

Михеева Наталья Викторовна

**Фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализ
лекарственных средств, применяемых для фармакотерапии инфаркта
мозга**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор

Решетько Ольга Вилоровна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ГБОУ ВПО Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Батищева Галина Александровна

доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ ГБОУ ВПО Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России

Магницкая Ольга Валерьевна

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__»_____ 2015 года в ____ на заседании диссертационного совета Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д.1)

С диссертационной работой можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1 на сайте www.volgmed.ru

Автореферат разослан « » 2015 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Бугаёва Любовь Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Цереброваскулярные заболевания являются серьезной медицинской и социальной проблемой [Островская В.О, 2012; Фонякин А.В. и соавт., 2012; Hojs R. et al., 2013]. В структуре причин общей смертности в России острые нарушения мозгового кровообращения составляют 21,4% и занимают второе место [Стаховская Л.В., Котов С.В, 2013; Хутиева Л.С., Ефремов В.В., 2013]. Среди всех инсультов на долю инфаркта мозга приходится около 80% [Стародубцева О.С., Бегичева С.В., 2012]. В среднем 60-80% пациентов, перенесших инфаркт мозга, выходят на инвалидность, при этом большинство из них нуждается в постороннем уходе и зависимы от окружающих [Скворцова В.И. и соавт., 2013; Go A.S. et al., 2014]. Кроме того, инфаркт мозга — серьезная финансовая нагрузка во всем мире [Мартынчик С.А., Соколова О.В., 2013; Laslett L.J. et al., 2012].

Для России фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования приобретают все большую актуальность [Ягудина Р.И. и соавт., 2011]. Основная цель фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики - способствование рациональному использованию лекарственных средств (ЛС), с точки зрения соотношения «стоимость-эффективность» [Петров В.И., 2008; Рачина С.А. и соавт., 2014]. Проведение фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического мониторинга является необходимым условием повышения эффективности фармакотерапии различными группами ЛС [Петров В.И., 2011; Ягудина Р.И. и соавт., 2012].

В настоящее время сложилась устойчивая система взглядов на вопросы фармакотерапии при инфаркте мозга, что нашло свое отражение в современных рекомендациях по лечению данного заболевания [Гусев Е.И. и соавт., 2009; ESO, 2008; Jauch E.C. et al., 2013; Kernan W.N. et al., 2014]. Известно, что выход клинических рекомендаций может оказывать существенное влияние на повседневную клиническую практику [Donnellan C. et al., 2013; Shayo E.H. et al., 2014]. Поэтому необходимы знания о сложившейся модели лечения инфаркта мозга на догоспитальном, госпитальном и амбулаторном этапах и ее эволюции за последние годы для оптимизации фармакотерапии и разработки учебно-информационных мероприятий. Инфаркт мозга - проблема чрезвычайной медицинской и социальной значимости, а поиск оптимальных методов коррекции нарушений мозгового кровообращения является одной из ведущих проблем клинической неврологии и фармакологии [Скворцова В.И., 2011].

Таким образом, проведение работы, направленной на фармакоэпидемиологическую и фармакоэкономическую оптимизацию терапии инфаркта мозга, представляется актуальным.

Степень разработанности проблемы

Значительный вклад в оптимизацию фармакотерапии инфаркта мозга был внесен посвященными данной проблеме фармакоэпидемиологическими исследованиями, проведенными как на территории России [Островская В.О., 2012; Бойцов С.А. и соавт., 2013], так и за рубежом [Qingjie S. et al., 2014; Seidel G et al., 2014]. В настоящее время считается, что назначение ЛС, для лечения и

профилактики тромбозов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и статинов, а также максимально длительный прием данных ЛС на амбулаторном этапе с целью вторичной профилактики, значительно повышает выживаемость и качество жизни больных с данной патологией [Furie K.L. et al., 2012; Kernan W.N. et al., 2014]. Однако, не проводилось исследований влияния выхода рекомендаций на фармакотерапию инфаркта мозга как на догоспитальном, так и на госпитальном этапах оказания медицинской помощи, а также фармакоэкономических исследований с оценкой затрат на лечение инфаркта мозга с проведением и без тромболитической терапии (ТЛТ). Кроме того, существуют крайне противоречивые данные о различиях в структуре применяемых ЛС при инфаркте мозга у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), а также у больных разных возрастных групп и в стационарах разных типов.

Цель исследования

Разработать пути оптимизации терапии инфаркта мозга на основании результатов фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа.

Задачи исследования

1. Исследовать основные клинические и демографические характеристики популяции больных инфарктом мозга и оценить спектр применяемых методов диагностики инфаркта мозга на госпитальном этапе оказания медицинской помощи в 2004-2006 и 2009-2011 гг.
2. Изучить структуру назначений ЛС и особенности фармакотерапии инфаркта мозга на догоспитальном и стационарном этапах в 2004-2006 и 2009-2011 гг. (после выхода рекомендаций Европейской Организации Инсульта и российских рекомендаций: национального руководства по неврологии и федерального руководства по использованию ЛС), а также в условиях стационаров различных типов в 2009-2011 гг. Оценить соответствие проводимой терапии современным российским руководствам и международным рекомендациям по лечению данной патологии.
3. Проанализировать особенности клинического статуса и фармакотерапии пациентов с инфарктом мозга при наличии ФП, а также в зависимости от возраста больных.
4. Изучить особенности клинического статуса и фармакотерапии, применяемой на амбулаторно-поликлиническом этапе лечения инфаркта мозга, с оценкой приверженности больных назначенному лечению.
5. Оценить безопасность и клиническую эффективность ТЛТ на госпитальном этапе лечения инфаркта мозга в реально сложившейся клинической (лечебной) практике.
6. Проанализировать структуру затрат на фармакотерапию инфаркта мозга в стационаре в 2009-2011 гг. Провести фармакоэкономическую оценку использования ТЛТ при инфаркте мозга (с использованием анализа «затраты-эффективность»).

Научная новизна исследования

Впервые изучены структура и особенности терапии инфаркта мозга на различных этапах оказания медицинской помощи (скорая догоспитальная помощь, госпитальная помощь (стационары различного типа), амбулаторно-поликлиническая помощь). Полученные результаты позволяют проследить соответствие проводимой терапии современным рекомендациям по лечению данного заболевания, а также влияние выхода новых рекомендаций на профиль лекарственных назначений при лечении инфаркта мозга. Впервые проведено фармакоэпидемиологическое исследование структуры назначений ЛС у больных с инфарктом мозга при наличии ФП, а также в зависимости от возраста пациентов. Впервые проведен клинико-экономический анализ ТЛТ при лечении инфаркта мозга с применением метода «затраты-эффективность», что позволило провести сравнительную оценку результатов и затрат на лечение инфаркта мозга с проведением и без ТЛТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных результатов можно проследить особенности фармакотерапии инфаркта мозга в реальной клинической практике, выработать основные пути ее оптимизации, улучшить качество лекарственной терапии на различных этапах оказания медицинской помощи больным с инфарктом мозга путем изменения профиля применяемых ЛС.

Показано значение проведения фармакоэпидемиологического анализа для оптимизации тактики ведения больных инфарктом мозга. Полученные сведения о популяции больных с инфарктом мозга, наиболее часто используемых методах диагностики данной патологии и структуре ЛС, назначаемых врачами для лечения этих пациентов, могут позволить внести коррективы в методику ведения больных с инфарктом мозга и повысить качество оказания медицинской помощи.

Полученные результаты позволяют определить влияние появления российских руководств и международных рекомендаций на тактику ведения пациентов с инфарктом мозга, а также верифицировать различия терапии на госпитальном этапе в зависимости от типа стационара, в котором проводится лечение.

