

Volume 43, Number 3: 630 – 6, March 2012
ISSN 0039-2499
<http://stroke.ahajournals.org>



American Heart Association® | American Stroke Association®
Learn and Live®

Stroke

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

Применение церебролизина при остром ишемическом инсульте у пациентов в Азии

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования

Wolf-Dieter Heiss, MD; Michael Brainin, MD; Natan M. Bornstein, MD; Jaakko Tuomilehto, MD, MPolSc, PhD; Zhen Hong, MD; для исследователей CASTA (Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia)

This is a translation of the original English version of Cerebrolysin in Patients With Acute Ischemic Stroke in Asia which appeared in Stroke 2012; 43 (3): 630 – 6, published by Lippincott Williams & Wilkins.
The publisher is not responsible for any errors made during translation.

Переведено и напечатано ООО «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА ФАРМА СОЛЮШНЗ» по заказу EVER Neuro Pharma GmbH с официального разрешения правообладателя

Применение церебролизина при остром ишемическом инсульте у пациентов в Азии

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования

Wolf-Dieter Heiss, MD*; Michael Brainin, MD; Natan M. Bornstein, MD; Jaakko Tuomilehto, MD, MPolSc, PhD; Zhen Hong, MD*; для исследователей CASTA (Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia)

Обоснование и цель. Церебролизин обладает нейропротекторными и нейротрофическими свойствами, что показано на различных доклинических моделях ишемии и в малых клинических исследованиях. Цель настоящего крупного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования заключалась в том, чтобы проверить эффективность и безопасность церебролизина у больных с острым ишемическим инсультом.

Методы. Пациенты с острым ишемическим полушарным инсультом были рандомизированы в пределах 12 ч от появления симптомов для получения активного лечения (церебролизин 30 мл/сут) или плацебо (раствор натрия хлорида), которые вводились в виде внутривенной инфузии в течение 10 дней; участники исследования также получали аспирин (100 мг/сут). Наблюдение продолжалось до 90-го дня. Основным показателем эффективности был результат комбинированного глобального теста, состоявшего из модифицированной шкалы Рэнкина, индекса Бартел и шкалы инсульта Национального института здоровья США (NIHSS). Для оценки безопасности регистрировали нежелательные явления (НЯ).

Результаты. Было набрано 1070 больных, 529 из них назначен церебролизин, 541 — плацебо. Подтверждающий анализ не обнаружил статистически значимых различий между группами. Тем не менее *post hoc* анализ, проведенный после стратификации по тяжести инсульта, выявил тенденцию к превосходству церебролизина в подгруппе пациентов с показателем NIHSS > 12 баллов. Эта тенденция касалась двух шкал (NIHSS: отношение шансов 1,27, нижняя граница доверительного интервала [ДИ] 0,97; модифицированная шкала Рэнкина: отношение шансов 1,27, нижняя граница ДИ 0,90). В указанной подгруппе у лиц, получавших плацебо, кумулятивная 90-дневная летальность была равна 20,2 %, а у пациентов, получавших церебролизин, — 10,5 % (отношение рисков 1,9661; нижняя граница ДИ 1,0013).

Выводы. В этом исследовании подтвержденная конечная точка была нейтральна в отношении групп лечения. С другой стороны, у больных с тяжелым инсультом зарегистрирована тенденция к благоприятному эффекту церебролизина. Данное наблюдение следует подтвердить в последующих клинических исследованиях.

Регистрация. Исследование зарегистрировано на <http://www.clinicaltrials.gov> под № NCT00868283. (*Stroke*. 2012;43:630-636.)

Ключевые слова: острый ишемический инсульт, церебролизин, клиническое исследование, нейропротекторы, тяжесть инсульта.

Основой лечения острого ишемического инсульта в настоящее время служит тромболитическая терапия. Эффективность других вмешательств не доказана.^{1,2}

Чтобы помочь в расширении спектра применяемых препаратов, на круглом столе Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR) были предложены критерии, которые должны применяться в доклинических и клинических исследованиях терапии, используемой при остром ишемическом инсульте. Наибольший интерес в этих рекомендациях вызывает оптимизация перехода от экспериментов на животных

к клиническим исследованиям.^{3,4} Церебролизин — это препарат из головного мозга свиней, содержащий низкомолекулярные (10 кДа) нейропептиды и свободные аминокислоты, которые обладают фармакодинамическими свойствами, близкими к таковым у природных нейротрофических факторов.^{5,6} В экспериментах на культурах клеток и органов,⁷⁻⁹ на животных моделях инсульта¹⁰⁻¹² и в небольших клинических исследованиях¹³⁻¹⁵ церебролизина были получены обнадеживающие результаты. Церебролизин способен предотвратить острое повреждение нейронов, предупреждая клеточную

Получено 21 июня 2011 г.; окончательная версия получена 9 ноября 2011 г.; принято в печать 30 ноября 2011 г.

