. *Clinical epidemiology: the essentials*. 5th ed. Philadelphia, Pa.; London: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
19. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P. and others. The LIS research (study of mortality among patients survived acute myocardial infarction in Lyubertsy district): a portrait of a diseased. *Cardiovascular therapy and prevention* 2011;10(6):89–93. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда): портрет заболевшего. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011;10(6):89–93).
20. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P. and others. The LIS research (study of mortality among patients survived acute myocardial infarction in Lyubertsy district). Estimation of medical treatment. Part 1. How patients are treated before myocardial infarction and how this impacts on in-hospital mortality. *RPC* 2012;8(5):681–684. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 1. Как лечатся больные перед инфарктом миокарда, и как это влияет на смертность в стационаре. *РФК* 2012;8(5):681–684).
21. Martsevich S.Yu., Ginzburg M.L., Kutishenko N.P. and others. The LIS research (study of mortality among patients survived acute myocardial infarction in Lyubertsy district). Estimation of medical treatment. Part 2. Influence of previous medical treatment on patients long-term life prognosis. *RPC* 2012;8(6):738–745. Russian (Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л., Кутишенко Н.П., и др. Исследование ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших острый инфаркт миокарда). Оценка лекарственной терапии. Часть 2. Влияние предшествующей лекарственной терапии на отдаленный прогноз жизни больных). *РФК* 2012;8(6):738–745).

Received / Поступила: 01.04.2013

Accepted / Принята в печать: 07.04.2013