

Intenzivní snížení krevního tlaku při intravenózní trombolytické terapii pro akutní ischemickou cévní mozkovou příhodu (ENCHANTED): mezinárodní randomizovaná otevřená studie 3. fáze se zaslepením výsledného ukazatele

Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial.

Lancet 2019 Feb 6. pii: S0140-6736(19)30038-8. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30038-8. [Epub ahead of print]

Systolický tlak nad 185 mm Hg je kontraindikací pro trombolytickou léčbu alteplázou u pacientů s akutní ischemickou cévní mozkovou příhodou (CMP). Není však jisté, jaký by měl být cílový krevní tlak u těchto pacientů. Cílem studie bylo porovnat intenzivní snížení krevního tlaku v porovnání s tlakem snižovaným podle doporučení.

ENCHANTED (ClinicalTrials.gov, číslo NCT01422616) byla mezinárodní a multicentrická studie (110 center, 15 zemí), většina pacientů byla však zařazena v Číně a téměř 75 % pacientů mělo asijský původ. Studie byla otevřená, částečně faktoriální (část pacientů byla randomizována k podávání nízké nebo standardní dávky alteplázy, tj. 0,6 mg/kg vs. 0,9 mg/kg) a zaslepené byly výsledky. Do studie byli zařazeni pacienti starší 18 let, kteří měli akutní ischemickou CMP a splňovali indikace k terapii alteplázou. Jejich systolický krevní tlak musel být při vstupu do studie vyšší než 150 mm Hg. V rozmezí šesti hodin od začátku příhody byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 k intenzivnímu snižování tlaku (cílový systolický tlak 130–140 mm Hg během jedné hodiny) nebo k doporučenému snižování tlaku (< 180 mm Hg po 72 hodinách od podání trombolýzy). Primárním výsledným ukazatelem byl funkční status po 90 dnech od příhody měřený podle modifikované Rankinovy škály (mRS) (tab. 1). Klíčovým bezpečnostním výsledným ukazatelem bylo jakékoliv intrakraniální krvácení. Výsledky byly hodnoceny zaslepeně analýzou intention-to-treat. Pacienti měli průměrně medián skóre NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) 8 s maximem 14,¹ při-

čemž u pacienta s těžkým postižením nebo v kómatu je skóre až 42, šlo tedy o pacienty s nepříliš těžkým vstupním nálezem. (Poučení o NIHSS přesahuje rozsah tohoto článku a lze je najít např. na stránkách Cerebrovaskulární sekce České neurologické společnosti ČSL JEP http://www.cmp.cz/jnp/cz/zdroje_a_odkazy/skala_nihss.html).

Pacienti byli zařazováni v době od 3. 3. 2012 do 30. 4. 2018. Celkem bylo zařazeno 2 196 pacientů,

TAB. 1 Modifikovaná Rankinova škála⁴ (stupeň 6 jako úmrtí přidán až později)

Stupeň Postižení	
0	Žádné symptomy
1	Žádné podstatné postižení. Může provádět všechny obvyklé aktivity přes přítomnost příznaků.
2	Lehké postižení. Je schopen se o sebe postarat bez dopomoci, ale nemůže provádět veškeré předchozí činnosti.
3	Střední postižení. Potřebuje nějakou pomoc, ale schopen chůze bez asistence.
4	Střední až těžké postižení. Neschopen uspokojovat fyzické potřeby a neschopen chůze bez asistence.
5	Těžké postižení. Vyžaduje neustálou ošetrovatelskou péči, upoután na lůžko, inkontinentní.
6	Úmrtí