Приглашенным редактором для данной статьи был Miguel Perez-Pinzon.

Max-Planck Institut für Neurologie (W.-D.H.), Koeln, Germany; the Department of Clinical Neurosciences (M.B.), Donau-Universität Krems, Krems, Austria; Tel-Aviv Sourasky Medical Center (N.M.B.), Tel Aviv, Israel; the Department of Public Health (J.T.), Hjelt Institute, University of Helsinki, Helsinki, Finland; Hua Shan Hospital (Z.H.), Department of Neurology, Shanghai, PR China.

Доступное только онлайн приложение к данной статье находится по адресу: <http://stroke.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/STROKEAHA.111.628537/-DC1>.

* Д-ра Hong и Heiss отвечают за переписку.

Адрес для переписки: Wolf-Dieter Heiss, MD, Max-Planck Institut für Neurologie, Gleueler Strasse 50, 50931 Koeln, Germany. E-mail: wdh@nf.mpg.de; или Zhen Hong, MD, Hua Shan Hospital, Department of Neurology, 12, Wulumuqi Zhong Road, Shanghai, 200040, PR China. E-mail: profzhong@sina.com

© 2012 American Heart Association, Inc.

Таблица 1. Критерии ответа на лечение по BI, mRS и NIHSS, определенные при слепом пересмотре данных

Шкала	Исходный NIHSS ≤ 9 баллов	Исходный NIHSS > 9 баллов
BI	95–100 баллов	> 60 баллов
mRS	0–1 балл	0–2 балла
NIHSS	Отличный ответ был определен как показатель NIHSS 0–1 балл или его улучшение по сравнению с исходным > 6 баллов	

BI — индекс Бартел, mRS — модифицированная шкала Рэнкина, NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья США.

гибель, образование свободных радикалов и воспаление, а также препятствуя нейротоксическому действию возбуждающих медиаторов. Этот препарат также может улучшать и ускорять восстановление неврологических функций.^{10–12} Данные, полученные *in vivo*, свидетельствуют, что церебролизин существенно улучшает неврологические результаты лечения, а также способствует нейрогенезу в ишемизированном головном мозге у грызунов.^{10–12} Учитывая существующие данные и критерии STAIR, было спланировано крупное клиническое исследование, чтобы проверить эффективность и безопасность церебролизина у пациентов с острым ишемическим инсультом.¹⁶ В настоящей статье содержатся окончательные результаты работы Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA).

Методы

CASTA представляло собой клиническое исследование IV фазы, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, с параллельными группами.¹⁶ В данное исследование включали больных с клиническим диагнозом острого ишемического полушарного инсульта. Набор происходил в 51 медицинском центре, находящемся в Китае ($n = 1024$), Гонконге ($n = 4$), Южной Корее ($n = 16$) и Мьянме ($n = 26$). Исключали пациентов с инсультом, поражающим ствол мозга или мозжечок, а также лиц с лакунарным или геморрагическим инсультом. Исходную тяжесть неврологического дефицита оценивали по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS).

Критерии включения были следующими: мужской и женский пол; возраст 18–85 лет; очаговая неврологическая симптоматика; клинический диагноз острого ишемического полушарного инсульта; данные КТ или МРТ, соответствующие этому клиническому диагнозу; показатель NIHSS 6–22 балла (включая 6 и 22); сохраненная способность к самообслуживанию до возникновения этого инсульта (показатель шкалы Рэнкина 0–1 балл). Рандомизация и начало лечения изучаемым препаратом осуществлялись в течение 12 ч после развития инсульта. От больных или их законных представителей было получено письменное информированное согласие.

Время начала терапии 12 ч было выбрано, исходя из результатов экспериментальных исследований,^{10,11} и его целесообразность была проверена во время разработки дизайна исследования.

Основными критериями исключения были КТ- или МРТ-признаки внутрисерпного кровоизлияния, угнетение сознания (≥ 2 баллов при ответе на вопрос 1a NIHSS), предполагаемое полное разрешение неврологических нарушений в течение 24 ч, систолическое АД > 220 мм рт. ст. либо диастолическое АД > 120 мм рт. ст., тяжелая сердечная недостаточность или поступление с инфарктом миокарда, системные заболевания, существенно ограничивающие ожидаемую продолжительность жизни, сопутствующее лечение другими нейропротекторными или ноотропными средствами, непереносимость либо противопоказания к применению аспирина или церебролизина.

