

# Інформація про ESO-WSO-вебінар, присвячений оприлюдненню результатів великих клінічних досліджень у 2020 році

Європейською інсультною організацією (ESO) разом з Міжнародною інсультною організацією (WSO) 13 травня 2020 р. для неврологічної спільноти було організовано онлайн-вебінар під головуванням президента WSO проф. Michael Brainin, який повідомив, що 7—9 листопада 2020 року у м. Відень (Австрія) відбудеться конференція ESO-WSO, та проф. Jesse Dawson. Під час відео-конференції науковці оприлюднили результати п'яти масштабних клінічних досліджень у галузі інсультології за 2020 р. До вебінару долучилися понад 1400 неврологів з різних країн.

Перша частина конференції була присвячена дослідженням EFFECTS та AFFINITY впливу селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) — флуоксетину на ступінь відновлення після перенесеного інсульту.

Дослідження EFFECTS (Швеція), AFFINITY (Австралія, В'єтнам, Нова Зеландія) і FOCUS (Велика Британія) є мультицентровими подвійними сліпими плацебоконтрольованими дослідженнями, ініційованими для визначення впливу флуоксетину в дозі 20 мг/добу протягом 6 міс на клінічні наслідки після інсульту. Ці дослідження мають однакові критерії залучення (вік  $\geq 18$  років, внутрішньомозковий крововилив або ішемічний інсульт, проведення рандомізації через 2—15 днів після розвитку інсульту, наявність стійкого вогнищового неврологічного дефіциту на момент рандомізації, досить тяжкого, щоб потребувати лікування, на думку лікаря, з урахуванням перспектив у пацієнта), критерії вилучення (епілепія, депресія, спроба самогубства в анамнезі, алергія або протипоказання до прийому флуоксетину, загрозлива для життя хвороба (наприклад, супутня онкологічна патологія вираженої стадії), через яку 12-місячне виживання було малоімовірним тощо) та дизайн. Усього було залучено 5907 пацієнтів.

Чому саме флуоксетин було обрано як препарат для дослідження? Проф. Erik Lundström перед оприлюдненням результатів дослідження EFFECTS (Efficacy of fluoxetine — a randomised controlled trial in stroke (Ефективність флуоксетину — рандомізоване контрольоване дослідження при інсульті)) пояснив, що метааналізи проведених доклінічних досліджень на тваринах продемонстрували, що флуоксетин може поліпшувати нейроповедінкові на-

слідки після інсульту більш ніж на 50 %, імовірно, завдяки поліпшенню нейропластичності. Є доказові дані щодо впливу СІЗЗС на нейрогенез, адренергічну систему та нейропротективних властивостей цієї групи лікарських засобів.

Результати дослідження FLAME (2011) показали, що частка функціонально незалежних пацієнтів у групі хворих, які приймали флуоксетин, через 3 міс після інсульту була на 17 % більшою порівняно з групою плацебо. Автори Кокранівського огляду (2012) дійшли висновку, що СІЗЗС знижують вираженість неврологічних порушень, тривожність і депресію після інсульту. Численні дослідження були неоднорідними, що потребувало подальшого вивчення властивостей СІЗЗС. У грудні 2018 р. у журналі «Lancet» були опубліковані результати дослідження «Ефективність флуоксетину щодо функціонального наслідку після гострого інсульту (FOCUS)». З'ясувалося, що флуоксетин не поліпшив функціональний наслідок через 6 міс прийому (розподіл пацієнтів на 6-й місяць після інсульту відповідно до категорій модифікованої шкали Ренкіна (МШР) був однаковим у групі пацієнтів, які приймали флуоксетин, та контрольній групі).

Основні результати дослідження EFFECTS із залученням 1500 пацієнтів: прийом флуоксетину статистично значущо не поліпшує функціональний наслідок через 6 міс після інсульту ( $p = 0,42$ ). Однак використання цього препарату є безпечним у пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу. Прийом флуоксетину порівняно з плацебо зменшує кількість випадків розвитку депресії (7,2 і 10,8 %;  $p = 0,015$ ), але на тлі його використання зафіксовано більшу частоту переломів кісток (3,7 і 1,5 %;  $p = 0,0058$ ) та гіпонатріємії  $< 130$  ммоль/л (1,47 і 0,13 %;  $p = 0,0038$ ). Отже, рутинне використання флуоксетину для поліпшення функціонального наслідку після гострого інсульту не рекомендовано.