На основании полученных данных оценена экономическая эффективность лечения инфаркта мозга с проведением и без проведения ТЛТ.

Методология исследования

Полученные практические результаты согласуются с основными положениями и принципами доказательной медицины. При проведении работы соблюдались правила научных исследований.

Теоретической и методологической основой исследования послужили фармакоэпидемиологические исследования отечественных и зарубежных ученых по данной проблеме, публикации в периодических изданиях, Национальное руководство по неврологии по редакцией Гусева Е.И., 2009 г., Федеральное руководство по использованию ЛС по редакцией Чучалина А.Г., обновляемое ежегодно в 2009-2014 гг., Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте по редакцией Гусева Е.И.,

2012 г., Клинические рекомендации Европейской Организации Инсульта по диагностике и лечению ишемического инсульта 2008 г., обновленные в 2009 г., Руководство по лечению больных ишемическим инсультом Американских Ассоциации Сердца и Инсульта 2007 г., обновленное в 2013 г., а также Руководство по вторичной профилактике инсульта Американских Ассоциации Сердца и Инсульта, 2008 и 2011 гг., обновленные в 2014 г.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Появление международных и российских рекомендаций и руководств по лечению инфаркта мозга позволило увеличить назначение ЛС с доказанной эффективностью в стационаре.
2. Тактика ведения пациентов, использование диагностических методов, выбор конкретного ЛС и обеспечение безопасности терапии при лечении инфаркта мозга зависят от типа лечебного учреждения и возраста пациентов. Наибольшая приверженность к существующим рекомендациям имеется в клинической больнице.
3. На амбулаторно-поликлиническом этапе лечения у пациентов с перенесенным инфарктом мозга отмечена недостаточная приверженность к рекомендованной фармакотерапии, и ее снижение с течением времени при вторичной профилактике.
4. По показателю «затраты/эффективность» для критериев эффективности «неврологический регресс по Шкале NIHSS $\geq$ 4 в течение первых 24 часов лечения», «степень функциональных ограничений по МШР 0-1 балла через 3 месяца лечения» и «снижение суммарного уровня инвалидизации и смертности за 3 месяца» проведение ТЛТ является экономически целесообразным.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе исследования результатов достигалась за счет формирования однородности выборки участников, применения адекватных параметрических и непараметрических методов биостатистики, анализа результатов, обоснования и согласованности проведенных ранее исследований с полученными данными

По результатам исследования опубликовано 23 работ, из них 9 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Материалы диссертационного исследования были представлены на 3-м Всероссийском научно-практическом семинаре для молодых ученых «Достижения молекулярной медицины как основа разработки инновационных ЛС» (Волгоград, 2011), на XIV международном конгрессе МОООФИ «Справедливость, Качество, Экономичность: от общегосударственных решений до решений на уровне больницы» (Москва, 2011), на XIX Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2012), на IV съезде фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» (Казань, 2012), на 4-м Всероссийском научно-практическом семинаре для молодых ученых «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых ЛС» (Волгоград, 2012), на XX Российском национальном конгрессе "Человек и

лекарство" (Москва, 2013), на Первой Летней Балтийской школе по клинической фармакологии с международным участием (Калининград, 2013), на XXI Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (Москва, 2014), на IX Национальном Конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» (Уфа, 2015).

Личный вклад автора

Диссертация представляет самостоятельный труд автора. Имеет внутреннее единство и содержит совокупность новых научных результатов, выдвигаемых автором. Автору принадлежит ведущая роль в анализе данных литературы по теме диссертационной работы, проведении практической части исследования, статистической обработке и описании результатов исследования. Материалы работы являются результатом собственных исследований. Автор лично занимался сбором материала (историй болезней), затем данные заносились в разработанную автором индивидуальную регистрационную карту и электронную базу данных, включавшую 1367 наблюдений, которые статистически обработаны с использованием компьютерных программ Excel и Statistica 10 для Windows XP. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от теоретической и практической реализации поставленных задач до обсуждения результатов в научных публикациях.

Структура и объем работы

Диссертация изложена на 239 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, научно-практических рекомендаций, списка литературы, включающего 303 источника (95 - отечественных и 208 - зарубежных). Работа иллюстрирована 34 таблицами, 33 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе представлен анализ отечественной и зарубежной литературы по проблеме фармакотерапии инфаркта мозга. В первом разделе рассматриваются патогенетические аспекты развития инфаркта мозга. Второй раздел обзора литературы посвящён современным представлениям о терапии инфаркта мозга, основанным на рекомендациях по ведению данных больных, в которых описана актуальная информация по фармакотерапии инфаркта мозга с позиции доказательной медицины. В третьем разделе представлены зарубежные и отечественные фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования, в которых отражены особенности лечения инфаркта мозга в реальной клинической практике.

Вторая глава диссертации содержит описание материалов и методов исследования. Работа носила аналитический характер. На I этапе было проведено фармакоэпидемиологическое исследование, состоящее из двух частей:

ретроспективного исследования догоспитального и стационарного этапов лечения инфаркта мозга и проспективного исследования приверженности больных на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Для анализа показателей, характеризующих догоспитальный этап лечения инфаркта мозга, использовались данные сопроводительных листов станций (отделений) скорой медицинской помощи (СМП) (форма №114/у). Для анализа стационарного этапа терапии оценивались данные историй болезней (форма 003/у). Проанализировано 762 случая лечения инфаркта мозга больных, поступивших в стационар клинической больницы (КБ) (216 пациентов) и неклинической больницы (НКБ) (546 пациентов) с 1 января 2009 года по 31 декабря 2011 года с диагнозом «Инфаркт мозга». Для сравнения были проанализированы 542 истории болезни пациентов, госпитализированных в период с 1 января 2004 года по 31 декабря 2006 года в КБ (324 пациента) и НКБ (218 пациентов). Выбор 2004-2006 гг., для сравнения с показателями 2009-2011 гг., обусловлен тем, что в указанном временном промежутке были разработаны рекомендации по лечению инфаркта мозга. В исследование включались пациенты 18 лет и старше, с диагнозом «Инфаркт мозга» при выписке, госпитализированные в острый период (до 28 дней). Из исследования исключались пациенты, у которых в ходе госпитализации диагноз «Инфаркт мозга» не подтверждался или развивался при патологии сосудов головного мозга, опухоли или в результате ревматического поражения клапанного аппарата сердца, а также пациенты, переведенные из другого стационара и умершие больные. Выбор историй болезней осуществлялся с помощью датчика случайных чисел.

В специально разработанную индивидуальную регистрационную карту заносятся данные историй болезней: демографические характеристики пациентов (пол, возраст), анамнез жизни, факторы риска, диагноз (основной, сопутствующий, осложнения), отмечалось время поступления в стационар (рассчитывался временной промежуток «симптом - стационар» - время от начала сосудистой катастрофы до поступления в стационар); методы обследования и их результаты; ЛС, назначенные больному для постоянной терапии инфаркта мозга на стационарном этапе и при выписке, с указанием длительности и режима их применения (доза, кратность, путь введения); длительность госпитализации; а также данные сопроводительных листов СМП: время возникновения сосудистой катастрофы, время приезда СМП (рассчитывался временной показатель «время с момента вызова СМП до госпитализации в стационар»), ЛС, назначенные пациентам на догоспитальном этапе с указанием названия, дозы, времени, пути и кратности введения. Впоследствии полученная информация была перенесена в электронную базу данных.

Для оценки фармакотерапии госпитальный этап разбивался на 3 части: первые 24-48 часов терапии в стационаре; терапия, проводимая в течение госпитализации; рекомендации, данные при выписке из стационара.