1 081 do skupiny s intenzivní léčbou a 1 115 do skupiny léčené podle doporučených postupů. Altepláza byla skutečně podána 2 174 pacientům a 1 466 z nich (67,4 %) byla aplikována standardní dávka 0,9 ml/kg. Průměrný systolický tlak ve skupině s intenzivní léčbou dosahoval 144,3 mm Hg (směrodatná odchylka [SD] 10,2) a ve skupině léčené podle doporučených postupů 149,8 mm Hg (SD 12,0) ($p < 0,0001$). Rozdíl tlaků se s pozdějším zařazováním do studie snižoval. Funkční postižení (distribuce mRS) po 90 dnech se mezi větvemi nelišilo (neadjustovaný poměr šancí [OR] 1,01; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,87–1,17; $p = 0,8702$). Méně pacientů ve skupině s intenzivní léčbou (14,8 %) než ve skupině léčené podle doporučených postupů (18,7 %) mělo jakékoliv intrakraniální krvácení (OR 0,75; 95% CI 0,60–0,94; $p = 0,0137$). Počet všech závažných nežádou-

cích příhod se mezi větvemi nelišil (19,4 % vs. 22,0 %; OR 0,86; 95% 0,70–1,05; $p = 0,1412$). Mortalita k 90. dni se také statisticky nelišila, ale ve skupině s intenzivní léčbou činila 9,5 % proti 7,9 % u skupiny léčené podle doporučených postupů (OR 1,18; 95% CI 0,86–1,64; $p = 0,3077$).

Nebyla prokázána žádná interakce mezi intenzivním snížením tlaku a dávkou alteplázy (nízkou nebo standardní).

Autoři uzavírají výsledky s tím, že snižování tlaku u pacientů s ischemickou CMP léčených alteplázou je sice bezpečné a snižuje počet následných intrakraniálních krvácení, ale nezlepšuje prognózu pacientů hodnocenou 90 dnů od ischemické příhody. Nadále lze tedy doporučit snižování tlaku podle dosavadních doporučených postupů, dokud nebudou k dispozici jiné výsledky.

KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Věra Čertíková Chábová, Ph.D.

Snižování krevního tlaku u pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou je stále polem plným nejistoty. I přísná americká doporučení pro léčbu hypertenze označují u ischemických cévních mozkových příhod léčbu tlaku o hodnotě nižší než 220/110 mm Hg v prvních dnech po příhodě za neúčinnou až škodlivou. Hlavním důvodem je obava z ischemie okolních mozkových partií, které nepodlehly nekróze, ale jejichž krevní zásobení je významně sniženo. I u mozkového krvácení, kde bychom intuitivně přepokládali příznivý vliv nižšího tlaku, je pak za škodlivé označeno snižování tlaku pod 140 mm Hg systoly. U pacientů léčených alteplázou je však nutno snížit tlak na hodnotu nižší než 185/110 mm Hg před podáním a pak jej udržovat pod hranicí 180/105 mm Hg minimálně 24 hodin. I tak podání trombolýzy ohrožuje pacienty následným krvácením do ischemické oblasti, což může mít za následek zhoršení neurologického postižení nebo úmrtí.

Studie ENCHANTED sledovala pacienty s cévní mozkovou příhodou, kteří byli randomizováni k podávání buď nízké, nebo standardní dávky alteplázy. Primárním cílovým ukazatelem bylo prokázat non-inferioritu nižší dávky alteplázy, pokud jde o úmrtí nebo disabilitu (Rankinova škála 2–6) za 90 dnů po příhodě. Non-inferioritu se nepodařilo prokázat, protože primární cílový ukazatel byl u pacientů léčených nízkou dávkou 1,09krát častější a 95% interval spolehlivosti se pohyboval v rozmezí 0,95–1,25, což sice znamená, že rozdíl nebyl statisticky významný, ale horní hranice non-inferiority je 1,14.¹ Přesto byla nižší incidence symptomatických mozkových krvácení (1 % vs. 2,1 %, $p = 0,01$) a úmrtí do jednoho týdne 0,5 % vs. 1,5 %, $p = 0,01$). Z nefrologického hlediska je zajímavá post hoc analýza, která prokázala významně vyšší mortalitu u pacientů s odhadovanou glomerulární filtrací (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² podle vzorce CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): adjustované riziko bylo 2,07, 95% CI 0,89–4,82, p pro trend = 0,04). Je ale

pravda, že z 3 220 hodnocených pacientů bylo v této kategorii jen 103 nemocných.² Celkem překvapivě přítomnost diabetu a předchozí CMP neměly na prognózu vliv.³ Těžší renální insuficience je tedy i v tomto případě negativním prognostickým faktorem, a to významnějším, než je diabetes.