Мета дослідження AFFINITY (Assessment of fluoxetine in stroke recovery — a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (Оцінка флуоксетину у відновленні після інсульту — рандомізоване, подвійно-сліпе, плацебоконтрольоване дослідження)) полягала в оцінці безпечності та ефективності 6-місячного прийому флуоксетину порівняно з плацебо щодо поліпшення функціонального наслідку у хворих після інсульту в етнічно

різноманітній популяції. Професор Graeme Hankey порівняв результати, отримані в дослідженні AFFINITY, EFFECTS та FOCUS. Прийом флуоксетину в дозі 20 мг щоденно протягом 6 міс після гострого інсульту не поліпшує функціональний наслідок в етнічно різноманітній популяції (AFFINITY: відношення шансів (ВШ) — 0,94 (95 % довірчий інтервал (ДІ) — 0,76—1,15),  $p=0,53$ ; EFFECTS: ВШ 0,94 (95 % ДІ 0,78—1,13),  $p=0,42$ ; FOCUS: ВШ 0,95 (95 % ДІ 0,84—1,08),  $p=0,44$ ). Флуоксетин поліпшує настрій та емоційний контроль, але водночас підвищує кількість падінь, переломів (AFFINITY: 2,96 % (флуоксетин) і 0,94 % (плацебо); абсолютний приріст — 2,02 % (95 % ДІ 0,51—3,53), EFFECTS: 3,70 % (флуоксетин) і 1,50 % (плацебо); абсолютний приріст — 2,20 % (95 % ДІ 0,06—3,90); FOCUS: 2,88 % (флуоксетин) і 1,41 % (плацебо); абсолютний приріст — 1,41 % (95 % ДІ 0,38—2,43) та епілептичних нападів.

Jianmin Liu (Changhai Hospital, відділення нейрохірургії, Цереброваскулярний центр, Китай) повідомив про результати мультицентрового дослідження DIRECT-MT (Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke (Ендоваскулярна тромбектомія з/без внутрішньовенного введення альтеплази при гострому інсульті)). Доповідач наголосив, що комбінація внутрішньовенного тромболізу та механічної тромбектомії є рутинним лікуванням у разі гострого інсульту на тлі оклюзії магістральних судин у каротидному басейні, а також що застосування альтеплази має переваги та недоліки. Лікування цим препаратом може посилити ранню та кінцеву реперфузію, поліпшити мікроциркуляцію, «врятувати» у разі неефективної тромбектомії, процедура не потребує багато часу. Однак використання альтеплази підвищує ризик розвитку геморагії, відтермінує проведення тромбектомії, може спричинити міграцію тромбу, анафілактичні реакції та підвищує фінансові витрати. Це зумовило доцільність проведення рандомізованої оцінки необхідності застосування альтеплази до тромбектомії.

Критерії залучення в дослідження: вік  $\geq 18$  років, оцінка за шкалою NIHSS  $\geq 2$  бали, оклюзія внутрішньочерепного сегмента внутрішньої сонної артерії (M1 або проксимальний M2-сегмент середньої мозкової артерії) за даними комп'ютерної томографії з ангиографією, не пізніше 4,5 год після появи симптомів інсульту, підпис інформованої згоди до рандомізації. Критерії вилучення: доінсультна інвалідизація  $\geq 2$  бали за МШР, протипоказання до застосування тканинного активатора плазміногену за АНА/ASA протоколом.

Обстежено 1586 пацієнтів, з них 656 рандомізовано: 327 осіб основної групи (лікування за допомогою ендоваскулярної тромбектомії), 329 пацієнтів контрольної групи (поєднання внутрішньовенного тромболізу та тромбектомії). Середній бал за шкалою NIHSS в обох групах становив 17.

Середній час від моменту розвитку інсульту до рандомізації — 167 хв (міжквартильний інтервал (МКІ) — 125—206) в основній групі і 177 хв (МКІ — 126—215) у контрольній групі; середній час від рандомізації до пункції — 31 хв (МКІ — 20—45) і 36 хв (МКІ — 22,0—50,5) відповідно.

Отримані результати засвідчили, що тромбектомія не поступалася комбінації тромбектомії з внутрішньовенним введенням альтеплази щодо оцінки функціональних наслідків за МШР на 90-ту добу після розвитку інсульту, але була асоційована з меншою часткою пацієнтів з успішною реперфузією до тромбектомії (2,4 і 7,0 %) та після тромбектомії (79,4 і 84,5 %). Частка пацієнтів із симптоматичними та асимптоматичними крововиливами, а також рівень смертності (17,7 і 18,8 %) не відрізнялися статистично значущо у групах.

Таким чином, тромбектомія як самостійний метод лікування не поступається комбінації тромбектомії з альтеплазою у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, який виник унаслідок оклюзії великих судин у каротидному басейні. Проте необхідно підтвердити ці результати в інших популяціях.