В проспективное исследование приверженности на амбулаторно-поликлиническом этапе были включены 106 пациентов старше 18 лет неврологического отделения одного из стационаров г. Саратова последовательно

госпитализированные в период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2009 г. с диагнозом: «Инфаркт мозга», давших согласие на участие в исследовании. В течение 3-х лет проводилось наблюдение за данными больными на амбулаторном этапе лечения. Пациентам было предложено прийти на визиты через 6 месяцев, 1 год и через 3 года от момента выписки. На визитах проводились контрольные осмотр и опрос пациентов по шкале комплаентности Мориски-Грин. Для этой цели была разработана индивидуальная карта, в которой фиксировались данные о клиническом состоянии больного, наличии осложнений инфаркта мозга, обострениях сердечно-сосудистой патологии, данные о прохождении реабилитации и проводимом лечении.

Анализировалась частота назначения ЛС по фармакологическим группам. ЛС с доказанной эффективностью считались ЛС, соответствующие уровню доказательности IA.

На II этапе проводилось фармакоэкономическое исследование, также состоящее из двух частей. Первая часть исследования включала оценку структуры прямых затрат на фармакотерапию инфаркта мозга в 2009-2011 гг. (762 пациента) с использованием ABC - и частотного анализа. ABC анализ предполагал процентное распределение расходов на лекарственные средства в исследуемой группе больных. Рассчитывали количество и частоту применения каждого препарата, использовавшегося для лечения основного заболевания и осложнений. Средняя стоимость препаратов по международному непатентованному названию (МНН) выводилась на основании средней оптовой стоимости торговых препаратов.

Во вторую часть фармакоэкономического исследования последовательно с 01.07.2013 по 28.02.2014 г. были включены 63 пациента с инфарктом мозга, экстренно госпитализированные в сосудистые центры г. Саратова. Исследование носило обсервационный характер. Были сформированы две группы больных: одной из которых назначалась стандартная терапия в сочетании с ТЛТ, второй - только стандартная терапия (ТЛТ терапия данной категории пациентов по неустановленным причинам не проводилась).

Критериями отбора явились: верифицированный на основании клинической картины и данных рентгеновской КТ и/или МРТ диагноз инфаркт мозга, возраст пациента от 18 до 80 лет, тяжесть неврологического дефицита по шкале Национального института здоровья США (NIHSS) 8-16 баллов, госпитализация в период 4,5 часового «терапевтического окна». Степень функциональных ограничений по модифицированной шкале Рэнкина (МШР) в обеих группах при поступлении составила 4 балла.

Критерии исключения в исследование совпадали с противопоказаниями к ТЛТ, описанными в Рекомендациях по проведению ТЛТ при ишемическом инсульте в 2012 г. [Гусев Е.И., 2012].

Эффективность и безопасность проводимой терапии в сформированных группах пациентов определяли на основании клинической динамики и развития осложнений (по шкале NIHSS, по МШР через 3 месяца от начала заболевания,

критерием безопасности ТЛТ считали частоту и выраженность геморрагической трансформации).

Клинико-экономический анализ лечения проводили с применением метода «затраты-эффективность». Анализовались показатели соотношения «затраты/эффективность» для пациентов, которым проводилась ТЛТ и для больных без реперфузионной терапии, что позволило провести сравнительную оценку результатов и затрат вмешательств с различной эффективностью. Оценивались только прямые медицинские затраты на «койко-день» и услуги параклинических отделений, которые вычисляли по прейскурантам на медицинские услуги, оказываемые в сосудистых центрах г. Саратова от июля 2013 г. Затраты на ТЛТ рассчитывались прямым способом на основании предельной отпускной цены производителя и предельной розничной цены за июль 2013 г.

Показателями эффективности при проведении клинико-экономической оценки терапии являлись:

1. количество больных (%), у которых был отмечен полный регресс неврологической симптоматики или уменьшение неврологических нарушений не менее, чем на 4 балла по шкале NIHSS в течение первых 24 часов;
2. количество больных (%), у которых наблюдалось снижение степени функциональных ограничений до 0-1 балла по МШР через 3 месяца лечения;
3. количество больных (%), у которых выявлено снижение суммарного уровня инвалидизации (т.е. количества пациентов, у которых через 3 месяца инвалидизация по МШР составила ≤ 1 балл) и смертности за 3 месяца лечения.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программ STATISTICA 6.0, Microsoft Office Excel 2010. Для всех анализируемых показателей в зависимости от типа распределения данных выполнялась описательная статистика. Вычислялись: средняя арифметическая; стандартное отклонение; стандартная ошибка среднего значения; минимальное и максимальное значения; медиана; мода. Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Поскольку при проверке гипотезы о нормальном распределении данных (критерий Колмогорова-Смирнова) не все данные имели нормальное распределение, были применены методы непараметрической статистики – критерий (Мак-Немара) хи-квадрат для количественных переменных, отношение шансов с определением точного критерия Фишера для качественных переменных. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Третья глава посвящена результатам собственного исследования.

В первом и втором разделах представлен I этап исследования, который включает результаты ретроспективного и проспективного фармакоэпидемиологических исследований.

Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование

Клинические и демографические характеристики исследованных больных совпадали с современными представлениями о факторах риска инфаркта мозга: мужской пол; возраст старше 55 лет у мужчин и 60 лет - у женщин; АГ, церебральный атеросклероз, гиперхолестеринемия являлись наиболее распространенными факторами риска в данном исследовании (табл. 1). Наибольшая доля заболевших выявлена в группе лиц пожилого возраста.

таблица 1

Демографические характеристики и данные анамнеза пациентов на момент госпитализации

Показатель	2004-2006 гг.		2009-2011 гг.	
	КБ (n=324)	НКБ (n=218)	КБ (n=216)	НКБ (n=546)
Средний возраст, мужчины, годы ($M \pm m$)	60,1 $\pm$ 12,4	57,9 $\pm$ 9,7	60,6 $\pm$ 10,1	63,3 $\pm$ 11,9
Средний возраст, женщины, годы ($M \pm m$)	64,4 $\pm$ 11,0	64,2 $\pm$ 12,3	66,0 $\pm$ 11,2	68,9 $\pm$ 11,3
Мужчины, %	54,9	58,3	53,7	55,5
Возраст старше 60 лет, %	58,6	53,2	62,5	65,0
Данные анамнеза (% от общего количества больных)				
АГ	96,3	95,4	94,9	94,1
ИБС (стенокардия, перенесенный ИМ)	26,5	73,4 ¹	33,3	77,3 ²
ФП	8,3	8,7	18,5 ³	16,3 ⁴
Инсульт в анамнезе	13,3	15,1	9,7	29,3 ^{2,4}
Атеросклероз церебральных артерий	82,1	80,3	85,6	77,8 ²
Гиперхолестеринемия	76,0	75,7	79,6	72,8
Сахарный диабет 2 тип	16,4	11,9	17,1	15,6
ИМТ/Ожирение	2,2	5,0	4,6	9,32

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ - избыточная масса тела; ¹ - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей КБ и НКБ в 2004-2006 гг.; ² - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей КБ и НКБ в 2009-2011 гг.; ³ - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей КБ в 2009-2011 гг. и в 2004-2006 гг.; ⁴ - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей НКБ в 2009-2011 гг. и в 2004-2006 гг.

Фармакоэпидемиология ЛС, применяемых бригадами СМП, при оказании помощи больным инфарктом мозга по данным ретроспективного исследования

Среднее время с момента вызова СМП до госпитализации в 2009-2011 гг. достоверно уменьшилось по сравнению с 2004-2006 гг. ($110 \pm 49,2$ мин.) и составило $81,3 \pm 34,0$ мин. ($p < 0,05$).

В 2009-2011 гг. достоверно возросло количество пациентов, доставленных в стационар в течение первых 4,5 часов с момента развития острой неврологической симптоматики ($p < 0,05$) (табл. 2). Эти больные являются кандидатами на проведение ТЛТ, которая является терапией выбора инфаркта мозга.

