

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Амбулаторно-поликлинический регистр РЕГИОН: данные проспективного наблюдения и исходы у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения

Михаил Михайлович Лукьянов^{1*}, Сергей Степанович Якушин²,
Сергей Юрьевич Марцевич¹, Александр Николаевич Воробьев²,
Кристина Геннадьевна Переверзева², Елена Юрьевна Окшина¹,
Александр Васильевич Загребельный¹, Владислав Георгиевич Кляшторный¹,
Евгений Викторович Кудряшов¹, Сергей Анатольевич Бойцов³,
Оксана Михайловна Драпкина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины
Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
Россия, 390026, Рязань, Высоковольтная ул., 9

³ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
Россия, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15а

Цель. Оценить исходы и риски развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых (СС) событий у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), в рамках проспективных амбулаторных регистров.

Материал и методы. В амбулаторный регистр больных, перенесших ОНМК (РЕГИОН-Рязань) на базе трех поликлиник г. Рязани включены 986 человек (возраст $70,6 \pm 10,9$ лет; 56,8% женщин), в т.ч. в регистр ОНМК любой давности (ОНМК-ЛД) – 511 (возраст $70,4 \pm 10,5$ лет; 58,5% женщин) и в регистр первого обращения в поликлинику после ОНМК (ОНМК-ПО) – 475 (возраст $70,8 \pm 11,3$ лет; 54,9% женщин). За период проспективного наблюдения 37 (17;52) мес оценены отдаленные исходы, определен риск развития фатальных и нефатальных событий, госпитализаций по поводу СС заболеваний (ССЗ).

Результаты. За время наблюдения умерло 310 (31,2%) пациентов, из них большая часть (56,4%) в течение первого года наблюдения, особенно в первые 3 мес (33,9%). Смертность среди мужчин (35,9%) была выше, чем среди женщин (28,0%), $p=0,008$. В регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО умерло от всех причин 147 (28,8%) и 163 (34,3%) пациентов, из которых доля умерших от СС причин составила 70,4% и 90,2%, соответственно ($p=0,04$). По данным многофакторного регрессионного анализа более высокий риск смерти от всех причин был ассоциирован с факторами возраста – относительный риск (ОР) 1,10 на каждый следующий год возраста (95% доверительный интервал [95%ДИ] 1,09-1,12); мужского пола – ОР 2,01 (95%ДИ 1,55-2,62); фибрилляции предсердий (ФП) – ОР 1,42 (95%ДИ 1,09-1,86); ОНМК в анамнезе – ОР 1,64 (95%ДИ 1,23-2,19); перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) – ОР 1,45 (95%ДИ 1,09-1,93); сниженного уровня гемоглобина – ОР 2,44 (95%ДИ 1,59-3,79); частота сердечных сокращений (ЧСС) ≥ 80 уд/мин – ОР 1,51 (95%ДИ 1,13-2,03); сахарного диабета (СД) – ОР 1,56 (95%ДИ 1,16-2,08); хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – ОР 1,89 (95%ДИ 1,34-2,66); отсутствия антигипертензивной терапии (АГТ) при артериальной гипертонии (АГ) – ОР 2,03 (95%ДИ 1,42-2,88). С меньшим риском смерти были ассоциированы факторы назначения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – ОР 0,60 (95%ДИ 0,42-0,85); блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) – ОР 0,26 (95%ДИ 0,13-0,50), бета-адреноблокаторов – ОР 0,71 (95%ДИ 0,50-0,99); статинов – ОР 0,59 (95%ДИ 0,42-0,82). Вышеперечисленные факторы имели значимую ассоциацию не только со смертностью от всех причин, но и со смертностью от СС причин, с комбинированной СС конечной точкой.

Более высокая частота госпитализаций по поводу ССЗ была ассоциирована с более молодым возрастом (показатель отношения частот [IRR] на 1 год 1,03; 95%ДИ 1,02-1,05; $p<0,001$), женским полом (IRR 2,40; 95%ДИ 1,79-3,23; $p<0,001$), наличием ХОБЛ (IRR 2,44; 95%ДИ 1,63-3,65; $p<0,001$) и ЧСС ≥ 80 уд/мин (IRR 1,51; 95%ДИ 1,12-2,04; $p=0,007$).

Заключение. По данным амбулаторного регистра РЕГИОН у больных, перенесших ОНМК, смертность за период трехлетнего проспективного наблюдения составила 31,2%. Более высокая смертность была ассоциирована с факторами возраста, мужского пола, ОНМК и ИМ в анамнезе, ФП, ХОБЛ, СД, сниженного уровня гемоглобина, ЧСС ≥ 80 уд/мин, отсутствия АГТ при АГ. У лиц, впервые обратившихся в поликлинику после перенесенного ОНМК, зарегистрирована более высокая смертность, чем у пациентов с ОНМК любой давности. Большая частота госпитализаций по поводу ССЗ была ассоциирована с более молодым возрастом, женским полом, наличием ХОБЛ и ЧСС ≥ 80 уд/мин. Назначение ИАПФ, БРА, бета-адреноблокаторов, статинов было ассоциировано с меньшим риском смерти, развития комбинированной СС конечной точки.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, мозговой инсульт, амбулаторный регистр, смертность, оценка риска, проспективное наблюдение, исходы.

Для цитирования: Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Переверзева К.Г., Окшина Е.Ю., Загребельный А.В., Кляшторный В.Г., Кудряшов Е.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕГИОН: данные проспективного наблюдения и исходы у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(6):847-853. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-847-853

Outpatient Registry REGION: Prospective Follow-up Data and Outcomes in Patients After Acute Cerebrovascular Accident

Mikhail M. Loukianov^{1*}, Sergey S. Yakushin², Sergey Yu. Martsevich¹, Alexander N. Vorobyev², Kristina G. Pereverzeva², Elena Yu. Okshina¹, Alexander V. Zagrebelny¹, Vladislav G. Klyashtorny¹, Egor V. Kudryashov¹, Sergey A. Boytsov³, Oxana M. Drapkina¹

¹ National Medical Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov. Vysokovoltnaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

³ National Medical Research Center of Cardiology. Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

Aim. To estimate outcomes and risk of all-cause mortality, cardiovascular (CV) mortality, and non-fatal CV events in patients with a history of acute cerebrovascular accident (ACVA) according to data of outpatient prospective registries.

Material and methods. 986 patients with a history of ACVA (aged 70.6±10.9 years; 56.8% women) were enrolled into the outpatient registry REGION-Ryazan, including the registry of patients with ACVA of any remoteness (ACVA-AR) – 511 (aged 70.4±10.5 years; 58.5% women) and the registry of patients, visited outpatient clinics for the first time after ACVA (ACVA-FT) – 475 (aged 70.8±11.3 years; 54.9% women). Outcomes, risk of all-cause and CV mortality, composite CV endpoint (CV death, nonfatal myocardial infarction and ACVA), hospitalizations due to CV diseases (CVD) were evaluated during 37 (17;52) months of follow-up period.

Results. 310 (31.2%) patients died during the follow-up. The most part of fatal outcomes (56.4%) was registered during the first year of follow-up, especially during the first 3 months (33.9%). Mortality among men (35.9%) was higher than among women (28.0%), $p=0.008$. 147 (28.8%) and 163 (34.3%) patients died in registries ACVA-AR and ACVA-FT, respectively (70.4% and 90.2% of fatal outcomes were from CV causes, respectively; $p=0.04$). The higher risk of death was associated with the following factors: age – hazard ratio (HR) 1.10 for each next year of age (95% confidence interval [95%CI] 1.09-1.12); sex (men) – HR 2.01 (95%CI 1.55-2.62); atrial fibrillation (AF) – HR 1.42 (95%CI 1.09-1.86); recurrent ACVA – HR 1.64 (95%CI 1.23-2.19); history of myocardial infarction (MI) – HR 1.45 (95%CI 1.09-1.93); low blood hemoglobin level – HR 2.44 (95%CI 1.59-3.79); heart rate ≥ 80 beats/min – HR 1.51 (95%CI 1.13-2.03); diabetes – HR 1.56 (95%CI 1.16-2.08); chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – HR 1.89 (95%CI 1.34-2.66); no antihypertensive therapy in arterial hypertension – HR 2.03 (95%CI 1.42-2.88). The lower risk of death was associated with the following factors: prescription of ACE inhibitors (ACEI) – HR 0.60 (95%CI 0.42-0.85); angiotensin II receptor blockers (ARB) – HR 0.26 (95%CI 0.13-0.50), beta-blockers – HR 0.71 (95%CI 0.50-0.99); statins – HR 0.59 (95%CI 0.42-0.82). Factors, listed above, had significant association not only with all-cause mortality but also with CV mortality and composite CV endpoint. The higher rate of hospitalizations due to CVD was associated with younger age (incidence rate ratio [IRR] for 1 year 1.03; 95%CI 1.02-1.05; $p<0.001$), female sex (IRR 2.40; 95%CI 1.79-3.23; $p<0.001$), COPD (IRR 2.44; 95%CI 1.63-3.65; $p<0.001$) and heart rate ≥ 80 beats/min (IRR 1.51; 95%CI 1.12-2.04; $p=0.007$).

Conclusions. All-cause mortality in patients with a history of ACVA, enrolled in outpatient registry REGION, was 31.2% during 3-year follow-up. The proportion of CV death among the fatal cases was higher in the ACVA-FT registry than in ACVA-AR registry. The higher mortality rate was associated with the following factors: age, sex (male), recurrent ACVA, history of MI, diagnosis of AF, COPD and diabetes, low blood hemoglobin level, heart rate ≥ 80 beats/min, no antihypertensive therapy in arterial hypertension. The higher incidence of hospitalizations due to CVD was associated with younger age, sex (female), COPD and heart rate ≥ 80 beats/min. Prescription of ACEI, ARB, beta-blockers and statins was associated with lower risk of death and composite CV endpoint.

Keywords: acute cerebrovascular accident, stroke, outpatient registry, mortality, risk assessment, prospective follow-up, outcomes.

For citation: Loukianov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Y., Vorobyev A.N., Pereverzeva K.G., Okshina E.Y., Zagrebelny A.V., Klyashtorny V.G., Kudryashov E.V., Boytsov S.A., Drapkina O.M. Outpatient Registry REGION: Prospective Follow-up Data and Outcomes in Patients After Acute Cerebrovascular Accident. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(6):847-853. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-6-847-853

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): loukmed@gmail.com

Received / Поступила: 06.11.2019

Accepted / Принята в печать: 19.11.2019

Мозговой инсульт (МИ) является одной из ведущих причин общей смертности населения, а в экономически развитых странах показатель смертности от МИ уступает только смертности от ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний. Несмотря на значительные достижения в совершенствовании системы оказания медицинской помощи, согласно данным мировой статистики на протяжении многих лет заболеваемость и смертность от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в России остаются одними из самых высоких по сравнению с этими показателями в других странах [1,2].

Сохраняется значительная частота повторных случаев ОНМК, составляющая 20-30% в различных странах, в т.ч. и в экономически развитых [3]. В то же время как можно более ранние и адекватные меры вторичной профилактики способны не только снизить частоту развития повторных ОНМК, но и связанную с этим сердечно-сосудистую (СС) смертность.

Основные принципы кардиоваскулярной профилактики у больных, перенесших ОНМК, отражены в современных клинических рекомендациях [4-6]. Однако реальная клиническая практика часто бывает весьма далека от современных клинических рекомендаций. Принимая во внимание высокую социальную значимость проблемы, представляется весьма важным изучить основные факторы, влияющие на отдаленный прогноз у данной категории пациентов в амбулаторно-поликлинической практике.

Создание медицинских регистров является эффективным методом доказательной медицины, позволяющим оценить в клинической практике качество лечения и отдаленные исходы у больных с кардиоваскулярной патологией, в частности, у постинсультных пациентов [7].

Имеющиеся на сегодняшний день данные ряда регистров больных с перенесенным ОНМК, созданных в Российской Федерации, недостаточны, т.к. лишь в

единичных из них представлены результаты отдаленного наблюдения и исходы, а также оценка качества медикаментозной терапии и вторичной профилактики ОНМК на амбулаторном этапе [8-10].

В связи с вышеизложенным представляется важной и актуальной цель исследования – в рамках амбулаторного-поликлинического регистра РЕГИОН-Рязань (РЕГИстр больных, перенесших Острое Наружение мозгового кровообращения) в ходе проспективного наблюдения изучить исходы у больных, перенесших ОНМК.

Материал и методы

На базе 3-х поликлиник г. Рязани создан амбулаторный регистр больных, перенесших ОНМК (РЕГИОН-Рязань), в который включено 986 пациентов (возраст $70,6 \pm 10,9$ лет; 56,8% женщин). В состав амбулаторного регистра РЕГИОН-Рязань (далее – РЕГИОН) вошли: регистр пациентов, впервые обратившихся в поликлинику после перенесенного ОНМК (ОНМК-ПО) – 475 человек, возраст $70,8 \pm 11,3$ лет (54,9% женщин); регистр больных, перенесших ОНМК любого срока давности (ОНМК-ЛД) – 511 пациентов, возраст $70,4 \pm 10,5$ лет (58,5% женщин). Больные, включенные в регистры ОНМК-ПО и ОНМК-ЛД, не имели статистически значимых различий по возрасту и полу.

Подробное описание дизайна, протокола исследования РЕГИОН, формирования электронной базы данных, а также анализ кардиальной и некардиальной морбидности, назначенной медикаментозной терапии были опубликованы нами ранее [11,12].

Длительность проспективного наблюдения в амбулаторном регистре РЕГИОН (от визита включения до контакта или смерти) составила 37 (17;52) мес, в т.ч. в регистре ОНМК-ЛД – 52 (39;61) мес и в регистре ОНМК-ПО – 24 (7;33) мес. Оценивались доля умерших от всех причин и от СС причин, а также частота развития комбинированной СС конечной точки (ССКТ), включающей в себя случаи смерти от СС причин, развитие нефатальных инфаркта миокарда (ИМ) и ОНМК, частоту госпитализаций по поводу СС заболеваний (ССЗ). Сбор информации о жизненном статусе, а также о вышеперечисленных событиях за период наблюдения оценивались на срок не менее чем через год после референсного визита в поликлинику.

Для статистической обработки данных применялся статистический пакет STATA 15.0. При анализе результатов использовались методы описательной статистики (вычисление средних и стандартных отклонений для количественных переменных с нормальным распределением, медианы, а также 25% и 75% квартилей для количественных данных с распределением, отличным от нормального). Значимость различий частоты

наличия признака между группами сравнения определялась непараметрическим методом с использованием критерия хи-квадрат. Риск развития анализируемых событий оценивался методом логистической регрессии с помощью создания модели Кокса и проведения многофакторного анализа. При построении модели были рассмотрены факторы основных СС заболеваний и их осложнений, некардиальных сопутствующих заболеваний, базовых функциональных и лабораторных показателей, факторы назначения основных групп лекарственных препаратов по поводу ССЗ. В итоговую модель были включены только те факторы, которые имели статистическую значимость, как минимум, для одного из анализируемых событий. Ассоциация анализируемых факторов с частотой госпитализаций по поводу ССЗ оценена с помощью регрессии Пуассона и определения показателя отношения частот (IRR, Incidence Rate Ratio). Различия считали значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты

За время наблюдения в амбулаторном регистре РЕГИОН [медиана 37 (17;52) мес] умерло 310 (31,2%) пациентов, в т.ч. в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО умерло 147 (28,8%) и 163 (34,3%) пациентов, соответственно. Жизненный статус удалось выяснить в 97,5% случаев, включая регистр пациентов с первым обращением после ОНМК (96,9%) и с любой давностью ОНМК (98%).

Из 310 умерших у 264 (85,2%) зарегистрированы СС причины смерти (рис. 1), в т.ч. смерть от ОНМК и цереброваскулярной болезни – у 235 (75,8%). Среди всех случаев летального исхода наибольшая их доля – 56,4% (175 из 310) была зарегистрирована в течение первого года наблюдения, особенно в первые 3 мес – 33,9% (105 из 310). Уровень смертности 25% от всех включенных в регистр был зафиксирован на срок 24,7 (19,3; 32,2) мес от референсного визита в поликлинику. Доля умерших от СС причин составила в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО 70,4% и 90,2%, соответственно ($p=0,04$). Кривая Каплана-Мейера, отражающая смертность от всех причин пациентов регистра РЕГИОН, представлена на рис. 2. При сопоставлении кривых смертности в регистрах ОНМК-ПО и ОНМК-ЛД выявлено, что среди пациентов, впервые обратившихся в поликлинику после перенесенного ОНМК, смертность от всех причин была значимо выше (относительный риск [ОР] 2,08; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,64-2,63; $p < 0,0001$) (рис. 3).

Длительность периода между датами перенесенного ОНМК и референсного визита в поликлинику у больных регистра ОНМК-ПО составила 20 (13;30) суток, а в регистре ОНМК-ЛД – 1247 (395;912) суток, т.е. в среднем на 1227 суток (на 3,4 года) больше

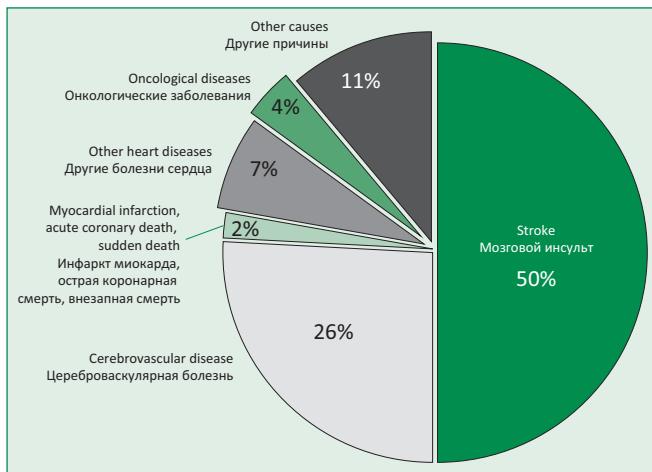


Figure 1. Causes of death in patients with history of stroke (outpatient registry REGION data)

Рисунок 1. Причины смерти у больных, перенесших ОНМК (данные амбулаторного регистра РЕГИОН)

($p<0,0001$). Этот факт является важной причиной более высокой смертности в регистре ОНМК-ПО, поскольку из кривых Каплана-Мейера следует, что с увеличением давности ОНМК смертность уменьшается (рис. 2 и 3). Так, в частности, за первые 6 мес наблюдения в регистре ОНМК-ПО умерли 22,1% пациентов, а за период 6-12 мес – 5,3%, т.е. в 4,2 раза меньше; в регистре ОНМК-ЛД за аналогичные периоды умерли 13,7% и 4,1% пациентов (за второе полугодие смертность была в 3,3 раза меньше, чем за первое).

В амбулаторном регистре РЕГИОН преобладали женщины (56,8%), их возраст был больше, чем возраст мужчин ($72,9\pm10,2$ и $67,5\pm11,0$ лет; $p<0,001$). Смертность среди мужчин (153 из 426; 35,9%) была значимо выше, чем у женщин (157 из 568; 28,0%), $p=0,008$. При использовании многофакторного анализа с учетом фактора возраста риск смерти от всех причин был в 2,01 раза выше у мужчин (табл. 1), в т.ч. был выше в регистрах ОНМК-ПО ($OP=2,09$; ДИ 1,44-3,04; $p<0,0001$) и ОНМК-ЛД ($OP=1,93$; ДИ 1,29-2,89; $p<0,0001$).

У больных регистра ОНМК-ПО, по сравнению с регистром ОНМК-ЛД, был выше риск: смерти от всех причин в 3,12 раза; смерти от СС причин в 3,57 раза и риск развития комбинированной ССКТ – в 2,94 раза. Из табл. 1 также следует, что по данным оценки риска у всех 986 больных, включенных в амбулаторный регистр РЕГИОН, была выявлена значимая ассоциация с более высокими рисками смерти от всех причин и от СС причин, развития комбинированной ССКТ следующих факторов: возраст, мужской пол, фибрилляция предсердий (ФП), анамнез ИМ (за исключением комбинированной ССКТ) и повторного ОНМК, сниженный уровень гемоглобина, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), частота сердечных сокращений

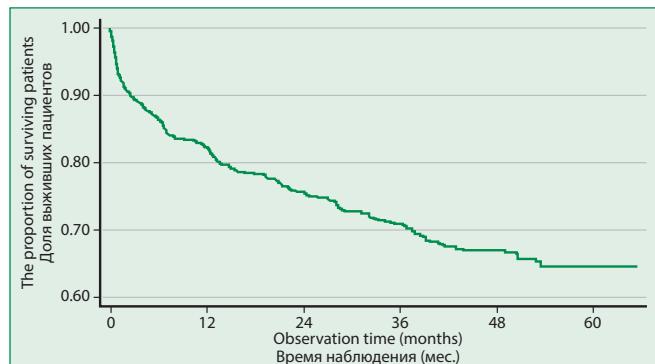


Figure 2. Kaplan-Meier curve of all-cause mortality cases in patients with history of stroke enrolled in outpatient registry REGION

Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера для данных по смерти от всех причин среди пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, включенных в амбулаторный регистр РЕГИОН