Результати дослідження BASICS (A randomized acute stroke trial of endovascular therapy in acute basilar artery occlusion (Рандомізоване дослідження ендоваскулярної терапії гострого ішемічного інсульту при гострій оклюзії основної артерії)) були оприлюднені Wouter Schonewille (Нідерланди). Ефективність ендоваскулярної терапії при гострому ішемічному інсульті з оклюзією магістральних судин каротидного басейну доведено у 2015 р. Щодо ендоваскулярного лікування оклюзії основної артерії є лише результати метааналізів та досліджень невеликої кількості пацієнтів. Це зумовило необхідність проведення мультицентрового міжнародного рандомізованого дослідження, яке тривало з грудня 2011 р. до грудня 2019 р. Критерії залучення в дослідження: можливість початку проведення ендоваскулярної терапії до 6 год після розвитку гострої оклюзії основної артерії, проведення внутрішньовенного тромболізу за показаннями в перші 4,5 год після розвитку інсульту. Критерії вилучення: внутрішньочерепний крововилив, розвиток великої ішемії стовбура головного мозку, дислокація мозочка чи розвиток гострої гідроцефалії. Рандомізовано 300 пацієнтів: 154 — в основну групу (ендоваскулярне лікування та краща медикаментозна терапія), 146 — у контрольну групу (лише краще медикаментозне лікування). При порівнянні демографічних показників у групах привертає увагу частота внутрішньовенної тромболітичної терапії (79,1 і 79,5 %, відповідно). Результати дослідження виявилися невтішними. При аналізі первинних (сприятливий функціональний наслідок на 90-й день за МШР — 0—3 бали) та вторинних (відмінний функціональний наслідок на 90-й день за МШР — 0—2 бали) клінічних наслідків статистично значущих відмінностей не ви-

явлено. На 90-й день спостереження сприятливий функціональний наслідок (МШР  $\leq 3$  бали) відзначено у 44,2% пацієнтів основної групи і 37,7% хворих контрольної групи. Абсолютне зниження відносного ризику становило лише 6,5%. Як прокоментував Wouter Schonewille, цей показник є значно меншим за попередньо розрахований (16%), найімовірніше, за рахунок кращого, ніж очікувалося, клінічного наслідку в пацієнтів, які отримували лише консервативну медикаментозну терапію. Ендоваскулярне лікування при оклюзії основної артерії було безпечним, оскільки частота летальних наслідків на 90-й день спостереження та симптоматичних інтракраніальних крововиливів за період  $\leq 3$  днів не відрізнялися у групах. При аналізі підгруп отримано цікаві результати. Найбільше переваг від поєднання ендоваскулярної терапії та медикаментозного лікування, ймовірно, матимуть пацієнти старше 70 років. Ендоваскулярне лікування, ймовірно, є ефективним у пацієнтів з оклюзією основної артерії та помірним і тяжким неврологічним дефіцитом за шкалою NIHSS ( $\geq 10$  балів). Найкраще консервативне медикаментозне лікування, можливо, є кращим підходом до менеджменту пацієнтів з менш вираженим неврологічним дефіцитом (NIHSS  $< 10$  балів).

Дослідження ASCOT (Effect of lipid-lowering, blood pressure regimens and blood pressure variability on 20-year incidence of stroke and dementia: Anglo-Scandinavian Outcomes Trial (Ефект зниження холестерину, схеми гіпотензивної терапії та варіабельності артеріального тиску під час 20-річного спостереження за розвитком інсульту та деменції. Англо-скандинавське дослідження клінічних наслідків)) було презентоване доктором William Whiteley. Висвітлено результати спостереження за 8850 пацієнтами Сполученого Королівства з артеріальною гіпертензією та наявністю  $\geq 3$  судинних чинників ризику. Не було виявлено відстроченого ефекту від прийому аторвастатину протягом трьох років на ймовірність розвитку інсульту та деменції протягом наступних 20 років. Гіпотензивна терапія із застосуванням амлодипіну протягом 5,5 року сприяла зниженню ймовірності розвитку інсульту на 18% у віддалений період спостереження (протягом наступних 20 років), однак не впливала на появу деменції. Підвищена варіабельність артеріального тиску була асоційована з вищим ризиком розвитку деменції. Кращий контроль артеріального тиску, розпочатий якомога раніше при виявленні артеріальної гіпертензії, зменшував ризик розвитку інсульту через 20 років.

Підготували К. В. Антоненко, Ю. Л. Гелетюк  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця