

# Антигіпертензивна терапія при острому ішемічному інсульті: дослідження CATIS

**На сьогодні доказано, що артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з основних модифікуваних факторів ризику інсульту, а нормалізація артеріального тиску (АД) у пацієнтів з АГ сприяє зниженню ризику першого та повторного інсульту. Тем не менше користь від зниження АД в гострому періоді інсульту до сих пор залишається предметом дискусій. На конгресі Американського товариства серця (АНА), який проходив 16-20 листопада в г. Далласе (США), були представлені результати дослідження CATIS, присвяченого цій проблемі.**

CATIS (China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke) – багатоцентрове рандомізоване контрольоване дослідження, метою якого було встановити, чи можна лікувати з допомогою помірної зниження АД в перші 48 годин після початку інсульту зменшити показники летальності та важкої дисфункції, визначеної як оцінка за модифікованою шкалою Rankin (mRS)  $\geq 3$ , на 14-й день госпіталізації або при виписці. Крім того, оцінювалося вплив антигіпертензивної терапії (АГТ), проводимої в гострому періоді інсульту, на смертність, частоту важкої дисфункції та судинних подій після 3 місяців спостереження.

В дослідження було включено близько 4 тис. пацієнтів із 26 клінік з систолічним АД (САД) 140-220 мм рт. ст. і ішемічним інсультом, верифікованим за даними комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії. Середній вік пацієнтів становив 62 роки, чоловіків було 64%, АГТ на момент розвитку події отримували 77,9%.

Пацієнтів, отримували тромболітичну терапію, з дослідження виключали. Автори пояснюють це тим, що внутрішньовенний тромболізис тканинним активатором плазміногена (тРА) хоча і є стандартом лікування інсульту, в Китаї застосовується ще недостатньо широко (за останніми даними – менше ніж у 2% випадків).

Пацієнтів рандомізували для отримання АГТ (n=2038; мета-ціль – зниження САД на 10-25% в перші 24 години після рандомізації та <140 мм рт. ст. на 7-й день з подальшим підтриманням САД на цьому рівні до виписки) або відмови від антигіпертензивних препаратів, які отримували до розвитку інсульту (n=2033). При виписці АГТ призначали всім пацієнтам, як це рекомендовано сучасними керівництвами.

Дослідження планувалося для оцінки АД-знижуючого ефекту як такового, тому лікарі на своє усмотрение могли призначати різні антигіпертензивні препарати, в тому числі інгібітори АПФ для внутрішньовенного введення (еналаприл; 1-я лінія терапії), блокатори кальцевих каналів (2-я лінія) та діуретики (3-я лінія) в монотерапії або в комбінації для досягнення цільових значень САД. Відмінності між лікарями та дослідниками лікувальні групи та медсестри знали про те, до якої групи був розподілений той чи той пацієнт.

Згідно з отриманими результатами зниження САД через 24 години та на 7-й день спостереження в обох групах, однак, як і очікувалося, воно було значно вираженішим в групі АГТ (табл. 1, 2). Тем не менше по первинній та вторинній кінцевим точкам статистично значимі відмінності між групами відсутні (табл. 3). Крім того, через 3 місяці спостереження не було відмінностей за частотою судинних подій, повторного інсульту та загальної смертності. Вплив АГТ на первинну кінцеву точку при виписці та через 3 місяці спостереження не залежав від статі, віку, рівня САД при поступленні, часу від

розвитку інсульту до рандомізації, наявності АГ в анамнезі, наявності АГТ та підтипу ішемічного інсульту.

На основі цих результатів автори дійшли до висновку, що у пацієнтів з острым ішемічним інсультом (ОІІ) та АД <220/120 мм рт. ст. АГТ не покращує та не погіршує результати, тому рішення про призначення антигіпертензивних препаратів повинно прийматися індивідуально в кожному конкретному випадку (He J., Zhang Y., Xu T. et al. Effects of Immediate Blood Pressure Reduction on Death and Major Disability in Patients With Acute Ischemic Stroke: The CATIS Randomized Clinical Trial. JAMA. Оpubліковано онлайн 17 листопада 2013 г.).

На спеціальній сесії в рамках АНА-2013, присвяченій обговоренню результатів дослідження CATIS, директор Інституту при Клівлендському університеті, професор Кеті Сайла зазначила, що CATIS на сьогодні є найбільшим клінічним дослідженням з оцінки інтенсивного контролю АД в гострому періоді інсульту – в більшості інших подібних досліджень кількість учасників не перевищувала 100. Тому не дивно, що сучасні керівництва по веденню інсульту не надають однозначних рекомендацій по АГТ у пацієнтів з острым інсультом.

Повищене АД у пацієнтів з острым інсультом зустрічається часто і є високим ступенем динамічного процесу, вважає професор К. Сайла. АД у таких пацієнтів може знижуватися протягом годин, днів або тижнів і має прогностичну значимість. У пацієнтів з високим АД частіше розвиваються повторні та фатальні інсульти, в той час як у пацієнтів з низьким АД спостерігається підвищений ризик кардіоваскулярної смерті. При цьому кращі результати спостерігаються у пацієнтів з САД 150-160 мм рт. ст. при поступленні.

Як відомо, у пацієнтів з ОІІ успішна реперфузія з допомогою тРА супроводжується різким зниженням АД.

Це свідчить про те, що підвищене АД в гострому періоді є, скоріше, не причиною, а наслідком інсульту і грає компенсаторну роль, ймовірно, покращуючи перфузію в ішемізованій області мозку та обмежуючи обсяг пошкодження.