таблица 2

Количество больных (%) в зависимости от времени госпитализации в стационар

	До 4,5 часов	От 4,5 до 24 часов	От 24-х часов до 3-х дней	Больше 3-х дней
2004-2006 гг. (n=542)	17,0	33,9	26,8	22,3
2009-2011 гг. (n=762)	27,8*	30,0	24,1	18,1

Примечание: * - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей в 2004-2006 гг. и 2009-2011 гг.

В среднем каждому больному в 2004-2006 гг. было назначено $2,9 \pm 1,4$ ЛС (с доказанной эффективностью $1,2 \pm 0,4$ ЛС), в 2009-2011 гг. - $2,3 \pm 1,0$ ЛС (с доказанной эффективностью $1,14 \pm 0,4$ ЛС), ($p > 0,05$).

В 2009-2011 гг. снизилась частота назначений СМП антикоагулянтов, нифедипина, фуросемида, аминофиллина и ноотропов ($p < 0,05$), стали чаще назначаться иАПФ и бета-адреноблокаторы (β -АБ) ($p < 0,05$), однако нейропротекторы продолжали применяться в более, чем половине случаев ($p > 0,05$) (табл. 3).

таблица 3

Частота (%) назначения различных фармакологических групп ЛС для терапии инфаркта мозга на догоспитальном этапе

Фармакологическая группа	2004-2006 гг. (n=542)	2009-2011 гг. (n=762)
Антиагреганты (АСК ¹)	4,2	3,8
Антикоагулянты (гепарин)	6,6*	-
ИАПФ ² (каптоприл)	4,6*	26,9
β -адреноблокаторы	5,2*	11,5
БКК ³ (нифедипин)	4,4*	1,3
Диуретики (фуросемид)	31,2*	7,6
Сосудорасширяющие (аминофиллин)	40,6*	7,2
Растворы электролитов	15,5*	26,6
Ноотропы (пирацетам, холина альфосцерат, цитиколин и др.)	22,3*	11,5
Нейропротекторы ($MgSO_4$, глицин, этилметилгидроксипиридина сукцинат)	64,4	57,7
Другие препараты	51,1	46,2

Примечание:¹АСК – ацетилсалициловая кислота; ²ИАПФ - ингибиторы ангиотензин - превращающего фермента; ³БКК - блокаторы кальциевых каналов; * - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. и 2004-2006 гг.

Далее в первом разделе обсуждается выход национальных и международных руководств по лечению инфаркта мозга (в т.ч. рекомендаций Европейской Организации Инсульта) и их влияние на качество диагностики и фармакотерапию инфаркта мозга, что позволило увеличить в 2009-2011 гг. число пациентов, которым проводилась нейровизуализация (табл. 4), и количество назначений ЛС с доказанной эффективностью (антиагрегантов, антигипертензивных, статинов), как в КБ, так и в НКБ (табл. 5).

таблица 4

Количество больных (%), которым проведено инструментальное обследование с целью подтверждения диагноза инфаркта мозга в стационаре

Показатель	2004-2006 гг. (n=542)	2009-2011 гг. (n=762)	2009-2011 гг.	
			КБ (n=216)	НКБ (n=546)
МРТ ¹	39,3	76,1*	58,3	83,2**
КТ ²	12,7	18,9*	39,8	10,6**
ДИЭиИКА ³	3,3	33,1*	14,8	40,3**
ДИБЦА ⁴	0	2,2*	7,9	0**
МР/КТ-ангиография	0	1,7*	0	2,4**
Rg-череп	23,1	4,5*	1,4	5,7**
L-пункция ⁵	16,8	2,5*	1,9	2,7
ЭХО-ЭС ⁶	40,5	60,2*	0	84,1**
РЭГ ⁷	7,2	10,1	0,9	13,7**

Примечание: ¹МРТ – магнито-резонансная томография; ²КТ – компьютерная томография; ³ДИЭиИКА – дуплексное исследование экстра- и интракраниальных артерий; ⁴ДИБЦА - дуплексное исследование брахиоцефальных артерий; ⁵L-пункция – люмбальная пункция; ⁶ЭХО-ЭС - эхоэнцефалоскопия; ⁷РЭГ- реоэнцефалография; * - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей в 2009-2011 гг. и в 2004-2006 гг.; ** - $p \leq 0,05$ при сравнении показателей в КБ и НКБ.

В 2009-2011гг. по сравнению с 2004-2006 гг. выявлено значимое увеличение числа пациентов, которым проведена КТ/МРТ головного мозга (95% против 52%, $p < 0,05$), в том числе в период до 24-х часов (29,7% против 24,1%, $p < 0,05$), что, возможно, связано с выходом рекомендаций Европейской Организации Инсульта по лечению инфаркта мозга и национального руководства по неврологии. Объем обследования пациентов наиболее соответствовал клиническим рекомендациям в КБ и был недостаточен в НКБ ($p < 0,05$).

Фармакоэпидемиология ЛС, применяемых для терапии инфаркта мозга на госпитальном этапе по данным ретроспективного исследования

Частота (%) назначения основных групп препаратов при инфаркте мозга в исследованных стационарах

Группы препаратов	Первые сутки				С первых 24 часов до выписки				Рекомендации при выписке			
	2004-2006 гг. (n=542)	2009-2011 гг. (n=762)	2009-2011 гг. (n=542)		2004-2006 гг. (n=542)	2009-2011 гг. (n=762)	2009-2011 гг. (n=542)		2004-2006 гг. (n=542)	2009-2011 гг. (n=762)	2009-2011 гг. (n=542)	
			КБ (n=216)	НКБ (n=546)			КБ (n=216)	НКБ (n=546)			КБ (n=216)	НКБ (n=546)
ЛС, для профилактики и лечения тромбозов	16,8⁶	68,1^{1,3,4}	62,0	70,5^{2,10}	21,4⁷	89,1¹	81,5¹⁴	92,1^{2,9}	34,5	84,0¹	90,3^{12,13}	81,5^{2,11}
Тромболитики	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Антиагреганты	4,2 ⁶	56,7 ^{2,3,4}	52,7 ³	58,2 ^{9,10}	7,0 ⁷	73,1 ^{1,5}	59,7	78,4 ²	33,9	81,9 ¹	89,3 ¹³	78,9 ²
Антикоагулянты/ ОАК	6,1 ⁶ /0	5,5 ⁴ /0	7,4/0	4,8/0	8,7 ⁷ /0	5,5 ⁵ /0,4	10,2/0,5	3,7 ² /0,4	0,2/0,4	0/0,4	0/0,5	0/0,4
Антиагреганты +антикоагулянты	6,5 ⁶	5,9	1,9	7,5 ²	5,7 ⁷	10,1 ⁵	11,1 ¹⁴	9,7	-	1,7	0,5 ¹³	2,2
Антигипертензивные ЛС	65,1⁸	84,8^{1,3}	83,8	85,2	71,2⁷	95,3^{1,5}	95,4¹⁴	95,2⁹	56,1	91,2¹	94,4	89,9¹¹
иАПФ	30,3 ⁵	69,3 ^{1,3}	71,8	68,2	41,3 ⁷	79,0 ^{1,5}	80,1 ¹⁴	78,5 ⁹	48,3	67,6 ¹	73,6	65,2 ^{2,11}
АРА II	-	0,8	-	1,0	-	2,5	-	3,5 ⁹	-	4,2	4,6	3,9 ¹⁰
Диуретики	47,0 ⁶	43,3 ^{3,4}	55,6	38,5 ²	43,9 ⁷	57,6 ⁵	60,2	56,5 ⁹	15,9	51,7 ¹	55,6	50,2 ^{10,11}
β-АБ	8,3	33,6 ^{1,3,4}	11,1	42,5 ^{2,10}	10,3	47,1 ¹	14,4	47,1 ^{2,9}	12,0	43,7 ¹	18,1 ¹²	53,8 ^{2,11}
Статины	-	5,5^{1,3,4}	3,2	6,4	-	9,2^{1,5}	1,8	12,1²	1,3^{6,7}	25,6¹	25,5	25,6
Ноотропы, метаболические и вазоактивные	96,1	96,2³	97,2	95,8	96,5⁷	100^{1,5}	100¹⁴	100⁹	83,9	94,1¹	88,0^{12,13}	96,6^{1,11}