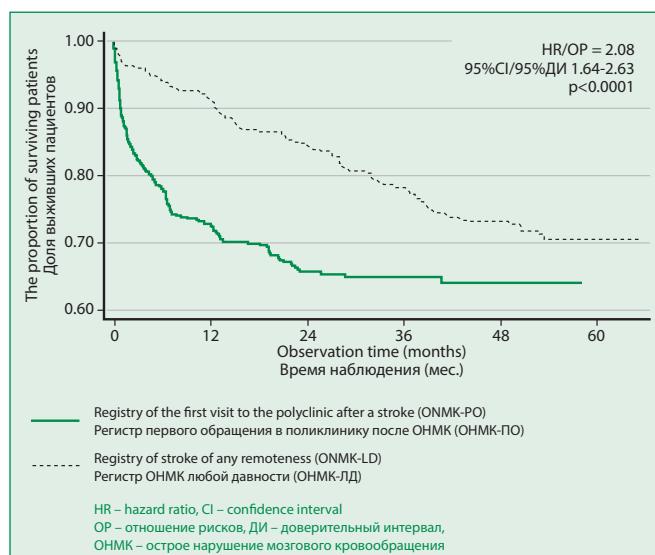


Figure 3. Kaplan-Meier curves of all-cause mortality cases in patients enrolled in registries ACVA-FT and ACVA-AR

Рисунок 3. Сравнение кривых Каплана-Мейера для данных по смерти от всех причин среди пациентов регистров ОНМК-ПО и ОНМК-ЛД

(ЧСС) ≥ 80 уд/мин. Более часто регистрируемыми из этих факторов были мужской пол (43,2%), ЧСС ≥ 80 уд/мин (27,5%), ФП (25,2%), ОНМК и ИМ в анамнезе (17,7% и 18,0%, соответственно), а более редко выявлялись ХОБЛ (8,5%) и сниженный уровень гемоглобина (7,2%).

Наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая была диагностирована в 70,5% случаев, не было ассоциировано с более высоким риском вышеуказанных событий как в амбулаторном регистре РЕГИОН в целом, так и у пациентов регистра ОНМК-ПО, в частности. У больных с большей давностью перене-

сенного ОНМК (регистр ОНМК-ЛД) наличие ХСН было ассоциировано с более высоким риском: смерти от всех причин (ОР 2,21; 95%ДИ 1,35-3,63; $p=0,002$); смерти от СС причин (ОР 3,20; ДИ 1,67-6,14; $p<0,001$); развития комбинированной ССКТ (ОР 2,43; ДИ 1,44-4,08; $p<0,001$). Фактор перенесенного ранее ИМ был ассоциирован у больных регистра ОНМК-ПО с более высоким риском как смерти от всех причин (ОР=2,16; ДИ 1,35-1,45; $p=0,001$), так и с риском развития комбинированной ССКТ (ОР=1,77; ДИ 1,09-2,87; $p=0,02$). Однако у пациентов регистра ОНМК-ЛД не выявлено значимой ассоциации фактора перенесенного ИМ и смертности, развития комбинированной ССКТ.

Фактор сахарного диабета (СД), диагностированного среди всех пациентов обоих регистров в 20,1% случаев, был ассоциирован с более высоким риском только смерти от всех причин (табл. 1). В отличие от пациентов регистра ОНМК-ПО, в котором не было значимой ассоциации СД с анализируемыми событиями, в регистре ОНМК-ЛД у лиц с СД были выше риски не только смерти от всех причин (ОР 2,32; ДИ 1,55-3,47; $p<0,001$), но и смерти от СС причин (ОР 1,95; ДИ 1,18-3,24; $p=0,001$), развития комбинированной ССКТ (ОР 1,70; ДИ 1,09-2,65; $p=0,02$).

С меньшим риском смерти от всех причин и от СС причин, развития комбинированной ССКТ было ассо-

циировано назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), бета-адреноблокаторов (кроме риска СС смерти) и статинов (табл. 1). Особо следует отметить, что у больных с отсутствием назначения антигипертензивной терапии при наличии артериальной гипертонии (АГ), что зафиксировано в 46,5% случаев, были выше риски: смерти от всех причин в 1,97 раза, от СС причин – в 1,87 раза, развития комбинированной ССКТ (в 1,5 раза).

За время наблюдения зарегистрировано относительно небольшое число случаев нефатального повторного ОНМК (n=57). Для данного события была выявлена значимость факторов мужского пола (ОР=1,84; ДИ 1,04-3,25; $p=0,03$), отсутствия антигипертензивной терапии при АГ (ОР=2,39; ДИ 1,16-4,94; $p=0,02$), назначения ИАПФ (ОР=0,27; ДИ 0,12-0,59; $p=0,001$), а также фактора ХСН (только для ОНМК-ЛД) – ОР=2,68; ДИ 1,10-6,50; $p=0,03$.