Терапия

В исследовании сравнивались две группы больных: одна получала в виде внутривенной инфузии 30 мл церебролизина, разведенных в растворе натрия хлорида до объема 100 мл, другая — плацебо (100 мл раствора натрия хлорида). Пациенты в обеих группах также принимали 100 мг аспирина в качестве стандартной терапии. Инфузии проводились 1 раз в

сутки в течение 10 дней, причем первая начиналась в пределах 12 ч от возникновения инсульта. На 10-й день 90,2 % больных в группе церебролизина и 85,2 % больных в группе плацебо продолжали получать изучаемую терапию. Медиана числа доз, введенных одному пациенту, в обеих группах равнялась 10.

Основные критерии эффективности

Основными критериями эффективности были индекс Бартел (BI), модифицированная шкала Рэнкина (mRS) и NIHSS, оцениваемые как один глобальный тест. Основным моментом для оценки эффективности был выбран 90-й день после инсульта.

Дополнительные критерии эффективности

В качестве дополнительной оценки эффективности был выполнен анализ ответа на лечение, основанный на определении критериев ответа по mRS, BI и NIHSS. И в этом случае критерии были объединены в один глобальный тест.

До раскрытия кодов лечения был проведен слепой пересмотр полученных данных. Этот пересмотр соответствовал требованиям Международной конференции по гармонизации.¹⁷ Во время слепого пересмотра было повторно проанализировано пограничное значение NIHSS, и этот показатель, равный 9 баллам, был признан адекватным для всех анализов ответа на лечение (учитывалась медиана исходного показателя NIHSS). С целью анализа ответа на лечение критерии отличного результата по BI и mRS были стратифицированы по исходной тяжести инсульта. Окончательные критерии ответа на лечение (табл. 1) были выработаны в ходе процесса слепого пересмотра.

В глобальный тест было включено еще несколько дополнительных показателей эффективности, описанных для подтверждающего анализа, однако их оценивали не на 90-й, а на 30-й день. Сюда также вошли оценка качества жизни по SF-12 (90-й день), общая летальность и время до летального исхода.

Стратифицированные (подгрупповые) анализы

При слепом пересмотре было запланировано 4 стратифицированных анализа BI. Стратификация проводилась по: 1) тромболитической терапии, 2) возрасту (≤ 65 vs > 65 лет), 3) исходной тяжести инсульта согласно NIHSS (≤ 7 vs $8–12$ vs > 12 баллов), 4) стороне, на которой локализовался инфаркт.

Post hoc анализы

Были выполнены стратифицированные *post hoc* анализы данных NIHSS и mRS; стратификация проводилась по тем же показателям, что и для BI. Кроме того, были выполнены подгрупповые анализы у больных с исходным значением NIHSS > 17 баллов; пациентов только из Гонконга и Южной Кореи; анализ основного критерия эффективности, летальности и частоты ответа у лиц с NIHSS > 12 баллов.

Анализ безопасности

Переменные (такие, как основные физиологические показатели и лабораторные данные), касающиеся безопасности всех рандомизированных пациентов, обрабатывали, используя методы описательной статистики.

Нежелательные явления (НЯ) регистрировали в течение всего исследования и классифицировали по пораженной системе органов, типу, тяжести и течению. Сравнивали частоту НЯ между группами.

Статистический анализ

В соответствии с выводами исследования, выполненного Национальным институтом неврологических заболеваний и инсульта, подтверждающий анализ был основан на глобальном тесте показателей эффективности NIHSS, BI и mRS (односторонний тест на превосходство, 97,5%-й доверительный интервал [ДИ]).¹⁸ Использовался критерий Уилкоксона—Манна—Уитни в модификации Вея—Лачина.^{19,20} Этот метод анализа предпочтителен в случаях, когда показатели результата лечения не относятся к непрерывным переменным, распределение несимметрично либо имеются выбросы. Величина эффекта, связанная с критерием Уилкоксона—Манна—Уитни, относится к статистике Манна—Уитни (CMU). Она показывает вероятность того, что результаты у большого, случайным образом выбранного из группы лечения, лучше, чем у случайно выбранного пациента из референтной группы. К тестируемой группе применялись следующие пограничные значения (при достаточно общих условиях): 0,50 соответствовало эквивалентности, 0,56 — небольшому превосходству, 0,64 — умеренному/релевантному превосходству, 0,71 — значительному превосходству. Первичный анализ проводился по прин-

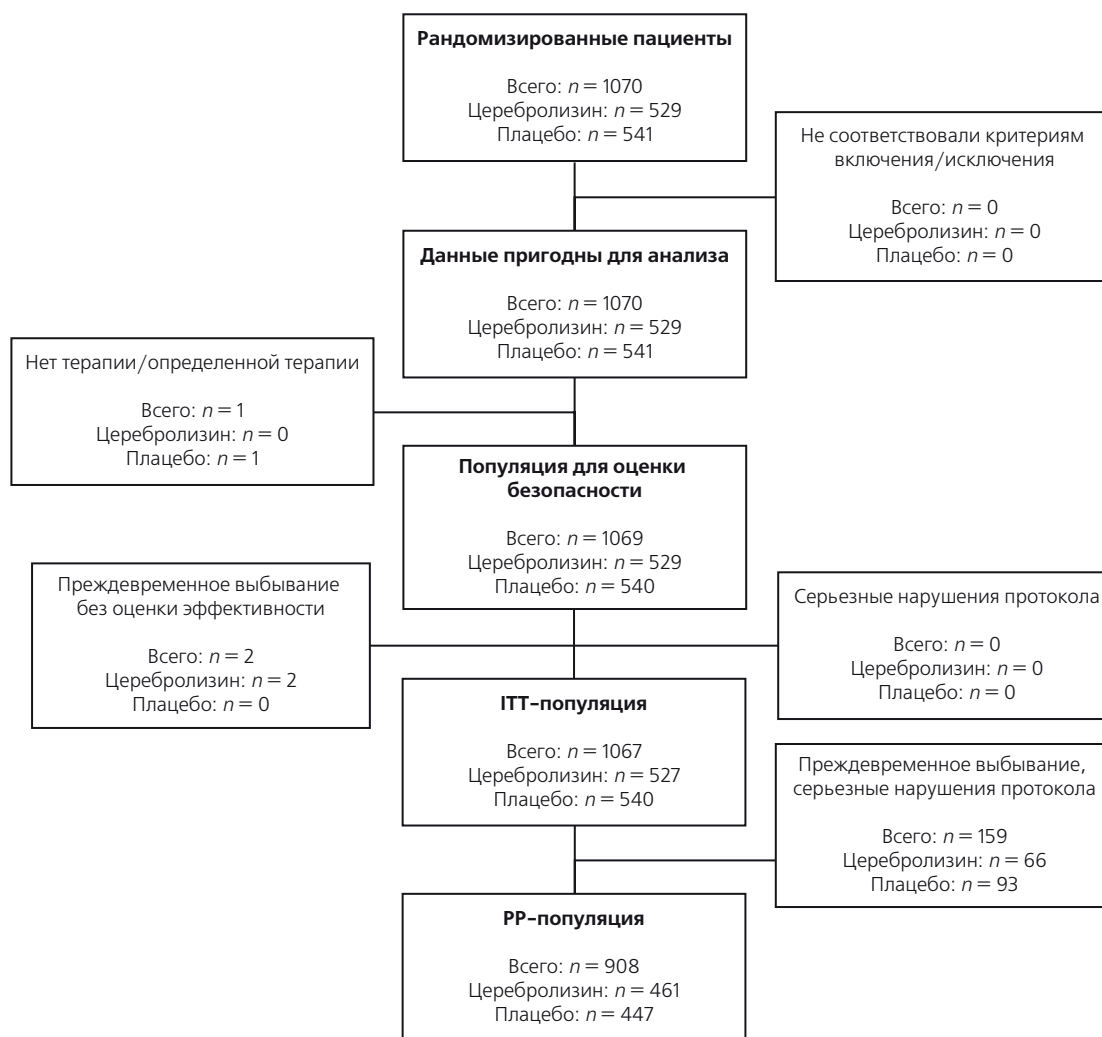


Рис. 1. Ход исследования. Из 1070 рандомизированных пациентов один не получил лечения и был исключен из всех анализов. Таким образом, осталось 1069 больных, данные которых были пригодны для оценки безопасности. У 2 лиц, получивших изучаемую терапию, эффективность не оценивалась, поэтому в ИТТ-популяцию (intention-to-treat) вошло 1067 пациентов. У 159 больных из ИТТ-популяции обнаружены серьезные нарушения протокола, в результате в анализы per protocol вошло 908 человек.