Примечание: ¹ - p<0,05 при сравнении показателей в 2004-2006 гг. и 2009-2011 гг.; ² - p<0,05 при сравнении показателей в НКБ и КБ; ³ - p<0,05 при сравнении показателей в 2009-2011 гг. при поступлении и в стационаре; ⁴ - p<0,05 при сравнении показателей в 2009-2011 гг. при поступлении и при выписке; ⁵ - p<0,05 при сравнении показателей в 2009-2011 гг. в стационаре и при выписке; ⁶ - p<0,05 при сравнении показателей в 2004-2006 гг. при поступлении и при выписке; ⁷ - p<0,05 при сравнении показателей в 2004-2006 гг. в стационаре и при выписке; ⁸ - p<0,05 при сравнении показателей в 2004-2006 гг. при поступлении и в стационаре; ⁹ - p<0,05 при сравнении показателей в НКБ при поступлении и в стационаре; ¹⁰ - p<0,05 при сравнении показателей в НКБ при поступлении и при выписке; ¹¹ - p<0,05 при сравнении показателей в НКБ в стационаре и при выписке; ¹² - p<0,05 при сравнении показателей в КБ при поступлении и при выписке; ¹³ - p<0,05 при сравнении показателей в КБ в стационаре и при выписке; ¹⁴ - p<0,05 при сравнении показателей в КБ при поступлении и в стационаре.

Пациентам, госпитализированным в течение 4,5-х часов после начала инфаркта мозга, рекомендуется проведение ТЛТ с помощью rtPA (0,9 мг/кг массы тела, максимальная доза 90 мг), которая значительно улучшает исход (класс I, уровень A), однако в ретроспективном исследовании как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг. ТЛТ не назначалась.

Если провести ТЛТ после нейровизуализирующего исследования невозможно, пациентам с инфарктом мозга как можно раньше (в течение 24-48 часов) должны назначаться антиагреганты (класс I, уровень A). Однако, только меньше половины больных, находившихся на стационарном лечении в больницах г. Саратова в 2004-2006 гг., получали лечение ЛС данной группы. В 2009-2011 гг. частота назначений антиагрегантов возросла ($p < 0,05$): на стационарном этапе антиагреганты достоверно чаще назначались в НКБ ($p < 0,05$), при выписке – в КБ ($p < 0,05$). Наиболее часто применяющимся антиагрегантом, как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг. была АСК ($p < 0,05$). Кроме того, в 2009-2011 гг. более широко стала использоваться комбинация АСК+гидроксид магния и кишечнорастворимые формы АСК ($p < 0,05$). Комбинация АСК+клопидогрел увеличивает число геморрагических осложнений [The ACTIVE, 2009; Furie K.L. et al. 2012; Kernan W.N. et al., 2014], поэтому считается нежелательной для лечения пациентов с инфарктом мозга, однако в реальной практике в 2009-2011 гг. использовалась у 0,5% больных. Достоверных различий в частоте назначения антиагрегантной терапии на всех этапах лечения среди пациентов до 60 лет и старше 60 лет не выявлено (70,6% и 74,5%, $p > 0,05$).

Пациентам с острым ишемическим инсультом не рекомендуется раннее назначение нефракционированного, низкомолекулярного гепарина и гепариноидов (Класс I, уровень A), однако, в реальной практике как в 2009-2011 гг., так и в 2004-2006 гг., выявлена часть пациентов, получающих данные ЛС как в монотерапии, так и в комбинации с антиагрегантами, что увеличивает риск геморрагических осложнений. При этом в КБ данные ЛС применялись чаще, чем в НКБ ($p < 0,05$).

Самым часто назначаемым антигипертензивным препаратом на стационарном этапе лечения был иАПФ эналаприл (2004-2006 гг. – 34,7%; 2009-2011 гг. – 63%, $p < 0,05$), однако его влияние на заболеваемость и смертность после инфаркта мозга не изучено. Периндоприл назначался в единичных случаях, как в 2004-2006 гг. - 1,8%, так и в 2009-2011 гг. - 2,5%, ($p > 0,05$): в КБ - 0,9% и НКБ - 3,1%, ($p > 0,05$). Рамиприл вообще не рекомендовался, что следует отнести к недостаткам проводимой антигипертензивной терапии. Пациентам моложе 60 лет реже ($p < 0,05$) на всех этапах лечения проводилась антигипертензивная терапия.

В 2009-2011 гг. по сравнению с 2004-2006 гг. возросло количество больных, получающих индапамид, как при поступлении (с 3,1% до 12,2%) и на стационарном этапе (с 6,1% до 19,7%), так и при выписке (с 12,2% до 22,7%), ($p < 0,05$). Частота назначения данного ЛС в КБ и НКБ на всех этапах лечения не отличалась ($p > 0,05$). У пожилых больных данное ЛС назначалось чаще (22,2% против 15,1%, $p < 0,05$).

По данным проведенного исследования в 2009-2011 гг. фуросемид стал назначаться при поступлении достоверно реже (12,6%) по сравнению с 2004-2006 гг. (41,1%) ($p<0,05$).

β -АБ при АГ у пациентов, перенёсших инфаркт мозга, независимо от уровня АД, достоверно уменьшают частоту повторных нарушений мозгового кровообращения [Гусев Е.И. и соавт., 2009], однако в настоящем исследовании данная группа препаратов активно использовалась при лечении сопутствующих заболеваний (ИБС, ФП, сердечной недостаточности).

Выявлено достоверное увеличение частоты назначений гипополипидемических ЛС в 2009-2011 гг. при выписке по сравнению с 2004-2006 гг. ($p<0,05$), однако частота их назначения остается низкой (не более 30%). Статины на госпитальном этапе у пациентов моложе 60 лет (9,9%) и старше 60 лет (8,8%) назначались недостаточно ($p>0,05$).

В настоящее время отсутствуют рекомендации по лечению острого инфаркта мозга при помощи нейропротективных препаратов (Класс III, уровень А), однако в реальной практике на стационарном этапе как в 2009-2011 гг., так и в 2004-2006 гг. данные ЛС назначались >90% больных. При выписке на амбулаторный этап данная группа ЛС в КБ рекомендовалась достоверно реже, чем в НКБ ($p<0,05$).

Несмотря на то, что большая часть исследований не показала положительного влияния внутривенной инфузионной терапии и гемодилюции на исход инфаркта мозга [Asplund K. et al., 1993], выявлено частое назначение ЛС данной группы в ходе стационарного лечения, как в 2004-2006 гг. - 82,5%, так и в 2009-2011 гг. - 76,9%, ($p<0,05$). Проведение инфузионной терапии в остром периоде инфаркта мозга с применением физиологического раствора является общепринятой практикой и является предпочтительным в отличие от раствора декстрозы [Gray C.S. et al., 2007], частота назначения которой на стационарном этапе превалировала в НКБ (42,1% против 22,7%, $p<0,05$).

Пациентам старше 60 лет чаще в стационаре назначались ЛС других фармакологических групп для лечения осложнений заболевания ($p<0,05$), что было обусловлено их более тяжелым клиническим состоянием.

