

Исследование CATIS: отсутствие преимуществ от снижения артериального давления в остром периоде ишемического инсульта

На сегодня доказано, что артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных модифицируемых факторов риска инсульта, а нормализация артериального давления (АД) у пациентов с АГ способствует снижению риска первого и повторного инсульта. Тем не менее польза от снижения АД в остром периоде инсульта до сих пор остается предметом дискуссий. На конгрессе Американского общества сердца (АНА), который проходил 16-20 ноября в г. Далласе (США), были представлены результаты исследования CATIS, посвященного этой проблеме.

CATIS (China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke) – многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, целью которого было установить, можно ли с помощью умеренного снижения АД в первые 48 ч от начала инсульта уменьшить показатели летальности и тяжелой дисфункции, определенной как оценка по модифицированной шкале Rankin (mRS) ≥ 3 , на 14-й день госпитализации или при выписке. Кроме того, оценивалось влияние антигипертензивной терапии (АГТ), проводимой в остром периоде инсульта, на смертность, частоту тяжелой дисфункции и сосудистых событий после 3 мес наблюдения.

В исследование было включено около 4 тыс. пациентов из 26 клиник с систолическим АД (САД) 140-220 мм рт. ст. и ишемическим инсультом, верифицированным по данным компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Средний возраст больных составил 62 года, мужчин было 64%, АГТ на момент развития события получали 77,9%.

Пациентов, получавших тромболитическую терапию, из исследования исключали. Авторы объясняют это тем, что внутривенный тромболитический активатор плазминогена (тРА) хоть и является стандартным методом лечения инсульта, в Китае применяется все еще недостаточно широко (по последним данным – менее чем в 2% случаев).

Пациентов рандомизировали для получения АГТ (n=2038; цель – снижение САД на 10-25% в первые 24 ч от рандомизации и <140 мм рт. ст. на 7-й день с последующим поддержанием САД на этом уровне до выписки) или отмены всех антигипертензивных препаратов, которые больные получали до развития инсульта (n=2033). При выписке АГП назначали всем пациентам, как это рекомендовано современными руководствами.

Исследование планировалось для оценки АД-снижающего эффекта как такового, поэтому врач на свое усмотрение мог назначать различные антигипертензивные препараты, в том числе ингибиторы АПФ для внутривенного введения (эналаприл; 1-я линия терапии), блокаторы кальциевых каналов (2-я линия) и диуретики (3-я линия) в монотерапии или в комбинации для достижения целевых значений САД. В отличие от больных и исследователей лечащие врачи и медсестры знали о том, в какую группу был распределен тот или иной пациент.

Согласно полученным результатам снижение САД через 24 ч и на 7-й день наблюдалось в обеих группах, однако, как и ожидалось, оно было значительно более выраженным в группе АГТ (табл. 1, 2). Тем не менее по первичной и вторичной конечным точкам статистически значимые различия между группами отсутствовали (табл. 3). Кроме того, через 3 мес группы не различались по частоте сосудистых событий, повторного инсульта и общей смертности. Влияние АГТ на первичную конечную точку при выписке и через 3 мес наблюдения не зависело от пола, возраста, уровня САД при поступлении, времени от

развития инсульта до рандомизации, наличия АГ в анамнезе, текущего применения АГТ и подтипа ишемического инсульта.

На основании этих результатов авторы пришли к выводу, что у больных с острым ишемическим инсультом (ОИИ) и АД <220/120 мм рт. ст. АГТ не улучшает и не ухудшает исходы, поэтому решение о назначении антигипертензивных препаратов должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае (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. Опубликовано онлайн 17 ноября 2013 г.).

На специальной сессии в рамках АНА-2013, посвященной обсуждению результатов исследования CATIS, директор Инсультного центра при Кливлендском университете, профессор Кэти Сайла отметила, что CATIS на сегодня является крупнейшим клиническим испытанием по оценке интенсивного контроля АД в остром периоде инсульта – в большинстве других подобных исследований количество участников не превышало 100. Поэтому не удивительно, что современные руководства по ведению инсульта не рекомендуют однозначных рекомендаций по АГТ у пациентов с острым инсультом.

Повышенное АД у больных с острым инсультом встречается очень часто и является в высокой степени динамическим процессом, считает профессор К. Сайла. АД у таких пациентов может снижаться на протяжении часов, дней или недель и обладает прогностической значимостью. У больных с высоким АД чаще развиваются повторные и фатальные инсульты, в то время как у пациентов с низким АД отмечается повышенный риск кардиоваскулярной смерти. При этом лучшие исходы наблюдаются у больных с САД 150-160 мм рт. ст. при поступлении.

Как известно, у пациентов с ОИИ успешная реперфузия с помощью тРА сопровождается резким снижением АД. Это

свидетельствует о том, что повышенное АД в остром периоде является, скорее, не причиной, а следствием инсульта и играет компенсаторную роль, вероятно, позволяющую улучшить перфузию в ишемизированном регионе мозга и ограничить объем его повреждения.