Analýza vlivu intenzivního snížení krevního tlaku oproti doporučenému snížení krevního tlaku je dalším přínosem této velké studie. Bohužel jako mnoho jinak dobře naplánovaných randomizovaných studií neměla takový přínos, jaký její uspořádání slibovalo. Základní potíží byl malý rozdíl systolického krevního tlaku mezi studovanými větvemi – místo plánovaných 15 mm Hg to bylo jen kolem 5 mm Hg a s postupem studie se ještě snižoval. Přestože jde o rozdíl statisticky významný, klinicky je pravděpodobně významný jen hraničně. Průměr tlaku intenzivně léčené skupiny dosahoval téměř 144,9 mm Hg, což znamená, že velký počet pacientů neměl tlak v rozmezí cílových hodnot, a případný příznivý (nebo nepříznivý) účinek se tak u nich nemohl projevit.

Na základě statisticky odůvodněného výsledku je snižování systolického tlaku na hodnoty nižší než 140 mm Hg u pacientů s ischemickou CMP léčených trombolýzou nepřínosné a nemění jejich prognózu. Na druhé straně je ovšem patrné, že pacienty pravděpodobně ani nepoškodí, alespoň v průměru. Riziko nežádoucích účinků přičtených intenzivnímu snižování tlaku bylo jen 2 %. Důležitým výsledkem intenzivního snižování tlaku bylo nižší množství následných krvácení po trombolýze alteplázou, včetně masivních a fatálních, které se bohužel nepromítlo do celkové prognózy. Poněkud varovný je ovšem údaj o více úmrtích do 90 dnů, přestože statisticky nebyl významný.

Obtížně interpretovatelný je také fakt, že pacienti ve skupině léčené podle doporučených postupů, kteří pro dosažení hodnoty tlaku nižší než 180 mm Hg potřebovali medikamentózní léčbu, měli o hodně horší prognózu než pacienti bez terapie.

Přitom pacienti ve skupině s intenzivní léčbou horší prognózu neměli. Jak sami autoři článku uvádějí, může to být způsobeno tím, že tito pacienti měli významnější počáteční hypertenzi, která mohla být odrazem většího poškození mozku. Špatným prognostickým faktorem by tak byla spíše tato hypertenze než její léčba.

Ne zcela ideální je i složení pacientů ve studii, protože téměř tři čtvrtiny byly asijského původu, a není tedy úplně jisté,

zda na ostatní populace lze výsledky vztahovat také, i když se statisticky nelišily.

Intenzivní snižování tlaku u pacientů po CMP léčených alteplázou tedy není přínosné, a dosud uznávaná doporučení tak budou používána i nadále. Pokud je ale u konkrétního pacienta jiný důvod k razantnímu snižování tlaku, nemusíme se ho pravděpodobně obávat, přestože veškerá dosavadní doporučení ho označují za škodlivé.

LITERATURA

1. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2016;374:2313–2323.
2. Carr SJ, Wang X, Olavarria VV, et al. Influence of Renal Impairment on Outcome for Thrombolysis-Treated Acute Ischemic Stroke: ENCHANTED (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study) Post Hoc Analysis. *Stroke* 2017;48:2605–2609.
3. Chen G, Wang X, Robinson TG, et al. Comparative effects of low-dose versus standard-dose alteplase in ischemic patients with prior stroke and/or diabetes mellitus: The ENCHANTED trial. *J Neurol Sci* 2018;387:1–5.
4. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988;19:604–607.