Также выявлена низкая частота назначения общих немедикаментозных рекомендаций пациентам с инфарктом мозга (диета, контроль АД, проведение реабилитации) как в 2004-2006 гг., так и в 2009-2011 гг., особенно в группе старше 60 лет ($p<0,05$) и в КБ ($p<0,05$), несмотря на достоверное увеличение данных назначений в 2009-2011 гг. ($p<0,05$).

Кроме того, были рассмотрены особенности фармакотерапии инфаркта мозга при ФП (высокий риск по CHADS 2) у 129 пациентов за 2009-2011 гг. Отмечена низкая частота применения варфарина на госпитальном этапе (3,9%). В ряде случаев использовалась нерациональная комбинация варфарина и АСК (0,8%). Достоверных отличий в частоте рекомендации оральных антикоагулянтов (ОАК) в КБ и НКБ не выявлено ($p>0,05$). ОАК на амбулаторный этап рекомендовались в 3,9%, в 96,1% пероральные антикоагулянты не назначались.

Напротив, отмечено возрастание частоты применения антиагрегантов (АСК) при выписке из стационара с 66,7% до 74,4%, ($p>0,05$).

Для плановой терапии, направленной на контроль ЧСС у больных с ФП, преимущественно использовалась монотерапия β -АБ (39,3%) или комбинация β -АБ с дигоксином (18,7%), что соответствует современным рекомендациям по ведению пожилых больных.

Проспективное фармакоэпидемиологическое исследование

При изучении амбулаторного этапа лечения инфаркта мозга было выяснено, что с течением времени (в течение 3-х лет наблюдения) приверженность фармакотерапии больных уменьшается ($p<0,05$) (табл. 6). Пациенты, нерегулярно принимающие ЛС, как правило, не наблюдались в поликлиниках по месту жительства, что согласуется с данными других авторов [Богатырева М.Д. и соавт., 2012; Василевская О.В. и соавт., 2012].

таблица 6

Частота применения ЛС по группам больными инфарктом мозга в течение 3-х лет с момента выписки из стационара

Группы ЛС	Число пациентов при выписке (n=106)		Число пациентов через 6 мес. (n=106)		Число пациентов через 1 год (n=84)		Число пациентов через 3 года (n=82)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Антигипертензивные	99	93,4	94	88,7	75	89,3	67	81,7 ¹
ЛС для лечения и профилактики тромбозов	78	73,5	73	68,8	56	66,7	54	65,8
Статины	16	15,1	10	9,4	6	7,1	6	7,3 ⁴
ЛС с метаболическим и вазоактивным действием, ноотропы	91	85,8	85	80,2	62	73,8 ²	55	67,1 ^{3,5}
Сахароснижающие	12	11,3	12	11,3	10	11,9	10	12,2
Антиаритмические	9	8,5	9	8,5	7	8,3	8	9,8
Другие ЛС	25	23,6	19	17,9	18	21,4	22	26,8

Примечание: Группа другие ЛС включала ферменты, гормональные ЛС, бронхолитики, антибиотики, хондропротекторы, нитраты, психотропные, антиспастические, препараты гистамина. Достоверность разницы показателей по сравнению с выпиской: ¹- $p = 0,0133$; ²- $p = 0,0382$; ³- $p = 0,0023$; ⁴- $p = 0,0495$; достоверность разницы показателей по сравнению с этапом через 6 мес.: ⁵- $p = 0,041$

Уменьшение приверженности к рекомендованной терапии – ЛС с доказанной эффективностью – происходило к первому и третьему году с момента заболевания, а среднее количество ЛС, принимаемых одним больным в сутки, снизилось уже через 6 месяцев с момента выписки ($p<0,05$) (табл. 7).

таблица 7

Среднее количество ЛС, принимаемых одним пациентом в сутки, в течение 3-х лет с момента выписки из стационара

Назначение ЛС	При выписке (ср. знач.± σ)	Через 6 мес. (ср. знач.± σ)	Через 1 год (ср. знач.± σ)	Через 3 года (ср. знач.± σ)
Среднее количество ЛС/сут	4,60 ± 1,25	4,02±1,43 ¹	3,38±1,47 ²	3,27±1,54 ³
Среднее количество ЛС с доказанной эффективностью/сут	3,01 ± 1,32	3,06±1,23	2,29±1,07 ⁴	2,15±1,01 ⁵

Примечание: достоверность разницы показателей по сравнению с выпиской: ¹-p = 0,023; ²-p= 0,014; ³-p=0,010; ⁴-p=0,031; ⁵-p=0,021

Высокая приверженность ЛС для лечения и профилактики тромбозов у пациентов с инфарктом мозга сопряжена с благоприятным прогнозом [Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002; Шандалин В.А и соавт., 2012]. Однако, у когорты наблюдаемых больных к первому и третьему году лечения выявлена тенденция к снижению приверженности к приему данной группы ЛС (p>0,05), рекомендуемой для профилактики повторных инфарктов мозга, что было сопоставимо с данными других исследователей [Богатырева М.Д. и соавт., 2012; Шандалин В.А и соавт., 2012].

Кроме того, была недостаточной частота назначения статинов при выписке, а с течением времени наблюдалось достоверное уменьшение приверженности пациентов к приему данных ЛС (p<0,05), в то время как в ряде исследований гиполипидемическая терапия на амбулаторном этапе рекомендовалась чаще (в 40-50%), чем в проведенном исследовании [Богатырева М.Д. и соавт., 2012; Шандалин В.А и соавт., 2012].

На высоком уровне в течение 3-х лет сохранялась частота применения ЛС с вазоактивными, нейропротективными и метаболическими свойствами, эффективность применения которых не доказана у пациентов с данной нозологией.

Третий раздел главы посвящен II этапу исследования и включает результаты фармакоэкономического анализа. В первой части фармакоэкономического анализа представлена структура затрат на фармакотерапию инфаркта мозга в стационаре в 2009-2011 гг. (по результатам АВС- и частотного анализа). Согласно полученным данным выявлены признаки нерационального использования ЛС, а именно: наличие в группе «А» препаратов без доказанной эффективности при очень высокой доле затрат на них (75,67%). Препараты, занимающие лидирующие позиции по данным частотного анализа (натрия хлорид, актовегин, пирацетам, холина альфосцерат), не являются эффективными при лечении инфаркта мозга в соответствии с принципами доказательной медицины. Поэтому необходимо проведение реструктуризации затрат на фармакотерапию инфаркта мозга.

Вторая часть фармакоэкономического исследования включала результаты оценки клинической эффективности и безопасности ТЛТ и анализ «затраты-эффективность» данной терапии при инфаркте мозга.

Согласно полученным данным время «от двери до иглы» $45 \pm 21,2$ мин соответствовало международному стандарту («правило 60 минут») [Sauser K. et al., 2014]. Время от начала заболевания до поступления в стационар в группе пациентов с ТЛТ $94,17 \pm 41,28$ мин, без ТЛТ - $93,10 \pm 35,27$ мин., что было несколько лучше среднероссийского показателя ($101,4 \pm 54,9$) мин. [Чугунова С.А. и соавт., 2014].

Несмотря на развитие фатальных геморрагических трансформаций в 8,3% случаев при проведении ТЛТ (результаты российских клиник 6,2%, [Скворцова В.И., 2011]) динамика регресса неврологической симптоматики по шкале NIHSS (табл. 8) и показатели функциональных исходов по МШР через 3 месяца лечения (табл. 9) были более высокими в группе с ТЛТ, чем в «консервативной» группе ($p < 0,05$), что доказывает безопасность и эффективность ТЛТ в лечении больных с инфарктом мозга средней тяжести по NIHSS до 16 баллов в период «терапевтического окна» и подтверждается рядом отечественных исследований [Домашенко М.А. и соавт., 2012; Хасанова Д.Р. и соавт., 2012; Саскин В. А. и соавт., 2014].