Професор Ральф Сакко, в минулому – президент Американського товариства серця, підкреслює, що результати дослідження CATIS не можна екстраполювати на всю популяцію пацієнтів з ОІІ, оскільки, в першу чергу, в ньому брали участь виключно китайці, а в другу – тільки пацієнти з помірним підвищенням АД. Крім того, тривалість спостереження 3 місяці може бути недостатньою для того, щоб проявилися позитивні або негативні ефекти АГТ. По думці Р. Сакко, в США більшість неврологів не будуть різко знижувати АД в гострому періоді інсульту, однак негайно після закінчення гострої фази контролю АД відводиться важлива роль в профілактиці повторних інсультів. Професор Р. Сакко також зазначив, що, крім тромболізу, критеріями виключення були фібриляція передсердь, нестабільна стенокардія, важка серцева недостатність, резистентна АГ та глибока кома. В відповідності з рекомендаціями Американської інсультної асоціації у пацієнтів з ОІІ, яким планується проведення тромболізу, слід прагнути до більш агресивного контролю АД.

Обговорюючи результати дослідження CATIS, слід коротко зупинитися на поточному стані дослідження в цій області.

На сьогодні проведено декілька досліджень, спрямованих на оцінку ефектів АГТ у пацієнтів з ОІІ. В дослідженні BEST бета-блокатори, призначені в перші 48 годин після розвитку інсульту, збільшували смертність (Barger D.H. et al., 1988). В дослідженні IMAGES внутрішньовенне введення магнезій сульфату в перші 12 годин після появи симптомів інсульту

привело до зниження САД в середньому на 4 мм рт. ст. без значимого впливу на клінічні результати (IMAGES Investigators, 2004). В метааналізі клінічних досліджень, в яких вивчалися блокатори кальцевих каналів німодипін, показано відсутність нейропротекторного ефекту у пацієнтів з ОІІ (Zhang J. et al., 2012). З 9 досліджень, включених в метааналіз, в двох було встановлено, що терапія німодипіном в перші 48 годин після появи інсульту асоціювалася з погіршенням клінічних результатів (Ahmed N. et al., 2000; Kaste M. et al., 1994). Ретроспективний аналіз дослідження тканевого активатора плазміногена NINDS показав, що в групі пацієнтів, яким вводили плацебо, не було відмінностей в результатах між тими, яким проводили АГТ (Tikhonoff V. et al., 2009). Дослідження II фази, в якому оцінювалися блокатори рецепторів ангіотензину II кандесартану та цилексетилу, було закінчено досить рано в зв'язі з достовірно більш низькою смертністю та частотою судинних подій в групі активної терапії через 12 місяців, незважаючи на те, що на рівні АД групи не відзначалися (Schneider J. et al., 2003). В той же час в більш великому дослідженні III фази (SCAT – Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial), включивши 2029 пацієнтів з острым інсультом (ішемічним та геморагічним), комбінованою судинною кінцевою точкою через 6 місяців між групами не відзначалися, хоча АД було значно нижче в групі кандесартану. Результати двох рандомізованих досліджень СННІПС та СОССАКС з участю пацієнтів з острым ішемічним та геморагічним інсультом також показали, що АГТ не знижує ризик небажаних клінічних подій (Potter J.F. et al., 2009; Robinson T.G. et al., 2009). В двох Кокрановських оглядах (2008, 2010) були зроблені висновки про те, що наявні докази не дозволяють достовірно оцінювати вплив змін АД при ОІІ.

Таким чином, питання про користь зниження підвищеного АД в гострому періоді інсульту та про те, чи є підвищення АД – фізіологічною захисною реакцією або побічним ефектом загальної стрессорної реакції, загострюючою пошкодження головного мозку, – на сьогодні залишаються без відповіді. Американське товариство серця та Європейська інсультна організація рекомендують призначати АГТ при ОІІ тільки в тому випадку, коли АД перевищує 220/120 мм рт. ст. Тем не менше ця рекомендація ґрунтується в більшій ступені на думці експертів, а не на достовірних даних. В наші часи проводяться два великі дослідження АГТ у пацієнтів з ОІІ – ENOS, в якому порівнюються оксид азоту vs плацебо та продовження vs відмови від призначеної АГТ, та ENCHANTED, присвячене порівняльній оцінці низької та стандартної доз тРА на фоні інтенсивного vs стандартного зниження АД. Очікується, що результати цих досліджень суттєво розширять доказову базу застосування АГТ в гострому періоді інсульту.

Підготував **Алексей Терещенко**

Кінцева точка	Антигіпертензивна терапія		Без антигіпертензивної терапії		Відносна різниця	Абсолютна різниця	p
	Від початку	Через 24 години	Від початку	Через 24 години			
Середнє САД, мм рт. ст.	166,7	144,7 (-12,7%)	165,6	152,9 (-7,2%)	-5,5%	-9/1 мм рт. ст.	p<0,001

Кінцева точка	Антигіпертензивна терапія	Без антигіпертензивної терапії	Абсолютна різниця, мм рт. ст. (95% ДІ)	p
Середнє САД, мм рт. ст.	137,3	146,5	-93 (від -10,1 до -8,4)	p<0,001

Кінцева точка	Антигіпертензивна терапія	Без антигіпертензивної терапії	Відношення шансів (95% ДІ)	p
Смерть та важка дисфункція (mRS $\geq 3$ ) на 14-й день або при виписці (події)	683	681	1,00 (0,88-1,14)	0,98
Смерть та важка дисфункція через 3 місяці (події)	500	502	0,99 (0,86-1,15)	0,93