За время наблюдения были госпитализированы по поводу ССЗ 168 (17,0%) пациентов, причем, 86 из 254 госпитализаций (33,9%) были повторными. Доля госпитализированных в регистрах ОНМК-ПО и ОНМК-ЛД значимо не различалась (17,5% и 16,6%; $p=0,73$), однако доля повторных госпитализаций была в 5,4 раза выше в регистре ОНМК-ЛД (47,9% по сравнению с 8,8%; $p<0,0001$). Это было отчасти

Table 1. Factors, associated with a risk of death and composite cardiovascular endpoint in patients after acute cerebrovascular accident enrolled in outpatient registry REGION

Таблица 1. Факторы, ассоциированные с риском смерти и развития комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки у больных с перенесенным ОНМК, включенных в амбулаторный регистр РЕГИОН

Фактор	Смерть от всех причин, n=308 (ОР: 95%ДИ)	Смерть от СС причин, n=242 (ОР: 95%ДИ)	Комбинированная СС конечная точка*, n=285 (ОР: 95%ДИ)
Регистр (ОНМК-ЛД – реф)	3,12 (2,33-4,17); $p<0,001$	3,57 (2,63-5,00); $p<0,001$	2,94 (2,17-4,01); $p<0,001$
Возраст, на 1 год	1,10 (1,09-1,12); $p<0,001$	1,11 (1,09-1,13); $p<0,001$	1,08 (1,06-1,09); $p<0,001$
Пол (женский – реф)	2,01 (1,55-2,62); $p<0,001$	1,86 (1,38-2,50); $p<0,001$	1,73 (1,32-2,17); $p<0,001$
ХСН	1,20 (0,89-1,62); $p=0,23$	1,24 (0,88-1,74); $p=0,22$	1,05 (0,78-1,40); $p=0,76$
Фибрилляция предсердий	1,42 (1,09-1,86); $p=0,009$	1,55 (1,15-2,09); $p=0,004$	1,46 (1,11-1,93); $p=0,007$
ОНМК в анамнезе	1,64 (1,23-2,19); $p=0,001$	1,92 (1,40-2,63); $p<0,001$	1,70 (1,27-2,28); $p<0,001$
ИМ в анамнезе	1,45 (1,09-1,93); $p=0,011$	1,20 (0,85-1,69); $p=0,30$	1,44 (1,06-1,94); $p=0,02$
Гемоглобин <130 г/л (мужчины) или <120 г/л (женщины)	2,44 (1,58-3,79); $p<0,001$	2,45 (1,49-4,01); $p<0,001$	2,12 (1,35-3,34); $p=0,001$
ЧСС>80 уд/мин	1,51 (1,13-2,03); $p=0,006$	1,63 (1,18-2,25); $p=0,003$	1,53 (1,14-2,06); $p=0,006$
Сахарный диабет	1,56 (1,16-2,08); $p=0,003$	1,35 (0,96-1,90); $p=0,09$	1,21 (0,88-1,66); $p=0,24$
ХОБЛ	1,89 (1,34-2,66); $p<0,001$	1,88 (1,28-2,79); $p=0,001$	1,48 (1,01-2,17); $p=0,046$
Отсутствие АГТ при АГ	2,03 (1,42-2,88); $p<0,001$	1,94 (1,30-2,89); $p=0,001$	2,02 (1,41-2,90); $p<0,001$
Ингибиторы АПФ	0,60 (0,42-0,85); $p=0,005$	0,62 (0,42-0,93); $p=0,02$	0,48 (0,33-0,69); $p<0,001$
БРА	0,26 (0,13-0,50); $p<0,001$	0,27 (0,13-0,55); $p<0,001$	0,45 (0,26-0,79); $p=0,006$
Бета-адреноблокаторы	0,71 (0,50-0,99); $p=0,049$	0,75 (0,51-1,10); $p=0,14$	0,65 (0,45-0,92); $p=0,01$
Статины	0,59 (0,42-0,82); $p=0,002$	0,52 (0,35-0,76); $p=0,001$	0,71 (0,51-0,99); $p=0,04$

*Комбинированная СС конечная точка (смерть от СС причин, нефатальный инфаркт миокарда и ОНМК)

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СС – сердечно-сосудистый, реф – референсный регистр, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИМ – инфаркт миокарда, ЧСС – частота сердечных сокращений, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, АГТ – антигипертензивная терапия, АГ – артериальная гипертония, БРА – блокатор рецепторов ангиотензина, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

обусловлено большей длительностью наблюдения в регистре ОНМК-ЛД. Более детальный анализ подгрупп госпитализированных по поводу ССЗ больных в сравниваемых регистрах будет представлен в последующих публикациях. Среди всех 986 пациентов, включенных в регистр РЕГИОН, частота госпитализаций по поводу ССЗ была значимо ассоциирована с более молодым возрастом (IRR на 1 год = 1,03; ДИ 1,02-1,05; $p<0,001$), женским полом (IRR=2,40; ДИ 1,79-3,23; $p<0,001$), наличием ХОБЛ (IRR=2,44; ДИ 1,63-3,65; $p<0,001$) и ЧСС ≥ 80 уд/мин (IRR=1,51; ДИ 1,12-2,04; $p=0,007$)

Обсуждение

По данным амбулаторного регистра РЕГИОН у больных, перенесших ОНМК, смертность за период трехлетнего проспективного наблюдения составила 31,2%, что практически совпадает с данными регистра ЛИС-2 (31,5%) [8], но несколько меньше, чем по данному исследования, проведенного в Бразилии (33%) [13], и значительно ниже, чем в регистре инсульта в Швеции (43,4%) [14]. В амбулаторном регистре РЕГИОН смертность среди мужчин оказалась значимо выше, чем среди женщин, а более высокий риск смерти по данным многофакторного анализа был ассоциирован с мужским полом. В опубликованном мета-анализе 21 исследования пациентов с перенесенным ОНМК смертность среди женщин была выше, однако при использовании многофакторного анализа, в т.ч. с учетом фактора возраста, риск смерти от всех причин оказался значимо выше у мужчин. Кроме того, показано, что различия смертности у мужчин и женщин были наибольшими в первые 6 мес после инсульта, а женщины с инсультом имели более высокий риск смерти от цереброваскулярных заболеваний, тогда как мужчины – более высокий риск смерти от кардиоваскулярной патологии [15].

Выявленная более высокая смертность (как от всех, так и от СС причин) в нашем исследовании была ассоциирована с факторами МИ и ИМ в анамнезе, ФП и СД, что совпадает с данными исследований, проведенных в Австралии, Швеции и Литве [13,14,16]. Кроме того, в данных исследованиях показано значение тяжести и подтипа инсульта, наличия ХСН. В исследовании РЕГИОН наличие ХСН было ассоциировано с более высоким риском смерти только у пациентов регистра ОНМК-ЛД.

References / Литература

1. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(10):e56-e528. DOI:10.1161/CIR.000000000000659/
2. Skvortsova V.I., Shetova I.M., Kakorina E.P., et al. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for patients with vascular diseases in the Russian Federation. The Russian Journal of Preventive Medicine. 2018;21(1):4-10 (In Russ.) [Сквортцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., и др. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в

Большинство летальных исходов у пациентов, перенесших ОНМК, происходит после выписки из стационара, т.е. в течение периода амбулаторного наблюдения. Недавно опубликованные результаты эпидемиологических исследований и проспективных регистров инсульта указывают на высокую постгоспитальную смертность у перенесших ОНМК пациентов: в течение 28 суток – 13,2% [17]; за 1 год наблюдения – 20%-33% [15]; за 2-3 года – 28-35% (в т.ч. 43,2% среди лиц в возрасте ≥ 75 лет) – [8,11,18]; за 7 лет – 58% [8].

Полученные данные о меньшем риске смерти у постинсультных больных, получавших лечение ИАПФ, БРА и статинами, отчасти подтверждают результаты ряда зарубежных исследований [19-22], но требуют дальнейшего более детального анализа, в т.ч. – с учетом оценки выполнения пациентами врачебных назначений. Эти результаты будут представлены в наших последующих публикациях.

Заключение

По данным амбулаторного регистра РЕГИОН у больных, перенесших ОНМК, смертность за период трехлетнего проспективного наблюдения составила 31,2%. Более высокая смертность (как от всех, так и от СС причин) была ассоциирована с факторами: возраст, мужской пол, ОНМК и ИМ в анамнезе, ФП, ХОБЛ, СД, сниженный уровень Нb, ЧСС ≥ 80 уд/мин, отсутствие антигипертензивной терапии при АГ. У лиц, впервые обратившихся в поликлинику после перенесенного ОНМК, по сравнению с группой пациентов с ОНМК любой давности, зарегистрирована значимо более высокая смертность. Большая частота госпитализаций по поводу ССЗ была ассоциирована с более молодым возрастом, женским полом, наличием ХОБЛ и ЧСС ≥ 80 уд/мин. Назначение ИАПФ, БРА, бета-адреноблокаторов, статинов было ассоциировано с меньшим риском смерти, развития комбинированной СС конечной точки.

Конфликт интересов. Научный грант на выполнение исследования предоставлен компанией «Пфайзер», что не отразилось на результатах и собственном мнении авторов.

Disclosures. A scientific grant for the study was provided by Pfizer, which did not affect the results and authors' own opinions.

- результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации Профилактическая Медицина. 2018;21(1):4-10. DOI:10.17116/profmed20182114-10.
3. Liao Y., Greenlund K.J., Croft J.B., et al. Factors explaining excess stroke prevalence in the US Stroke Belt. Stroke. 2009;40(10):3336-41. DOI:10.1161/STROKEAHA.109.561688.
 4. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2016;37:2315-81. DOI:10.1093/eurheartj/ehw106.