ципу «intention-to-treat» (ИТТ). Время до событий описывалось кривыми Каплана—Мейера и оценивалось с помощью лог-рангового критерия Пето. Другие дополнительные критерии эффективности оценивались с помощью критерия Уилкоксона—Манна—Уитни (односторонний тест на превосходство, 97,5% ДИ). Пропущенные данные замещались последним предшествующим значением. В случаях смерти проводилась коррекция наилучшего показателя.

Размер выборки

При уровне ошибки первого рода 0,025 (односторонняя) и 90%-й статистической мощности для выявления различий по СМУ, равных 0,56, в каждую группу требовалось набрать 495 человек. Это соответствовало превосходству группы активного препарата на 9,9 % по одному критерию эффективности, но из-за общей неопределенности объем выборки был увеличен до 530 пациентов.

Результаты

С сентября 2005 г. по сентябрь 2009 г. было рандомизировано 1070 пациентов. Из 1069 человек, которым была проведена по меньшей мере 1 инфузия изучаемого препарата, 529 (49,5 %) получали церебролизин и 540 (50,5 %) — плацебо (рис. 1). Существенных различий между группами по исходным характеристикам и показателям эффективности не было (табл. 2). Серьезные нарушения протокола выявлены у 66 (12,5 %) больных из группы церебролизина и у 93 (17,2 %) — из группы плацебо. Самой частой причиной нарушений было

преждевременное прерывание терапии, не связанное с эффективностью: оно отмечено у 49 (9,3 %) участников, получавших церебролизин, и у 66 (12,2 %) лиц, получавших плацебо. 60 больных умерли, а 890 (83,2 % всех рандомизированных пациентов) завершили 90-дневный период наблюдения. 2 больных выбыли из исследования до оценки эффективности: один — из-за НЯ, второй — из-за несоответствия критериям включения/исключения.

В ИТТ-популяции 373 (35 %) из 1067 пациентов на момент включения в исследование получали статины. В группе церебролизина статины исходно получало 183 (34,7 %) больных, в группе плацебо — 190 (35,2 %); заслуживающих внимания различий по этому показателю не отмечено.

Только у одного пациента (группа церебролизина) в анамнезе имела терапия варфарином, прием которого продолжался на момент включения в исследование. Во время исследования варфарин получало 19 больных: 9 из группы церебролизина, 10 из группы плацебо. И по этому показателю существенных различий между группами не было.

У некоторых участников была мерцательная аритмия. Согласно историям болезни, у 105 (9,8 %) больных из ИТТ-популяции (48 [9,1 %] из группы церебролизина, 57 [10,6 %] из группы плацебо) имелось явное указание на мерцательную аритмию. Пациентов с более широкими диагнозами, например аритмия, в эту подгруппу не включали.

Таблица 2. ИТТ-популяция: сравнение исходных характеристик и показателей эффективности не выявило различий между группами лечения

Показатель	Церебролизин (n = 527)	Плацебо (n = 540)
Мужской пол, n (%)	314 (59,6)	326 (60,4)
Средний возраст, лет (SD)	65,0 (12,22)	65,5 (11,71)
Средний индекс массы тела, кг/м ² (SD)	23,7 (3,04)	24,0 (3,20)
Среднее время до госпитализации, ч (SD)	5,6 (3,00)	5,6 (3,75)
Среднее время до начала терапии, ч (SD) [*]	7,7 (5,97)	7,6 (3,69)
Подверглись тромболизису, n (%)	50 (9,49)	44 (8,15)
Наличие факторов риска, n (%)		
Артериальная гипертензия	331 (62,8)	332 (61,6)
Сахарный диабет	108 (20,5)	117 (21,7)
Аритмия	71 (13,5)	90 (16,7)
Ишемическая болезнь сердца	72 (13,7)	86 (16,0)
Исходные критерии эффективности, медиана (диапазон)		
Максимальное значение NIHSS (диапазон 0–42 балла)	9 (6–33)	9 (6–26)
Максимальное значение BI (диапазон 0–100 баллов)	30 (0–100)	30 (0–100)
Максимальное значение mRS (диапазон 0–6 баллов)	4 (0–5)	4 (0–5)

ИТТ — intention-to-treat, NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья США, SD — стандартное отклонение.

^{*} Рассчитывалось с момента возникновения инсульта.

Основные критерии эффективности

К 90-му дню медиана улучшения NIHSS в группе церебролизина достигла 6 баллов, в группе плацебо — 5 баллов. Медиана улучшения BI составила 30 баллов в обеих группах. Окончательная медиана улучшения mRS равнялась 2 баллам в обеих группах. Согласно глобальному тесту, СМУ = 0,50, что соответствует отсутствию различий между сравниваемыми группами. Нижняя граница ДИ (НГДИ) была равна 0,47 ($p = 0,50$), так что превосходство церебролизина было бы невозможно продемонстрировать в подтверждающем анализе. Кроме того, данные по шкалам в отдельности (mRS, BI и NIHSS) не имели статистически значимых различий между группами. Оценка первичного критерия эффективности в популяции «per protocol» (PP) дала результат, очень близкий к таковому подтверждающего анализа.

Дополнительный критерий эффективности (заранее заданные)

Анализ ответа на лечение

Согласно показателю NIHSS, частота ответа на церебролизин составила 47,9 %, на плацебо — 46,5 %. Оценка BI показала,

что в группе церебролизина количество больных с ответом на терапию равнялось 44 %, в группе плацебо — 45,9 %. Для mRS аналогичные показатели составили 37,6 и 38,5 % соответственно. Глобальный тест дал результат, близкий к результату подтверждающего анализа (СМУ = 0,50; НГДИ 0,47; $p = 0,57$).

Анализ летальности

Во время исследования в общей сложности умерло 60 пациентов: 28 в группе церебролизина, 32 — плацебо. Кумулятивный процент больных, умерших к 90-му дню, в группе плацебо составил 6,6 %, группе церебролизина — 5,3 %. Отношение рисков равнялось 1,26 (НГДИ 0,75; $p = 0,19$), что указывает на небольшое преимущество церебролизина.

Опросник SF-12

Анализ данных опросника SF-12 не выявил статистически значимых различий между группами. При учете только выживших участников объединенный результат продемонстрировал СМУ = 0,50 (НГДИ 0,46; $p = 0,60$). Дополнительный анализ с коррекцией наихудшего рангового результата в случаях смерти дал очень близкий результат.

Плановый анализ подгрупп

Для показателя BI была выполнена плановая стратификация по тяжести инсульта — исходному значению NIHSS. В подгруппах NIHSS ≤ 7 баллов (отношение шансов [ОШ] 0,99; НГДИ 0,79; $p = 0,45$) и NIHSS 8–12 баллов (ОШ 0,97; НГДИ 0,79; $p = 0,41$) не обнаружено различий в зависимости от проводимого лечения. То же было верно в отношении подгруппы с исходным значением NIHSS > 12 баллов (ОШ 0,97; НГДИ 0,73; $p = 0,41$). Объединенным (т. е. скорректированным) результатом стало ОШ 0,98 (НГДИ 0,85; $p = 0,37$), что не указывало на превосходство церебролизина. Кроме того, прочие плановые анализы подгрупп (стратификация по стороне, на которой локализовался инфаркт, по возрасту и тромболизису) не обнаружили статистически значимых различий между группами лечения.

Post hoc анализы

Когда плановая стратификация по тяжести инсульта была повторена с критерием NIHSS, обнаружилось небольшое превосходство церебролизина в подгруппе пациентов с исходным NIHSS > 12 баллов (ОШ 1,27; НГДИ 0,97; $p = 0,04$) (табл. 3). Кроме того, при анализе mRS тоже выявлено небольшое превосходство церебролизина в подгруппе больных с исходным NIHSS > 12 баллов (ОШ 1,27; НГДИ 0,90; $p = 0,09$).

В последующем анализе оценивалась только подгруппа пациентов с исходным NIHSS > 12 баллов; получены результаты глобального теста для объединенных всех трех критериев. Согласно этому тесту, СМУ = 0,53 (НГДИ 0,47; $p = 0,16$), что указывает на тенденцию к благоприятному эффекту церебролизина. Все данные по отдельным критериям тоже продемонстрировали тенденцию к превосходству группы церебролизина.

Очень близкие результаты наблюдались также и в отношении больных с более тяжелым инсультом (исходный

Таблица 3. NIHSS (изменения по сравнению с исходным значением, LOCF), описательная статистика для подгруппы с исходным значением NIHSS > 12 баллов, ИТТ-популяция

NIHSS	Исходно	Визит 2	Визит 3 [*]	Визит 4	Визит 5	Визит 6
Церебролизин	16,6	-0,6	-1,4	-2,6	-4,1	-4,8
Среднее/SD	3,40	2,97	6,52	8,02	9,36	10,76
Плацебо	16,2	-0,5	-0,8	-1,1	-1,4	-1,8
Среднее/SD	3,02	4,74	7,77	9,73	11,92	13,87

NIHSS — шкала инсульта Национального института здоровья США; ИТТ — intention-to-treat; LOCF — замена пропущенных данных последним предшествующим значением; SD — стандартное отклонение.

^{*} Начало замены по методу LOCF.

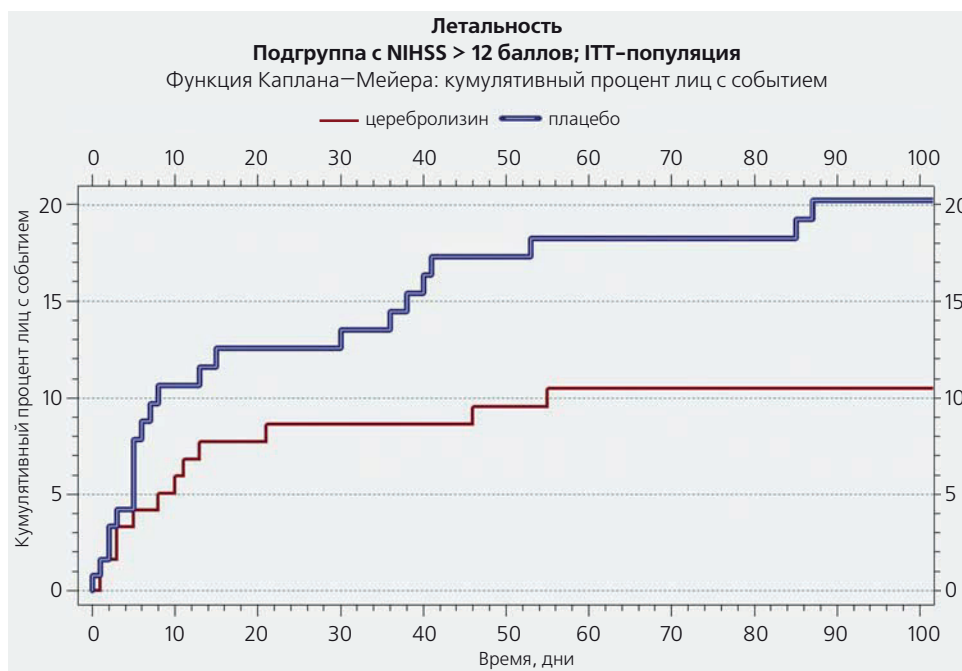


Рис. 2. Кривая выживаемости Каплана—Мейера (кумулятивный процент) для подгруппы пациентов с исходным NIHSS > 12 баллов ($n = 252$, по 126 человек на группу); ИТТ-популяция. Отношение рисков 1,9661 (нижняя граница доверительного интервала 1,00; $p = 0,0497$ в двустороннем тесте с $\alpha = 0,05$).

NIHSS > 17 баллов). В данной подгруппе глобальный тест дал результат $CMU = 0,54$ (НГДИ 0,42; $p = 0,28$).

Летальность в подгруппе NIHSS > 12 баллов

В общей сложности исходный показатель NIHSS > 12 баллов был у 252 больных. Из них умерло 12 человек, получавших церебролизин, и 22 — плацебо. На 90-й день кумулятивный процент умерших пациентов в группе плацебо был равен 20,2 %, а в группе церебролизина — только 10,5 %. При анализе продолжительности жизни в подгруппе с исходным показателем NIHSS > 12 баллов отмечено даже более заметное превосходство церебролизина (отношение рисков 1,9661; НГДИ 1,0013; $p = 0,02485$). С позиций описательной статистики это свидетельствует о статистически значимом различии между двумя группами и о существенном преимуществе у группы церебролизина (рис. 2).

Анализ безопасности

В течение исследования возникло 1218 НЯ у 485 пациентов (242 — в группе церебролизина, 243 — в группе плацебо). НЯ оценивали при каждом визите, начиная со скрининга или исходных значений (1-й день) и заканчивая шестым визитом (90-й день).

После начала терапии возникло 89 серьезных НЯ (50 — в группе церебролизина, 39 — в группе плацебо). У 60 из 1069 пациентов развились фатальные НЯ (28 [5,3 %] пациентов из группы церебролизина, 32 [5,9 %] — плацебо). Из 1069 участников 85 (8 %) выбыли из исследования из-за НЯ; 39 (7,4 %) выбывших относились к группе церебролизина, 46 (8,6 %) — к группе плацебо. Анализ НЯ не выявил каких-либо заслуживающих внимания различий между группами. То же самое относится к данным лабораторных исследований, основным физиологическим показателям и сопутствующей медикаментозной терапии, следовательно, нет никаких оснований думать о риске, связанном с лечением церебролизин.