таблица 8

Динамика неврологического дефицита в выделенных группах по шкале NIHSS

Среднее значение по NIHSS с учетом времени обследования	Группа с ТЛТ (n=24)	Группа без ТЛТ (n=39)
Среднее значение по NIHSS при поступлении	$13,2 \pm 1,4$	$12,8 \pm 1,9$
Среднее значение по NIHSS через 24 часа	$5,1 \pm 1,9^{1,2}$	$11,7 \pm 1,8$
Среднее значение по NIHSS при выписке	$3,8 \pm 1,6^{1,2}$	$8,2 \pm 3,9$

Примечание:¹ – $p < 0,01$ при сравнении с днем поступления; ² - $p < 0,01$ при сравнении двух групп.

таблица 9

Степени функциональных ограничений по МШР через 3 месяца от начала заболевания в выделенных группах больных

Баллы по МШР	Группа с ТЛТ (n=24)	Группа без ТЛТ (n=39)
0-1 балла по МШР, %	45,8*	20,5
2-3 балла по МШР, %	33,4	41,0
4-5 балла по МШР, %	12,5*	28,2
Летальный исход, %	8,3	10,3

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой без ТЛТ.

По результатам фармакоэкономического исследования, применение ТЛТ в остром периоде инфаркта мозга, хотя и требовало несколько больших прямых затрат по сравнению с «консервативной» терапией (табл. 10), но дало лучший функциональный исход и явилось экономически целесообразным по коэффициенту «затраты/ эффективность» по сравнению с «консервативной»

терапией: приращение затрат по критерию «неврологический регресс по Шкале NIHSS $\geq$ 4 в течение первых 24 часов лечения» составило 53632,86 руб./ед (табл. 11); по критерию «степень функциональных ограничений по МШР 0-1 балла через 3 месяца лечения» – 87156,4 руб./ед (табл. 12) и критерию «снижение суммарного уровня инвалидизации и смертности за 3 месяца» – 215949,14 руб./ед, соответственно (табл. 13).

таблица 10

Стоимость пребывания пациента в стационаре

	ТЛТ (n=24)	Без ТЛТ (n=39)
ПИТ, часы	48,9 $\pm$ 21,2*	120,2 $\pm$ 34,7
Стационар, дни	13,3 $\pm$ 1,05	15,5 $\pm$ 3,4
Цена 1 дня в ПИТ (1 часа), рубл	5172,00 (215,5)	5172,00р. (215,5р)
Цена 1 дня стационара в обычной палате, рубл	892,00 р (37,17)	892,00 р.(37,17 р)
Стоимость пребывания в ПИТ 1 человека в среднем, рубл	10537,95	25903,10 р.
Стоимость стационара 1 пациента без ПИТ, рубл	11863,60	13826,00 р.
Стоимость параклинического обследования 1 пациента, рубл	21795,00	19279,00 р.
Средняя стоимость ТЛТ 1 пациента, рубл	47718,55	-
Общая стоимость одной госпитализации (среднее значение), рубл	91915,1	59008,10 р.

Примечание: ПИТ – палата интенсивной терапии; *p<0,05 по сравнению с группой без ТЛТ

таблица 11

Показатель «затраты/эффективность» для критерия эффективности «неврологический регресс по Шкале NIHSS $\geq$ 4 в течение первых 24 ч лечения»

Вид терапии	Затраты (средняя стоимость госпитализации), рубл	Эффективность, % Регресс по NIHSS $\geq$ 4 балла	Коэффициент CER
ТЛТ (n=24)	91915,10	33,3*	276021,32
Без ТЛТ	59008,10	17,9	329654,18

(n=39)			
--------	--	--	--

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой без ТЛТ

таблица 12

Показатель «затраты-эффективность» для критерия эффективности «степень функциональных ограничений по МШР 0-1 балла через 3 месяца лечения»

Вид терапии	Затраты (средняя стоимость госпитализации), рубл	Эффективность, % МШР 0-1 балла	Коэффициент CER
ТЛТ (n=24)	91915,10	45,8*	200687,99
Без ТЛТ (n=39)	59008,10	20,5	287844,39

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой без ТЛТ

таблица 13

Показатель «затраты-эффективность» для критерия эффективности «снижение суммарного уровня инвалидизации и смертности за 3 месяца»

Вид терапии	Затраты (средняя стоимость госпитализации), рубл	Эффективность, % Снижение суммарного уровня инвалидизации и смертности за 3 месяца	Коэффициент CER
ТЛТ (n=24)	91915,10	16,7*	550389,82
Без ТЛТ (n=39)	59008,10	7,7	766338,96

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой без ТЛТ

В четвертой главе исследования обсуждаются полученные результаты и возможности оптимизации терапии инфаркта мозга на основании фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа.

В заключении можно добавить, что проведенное исследование не раскрывает всю полноту существующих проблем в организации и оказании медицинской помощи пациентам с инфарктом мозга, однако, как представляется, обнаруживает наиболее яркие на сегодняшний день пробелы в этом вопросе, затрагивает целый ряд самых разных сторон неврологии, клинической фармакологии и организации здравоохранения. Результаты данного исследования позволят внести вклад в оптимизацию фармакотерапии инфаркта мозга.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее распространенными факторами риска инфаркта мозга в данном

исследовании являлись: мужской пол; возраст старше 55 лет у мужчин и 60 лет - у женщин; АГ, церебральный атеросклероз, гиперхолестеринемия. В 2009-2011 гг. по сравнению с 2004-2006 гг. увеличилась частота проведения инструментальных исследований с доказанной эффективностью ($p < 0,05$), при этом в КБ, где объем обследования пациентов был приближен клиническим рекомендациям, значимо больше, чем в НКБ ($p < 0,05$).

2. Появление национальных и международных руководств по лечению инфаркта мозга позволило достоверно увеличить ($p < 0,05$) количество назначений ЛС с доказанной эффективностью: антиагрегантов, иАПФ, статинов. ТЛТ не проводилась. В 2009-2011 гг. оставалось на высоком уровне потребление ЛС с недоказанной эффективностью – нейропротекторов (свыше 90%). Пациенты с ФП с высоким риском по CHADS₂ в 2009-2011 гг. в 96,1% случаев не получали пероральные антикоагулянты.
3. На тактику ведения пациентов с инфарктом мозга оказывает влияние тип лечебного учреждения. Лекарственная помощь, приближенная к современным рекомендациям, чаще осуществлялась в КБ по сравнению с НКБ (так, в КБ при выписке чаще ($p < 0,05$) рекомендовались антиагреганты и иАПФ, реже нейропротекторы). Частота назначения статинов в исследованных стационарах достоверно не отличалась ($p > 0,05$).
4. Антиагреганты и гиполипидемические ЛС на госпитальном этапе у пациентов моложе 60 лет (70,6% и 9,9%, соответственно) и старше 60 лет (74,5% и 8,8%) назначались недостаточно. Пациентам моложе 60 лет реже ($p < 0,05$) на всех этапах лечения проводилась антигипертензивная терапия. Пациентам старше 60 лет чаще в стационаре назначались ЛС других фармакологических групп для лечения осложнений заболевания ($p < 0,05$), что было обусловлено их более тяжелым клиническим состоянием.
5. На амбулаторно-поликлиническом этапе лечения инфаркта мозга отмечена недостаточная приверженность больных к рекомендованной фармакотерапии, и ее снижение с течением времени ($p < 0,05$). Уменьшение приверженности к ЛС с доказанной эффективностью происходило к первому и третьему году с момента заболевания, а среднее количество ЛС, принимаемых одним больным в сутки, снижалось уже через 6 месяцев с момента выписки ($p < 0,05$).
6. В реально сложившейся клинической практике проведение ТЛТ инфаркта мозга по сравнению с «консервативной терапией» ассоциировалось ($p < 0,05$) с более значительным регрессом по NIHSS ≥ 4 балла в течение первых 24 часов лечения и более высокими показателями функциональных исходов по МШР через 3 месяца, с сокращением срока госпитализации, в том числе пребывания в палатах интенсивной терапии. Проведение ТЛТ экономически целесообразно по показателю «затраты/эффективность» для критериев эффективности:

«неврологический регресс по Шкале NIHSS $\geq$ 4 в течение первых 24 часов лечения», «степень функциональных ограничений по МШР 0-1 балла через 3 месяца лечения» и «снижение суммарного уровня инвалидизации и смертности за 3 месяца».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать раннее обращение за экстренной помощью при остром нарушении мозгового кровообращения с минимизацией задержек при транспортировке в стационар и проведение ТЛТ на госпитальном этапе лечения инфаркта мозга.
2. Рекомендовать придерживаться современных рекомендаций при госпитальной и амбулаторной терапии инфаркта мозга, что позволит оптимизировать фармакотерапию больных с данным заболеванием за счет увеличения назначения ЛС с доказанной эффективностью.
3. Рекомендовать снижение частоты применения ЛС, не доказавших своей эффективности и не представленных в современных рекомендациях по лечению и вторичной профилактике инфаркта мозга (нейропротекторов, ноотропов, антиоксидантов, вазоактивных и метаболических ЛС).
4. Рекомендовать обеспечить контроль за соблюдением пациентами принципов вторичной профилактики инфаркта мозга для повышения эффективности лечения и устранения несоответствия между клинической практикой и доказательной медициной, а также проведение просветительной работы по повышению информированности больных о данном заболевании и его последствиях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. Михеева Н.В. Фармакоэпидемиологический анализ стационарного лечения пациентов с инфарктом мозга на фоне фибрилляции предсердий / Н.В. Михеева, О.В. Решетько, Н.В. Фурман // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2014. - Т.10. - №6. - С. 623 - 630.
2. Михеева Н.В. Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых для лечения инфаркта мозга, в стационарах различного типа / Н.В. Михеева, О.В. Решетько, И.Г. Рыженкова // Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2013. - Т.6. - №4. - С. 35 - 37.
3. Михеева Н.В. Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных средств, применяемых для вторичной профилактики инфаркта мозга на амбулаторно-поликлиническом этапе / Н.В. Михеева, О.В. Решетько, Н.В. Фурман // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2014. Т.10. - №1. - С. 189 – 195.
4. Михеева Н.В. Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных средств, рекомендуемых для вторичной профилактики инфаркта мозга на фоне фибрилляции предсердий у пожилого и старческого возраста / Н.В. Михеева,

- Н.Н. Ардентова, О.В. Решетько // Клиническая геронтология. - 2013. - Т.9. - №10. - С. 67 - 68.
5. Михеева Н.В. Фармакоэпидемиологические особенности стационарного лечения пациентов с инфарктом мозга на фоне фибрилляции предсердий / Н.В. Михеева, И.Г. Рыженкова, О.В. Решетько // Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2013. - Т.6. - №.1. - С. 41.
 6. Михеева Н.В. Анализ лекарственной терапии при лечении инфаркта мозга в клиническом и муниципальном стационарах / Н.В. Михеева // Вестник ВолГМУ. - 2012. - С. 201-202.
 7. Решетько О.В. Фармакоэпидемиология лекарственных средств, применяемых для лечения инфаркта мозга в стационарах различного типа / Н.В. Михеева, О.В. Решетько // Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2012. - Т.5. - №.1 - С. 66.
 8. Михеева Н.В. Анализ лекарственной терапии при стационарном лечении ишемических инсультов / Н.В. Михеева // Вестник ВолГМУ. - 2011. - С. 120 - 122.
 9. Михеева Н.В. Фармакоэпидемиология лекарственных средств, рекомендуемых в стационарах для вторичной профилактики ишемических инсультов / Н.В. Михеева, О.В. Решетько, Н.В. Петров // Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2011. - Т.4. - №.1 - С. 55.

Статьи в научных сборниках и журналах:

1. Михеева Н.В. Фармакоэпидемиология лекарственных средств, рекомендуемых в стационарах для вторичной профилактики ишемических инсультов / Н.В. Михеева // Материалы 72-й межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. - Саратов. - 2011. - С. 485 - 486.
2. Михеева Н.В. Фармакоэпидемиологические особенности терапии инфаркта мозга в первые сутки стационарного лечения / Н.В. Михеева, О.В. Решетько // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. - 2011. - Т.4. - № 4. - С. 38.
3. Решетько О.В. Фармакоэпидемиология лекарственных препаратов, применяемых для стационарного лечения ишемического инсульта у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска / О.В. Решетько, Н.В. Михеева // Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции - Кардионеврология 2011. Самара. - 2011. - С.121
4. Михеева Н.В. Фармакоэпидемиологический анализ лекарственных средств, рекомендуемых для вторичной профилактики инфаркта мозга в стационарах различного типа / Н.В. Михеева, О.В. Решетько // Материалы IV съезда фармакологов России «Инновации в современной фармакологии». – Казань. - 2012. - С. 133.
5. Михеева Н.В. Фармакоэпидемиологические аспекты лечения ишемического инсульта в условиях стационара / Н.В. Михеева, О.В. Решетько // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. - 2012. - № 4. - С. 26-30.

6. Михеева Н.В. Анализ антитромботической терапии инфаркта мозга на фоне фибрилляции предсердий у лиц пожилого и старческого возраста / Н.В. Михеева, О.В. Энгигарова, О.В. Решетько // Сборник тезисов всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». - Самара. - 2013. - С.139 - 140.
7. Пархоменко А.А. Применение методов восстановительного лечения больных с инфарктом головного мозга в амбулаторно-поликлинических условиях / А.А. Пархоменко, Н.В. Михеева // Сборник тезисов научной конференции «Реабилитация и профилактика – 2013». - Москва. - 2013. - С.202 - 203.
8. Михеева Н.В. Особенности антитромботической терапии пациентов с инфарктом мозга на фоне фибрилляции предсердий в зависимости от пола / Н.В. Михеева, А.А. Пархоменко, О.В. Энгигарова // Кардиология: от науки - к практике. Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. - 2013. - С. 380-381
9. Энгигарова О.В. Реальная практика лечения инфаркта мозга на амбулаторно-поликлиническом этапе / О.В. Энгигарова, Н.В. Михеева // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2013. - Т.3. - №2. - С. 382.
10. Приходько В.В. Фармакоэпидемиологический анализ стационарной практики ведения пациентов с инфарктом мозга в первые сутки лечения / В.В. Приходько, Н.В. Михеева // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2014. - Т.4. - №5. - С. 792.
11. Михеева Н.В. Фармакоэпидемиологические особенности вторичной профилактики инфаркта мозга у поликлинических больных / Н.В. Михеева, О.В. Решетько // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2014. –Т.2. - №1. - С. 58.
12. Михеева Н.В. Влияние возраста больных на фармакотерапию инфаркта мозга в стационаре / Н.В. Михеева, И.Г. Рыженкова, О.В. Решетько // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. -Т.3.-№1.- С. 80.
13. Михеева Н.В. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность тромболитической терапии инфаркта мозга в реальной клинической практике / Н.В. Михеева, О.В. Решетько // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. -Т.3.-№1.- С. 81.
14. Решетько О.В. Фармакоэпидемиологический анализ вторичной профилактики инфаркта мозга в зависимости от возраста / О.В. Решетько, Н.В. Михеева, Д.П. Лысова, М.П. Лысова // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. -Т.3.- №1.- С. 91.