5. Kernan W.N., Ovbiagele B., Black H.R., et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke*. 2014;45(7):2160-236. DOI:10.1161/STR.0000000000000024.
6. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Drapkina O.M., et al. Cardiovascular prevention 2017. Russian national recommendations. *Russ J Cardiol*. 2018;23(6):7-122 (In Russ.) [Бойцов С.А., Погосова Н.В., Драпкина О.М. и др. Кардиоваскулярная профилактика, 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;23(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
7. Boytsov S.A., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Registers in cardiology: their principles, rules, and real-word potential. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(1):4-9 (In Russ.) [Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишено Н.П., и др. Регистры в кардиологии. основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2013;12(1):4-9]. DOI:10.15829/1728-8800-2013-1-4-9.
8. Suvorov A.Y., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., et al. Evaluation of compliance with modern clinical recommendations of cardiovascular therapy aimed at improving outcomes in patients after a stroke (according to the LIS-2 registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):247-52. (In Russ.) [Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишено Н.П., и др. Оценка соответствия современным клиническим рекомендациям сердечно-сосудистой терапии, направленной на улучшение исходов у пациентов после перенесенного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2015;11(3):247-52]. DOI:10.20996/1819-6446-2015-11-3-247-252.
9. Chugunova S.A., Nikolaeva T.Y., Kuzmina Z.M., et al. Stroke epidemiology in Yakutsk based on the population-based register in 2015. *Far East Medical Journal*. 2017;3:80-85. (In Russ.) [Чугунова С.А., Николаева Т.Я., Кузьмина З.М., и др. Эпидемиология инсульта в Якутске по данным территориально-популяционного регистра за 2015 год. *Дальневосточный Медицинский Журнал*. 2017;3:80-5].
10. Boytsov S.A., Lukyanov M.M., Yakushin S.S., et al. The outpatient based registry RECVASA: prospective follow-up data, risk evalution and outcomes in cardiovascular patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(1):53-62 (In Russ.) [Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., и др. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка риска и исходы у больных с кардиоваскулярными заболеваниями. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2015;14(1):53-62]. DOI:10.15829/1728-8800-2015-1-53-62.
11. Loukianov M.M., Yakushin S.S., Martsevich S.Y., et al. Cardiovascular Diseases and Drug Treatment in Patients with the History of Cerebral Stroke: Data of the Outpatient Registry REGION. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2018;14(6):879-86 (In Russ.) [Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., и др. Сердечно-сосудистые заболевания и их медикаментозное лечение у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения: данные амбулаторного регистра РЕГИОН. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018;14(6):879-86]. DOI:10.20996/1819-6446-2018-14-6-879-886.
12. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Lukyanov M.M., et al. The study Hospital register of patients with acute cerebrovascular accident (REGION): characteristics of patient and outcomes of hospital treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(6):32-8 (In Russ.) [Марцевич С.Ю., Кутишено Н.П., Лукьянов М.М., и др. Госпитальный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН): портрет заболевшего и исходы стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2018;17(6):32-8]. DOI:10.15829/1728-8800-2018-6-32-38.
13. Cabral N.L., Muller M., Franco S.C., et al. Three-year survival and recurrence after first-ever stroke: The Joinville stroke registry. *BMC Neurol*. 2015;15:70. DOI:10.1186/s12883-015-0317-1.
14. Elneihoum A.M., Göransson M., Falke P., et al. Three-year survival and recurrence after stroke in Malmö, Sweden: an analysis of stroke registry data. *Stroke*. 1998;29:2114-17. DOI:10.1161/01.str.29.10.2114.
15. Phan H.T., Blizzard C.L., Reeves M.J., et al. Sex Differences in Long-Term Mortality After Stroke in the INSTRUCT (INternational STROKE oUtcomes tStudy). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003436. DOI:10.1161/CIRCOUCOMES.116.003436.
16. Radisauskas R., Tamosiunas A., Kranciuakait-Butylkiniene D., et al. Long-term survival after stroke in Lithuania: Data from Kaunas population-based stroke registry. *PLoS ONE*. 2019;14(7):e0219392. DOI:10.1371/journal.pone.0219392.
17. Takashima N., Arima H., Kita Y., et al. Incidence, Management and Short-Term Outcome of Stroke in a General Population of 1,4 Million Japanese. *Circ J*. 2017;81:1636-46. DOI:10.1253/circ.0.01777.
18. Andersen K.K., Olsen T.S. Social Inequality by Income in Short- and Long-Term Cause-Specific Mortality after Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019;28(6):1529-36. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.03.013.
19. Yusuf S., Islam S., Chow C.K., 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. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61215-4.
20. Rector T.S., Vickrey B.G., Wickstrom S.L., et al. Occurrence of Secondary Ischemic Events Among Persons With Atherosclerotic Vascular Disease. *Stroke*. 2002;33:901-6 DOI:10.1161/hs0402.105246.
21. Ermidin C.A., Rothwell P.M., Salimi-Khorshidi G., et al. Blood pressure and risk of vascular dementia: evidence from a primary care registry and a cohort study of transient ischemic attack and stroke. *Stroke*. 2016;47:1429-35 DOI:10.1161/STROKEAHA.116.012658.
22. Goldstein L.B., Amarenco P., Lamonte M., et al.; on behalf of the SPARCL Investigators. Relative effects of statin therapy on stroke and cardiovascular events in men and women: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study. *Stroke*. 2008;39:2444-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.107.513747.

About the Authors:

Mikhail M. Loukianov – MD, PhD, Head of Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Sergey S. Yakushin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

Sergey Yu. Martsevich – MD, PhD, Professor, Head of Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Alexander N. Vorobyev – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University n.a. Academician I.P. Pavlov

Kristina G. Pereverzeva – MD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov

Elena Yu. Okshina – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Alexander V. Zagrebelny – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Preventive Pharmacotherapy, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Vladislav G. Klyashtorny – PhD (in Biology), Researcher National Medical Research Center for Preventive Medicine

Egor V. Kudryashov – Programmer, Laboratory of Biostatistics, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Sergey A. Boytsov – MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Research Center of Cardiology

Oxana M. Drapkina – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine

Сведения об авторах:

Лукьянов Михаил Михайлович – к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики НМИЦПМ
Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Рязанский ГМУ

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

Воробьев Александр Николаевич – к.м.н., ассистент, кафедра поликлинической терапии и профилактической медицины, Рязанский ГМУ

Переверзева Кристина Геннадьевна – к.м.н., ассистент, кафедра госпитальной терапии, Рязанский ГМУ

Окшина Елена Юрьевна – к.м.н., с.н.с., отдел клинической кардиологии и молекулярной генетики НМИЦПМ

Загребельный Александр Васильевич – к.м.н., с.н.с., отдел профилактической фармакотерапии НМИЦПМ

Кляшторный Владислав Георгиевич – к.б.н., н.с., лаборатория биостатистики НМИЦПМ

Кудряшов Евгений Викторович – программист, лаборатория биостатистики НМИЦПМ

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор НМИЦ Кардиологии

Драпкина Оксана Михайловна – д.м.н., профессор, чл.корр. РАН, директор НМИЦ ПМ