Профессор Ральф Сакко, в прошлом – президент Американского общества сердца, подчеркнул, что результаты исследования CATIS нельзя экстраполировать на всю популяцию больных ОИИ, поскольку, во-первых, в нем участвовали исключительно китайцы, а во-вторых, отбирались пациенты с умеренным повышением АД. Кроме того, продолжительности наблюдения 3 мес может быть недостаточно для того, чтобы проявились положительные или отрицательные эффекты АГТ. По мнению Р. Сакко, в США большинство неврологов не будут резко снижать АД в острой фазе инсульта, однако сразу же после окончания острой фазы контролю АД отводится важнейшая роль в профилактике повторных инсультов. Профессор Р. Сакко также отметил, что, помимо тромболитической терапии, критериями исключения были фибрилляция предсердий, нестабильная стенокардия, тяжелая сердечная недостаточность, резистентная АГ и глубокая кома. В соответствии с рекомендациями Американской инсультной ассоциации у пациентов с ОИИ, которым планируется проведение тромболитической терапии, следует стремиться к более агрессивному контролю АД.

Обсуждая результаты исследования CATIS, следует кратко остановиться на текущем состоянии изучаемой в нем проблемы.

На сегодня проведено всего несколько исследований, спланированных с целью оценки эффектов АГТ у пациентов с ОИИ. В исследовании BEST бета-блокаторы, назначаемые в первые 48 ч после развития полушарного инсульта, увеличивали смертность (Barger D.H. et al., 1988). В исследовании IMAGES внутривенное введение магния сульфата в первые 12 ч после появления симптомов инсульта

приводило к снижению САД в среднем на 4 мм рт. ст. без значимого влияния на клинические исходы (IMAGES Investigators, 2004). В метаанализе клинических испытаний, в которых изучался блокатор кальциевых каналов нимодипин, показано отсутствие нейропротекторного эффекта у больных ОИИ (Zhang J. et al., 2012). Из 9 исследований, включенных в метаанализ, в двух было установлено, что терапия нимодипином в первые 48 ч после манифестации инсульта ассоциировалась с ухудшением клинических исходов (Ahmed N. et al., 2000; Kaste M. et al., 1994). Ретроспективный анализ исследования тканевого активатора плазминогена NINDS показал, что в группе пациентов, которым вводили плацебо, не было различий в исходах между теми, кому проводили или не проводили АГТ (Tikhonoff V. et al., 2009). Исследование II фазы, в котором оценивался блокатор рецепторов ангиотензина II кандесартан циклосетил, было остановлено досрочно в связи с достоверно более низкой смертностью и частотой сосудистых событий в группе активной терапии через 12 мес, несмотря на то что по уровню АД группы не различались (Schradler J. et al., 2003). В то же время в более крупном исследовании III фазы (SCAT – Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial), включившем 2029 пациентов с острым инсультом (ишемическим и геморрагическим), комбинированная сосудистая конечная точка через 6 мес между группами не различалась, хотя АД было значительно ниже в группе кандесартана. Результаты двух рандомизированных исследований СННПС и СОССАС с участием больных острым ишемическим и геморрагическим инсультом также показали, что АГТ не снижает риск неблагоприятных клинических событий (Potter J.F. et al., 2009; Robinson T.G. et al., 2009). В двух Кокрановских обзорах (2008, 2010) были сделаны выводы о том, что имеющиеся доказательства не позволяют достоверно оценивать влияние изменений АД при ОИИ.

Таким образом, вопросы о целесообразности снижения повышенного АД в остром периоде инсульта и о том, чем является повышение АД – физиологической защитной реакцией или побочным эффектом общей стрессорной реакции, усугубляющим повреждение головного мозга, – на сегодня остаются без ответа. Американское общество сердца и Европейская инсультная ассоциация рекомендуют назначать АГТ при ОИИ только в том случае, когда АД превышает 220/120 мм рт. ст. Тем не менее эта рекомендация основана в большей степени на мнении экспертов, а не доказательных данных. В настоящее время проводятся два крупных исследования АГТ у пациентов с ОИИ – ENOS, в котором сравниваются оксид азота vs плацебо и продолжение vs отмены ранее назначенной АГТ, и ENCHANTED, посвященное сравнительной оценке низкой и стандартной доз тРА на фоне интенсивного vs стандартного снижения АД. Ожидается, что результаты этих исследований существенно расширят доказательную базу применения АГТ в остром периоде инсульта.

Подготовил Алексей Терещенко



Конечная точка	Антигипертензивная терапия		Без антигипертензивной терапии		Относительная разница	Абсолютная разница	p
	Исходно	Через 24 ч	Исходно	Через 24 ч			
Среднее 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

Конечная точка	Антигипертензивная терапия	Без антигипертензивной терапии	Абсолютная разница, мм рт. ст. (95% ДИ)	p
Среднее САД, мм рт. ст.	137,3	146,5	-93 (от -10,1 до -8,4)	p<0,001

Конечная точка	Антигипертензивная терапия	Без антигипертензивной терапии	Отношение шансов (95% ДИ)	p
Смерть и тяжелая дисфункция (mRS ≥ 3) на 14-й день или при выписке (события)	683	681	1,00 (0,88-1,14)	0,98
Смерть и тяжелая дисфункция через 3 мес (события)	500	502	0,99 (0,86-1,15)	0,93