Обсуждение

Данная статья — это отчет еще об одном крупном клиническом исследовании, посвященном острому ишемическому инсульту. Проведение крупного клинического исследования

церебролизина оправдано, поскольку этот препарат обладает комплексными свойствами, в т. ч. нейропротекторной и нейтрофической активностью, подтвержденной в доклинических⁷⁻¹² и небольших клинических исследованиях.¹³⁻¹⁵ Несмотря на обнадеживающие более ранние результаты, настоящее крупное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование (CASTA) не выявило статистически значимых различий между группами церебролизина и плацебо по основному оцениваемому показателю. Тем не менее при *post hoc* анализе отмечена тенденция к благоприятному эффекту церебролизина.

На результаты CASTA могли повлиять некоторые особенности изучаемой выборки. Одной из них и, вероятно, самой важной стало большое число легких инсультов. Так, медиана исходного показателя NIHSS равнялась 9 баллам в обеих группах, поэтому у типичного пациента (даже с учетом допустимого отклонения), включенного в CASTA, был исходно низкий показатель NIHSS, т. е. у него имелся только легкий инсульт, прогноз при котором в большинстве случаев хороший. По результатам предыдущих исследований²¹⁻²³ следовало бы ожидать, что медиана NIHSS составит 12 баллов. Следовательно, неожиданно высокое число больных с легким инсультом могло бы сделать настоящее исследование недоказательным. Так, умерло 60 из 1067 пациентов, вошедших в ИТТ-популяцию, иначе говоря, летальность в период наблюдения составила 5,6 % — это очень низкий показатель по сравнению с ранее опубликованными исследованиями, такими как European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) I-II,^{24,25} Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT)-1²³ и -2²⁶ или dPr-b99.²¹ Сравнимая летальность отмечена только в работе ECASS III.²² Принимая во внимание низкое исходное значение NIHSS и низкую летальность, было решено выполнить анализ подгрупп, куда вошли пациенты с NIHSS > 12 баллов. Другими важными обстоятельствами были безопасность и профиль НЯ. Частота серьезных и несерьезных НЯ в обеих группах была близкой, что согласуется с данными предшествующих исследований.¹³⁻¹⁵

Необходимо принять во внимание, что даже эффективное лечение с трудом может улучшить в целом хороший прогноз у больных с легким инсультом, что и продемонстрировало настоящее исследование. Таким образом, нейтральный результат не исключает эффективности церебролизина у пациентов

с инсультом. Более того, по некоторым предположениям, церебролизин может вызвать благоприятный эффект у лиц с более тяжелыми инсультами.

Анализ продолжительности жизни, в который вошли все пациенты, продемонстрировал небольшое преимущество церебролизина. Это преимущество было более заметным у больных с исходным NIHSS > 12 баллов. В подгруппе с исходным NIHSS > 12 баллов отмечено заслуживающее внимания преимущество у пациентов, получавших церебролизин.

О надежности полученных результатов свидетельствует несколько обстоятельств. Пациенты и исследователи ничего не знали о назначенном лечении, а частота и характер НЯ не позволяли этого выяснить. Пропущенные данные обрабатывали согласно международным стандартам или рекомендациям. Факторы, влияющие на исход инсульта, практически не различались в группах церебролизина и плацебо. Вследствие небольшой тяжести большинства инсультов результаты лечения были в целом благоприятными. РР-анализ подтвердил результаты ПТ-анализа.

Большой объем выборки в клинических исследованиях дает возможность анализировать подгруппы, имеющие адекватный размер. Данные *post hoc* анализа подгрупп позволяют надеяться, что благодаря результатам настоящей работы можно улучшить отбор пациентов для последующих исследований.²⁷ Учитывая эту информацию, а также особенности действия церебролизина (плейотропные и мультимодальные эффекты, которые затрагивают несколько патофизиологических процессов^{5,6,9-12,14}), необходимо признать, что потенциальные положительные эффекты этого препарата заслуживают дальнейшего изучения в адекватно спланированном исследовании. В таком исследовании должны участвовать больные с более тяжелыми инсультами, а терапия церебролизинем должна быть более длительной (поддерживающие дозы), чтобы проявились преимущества нейропротекторного и нейрорегенеративного действия, которые могут облегчить реабилитацию пациентов и тем самым улучшить долгосрочные результаты лечения ишемического инсульта.

Подведем итог: результаты настоящего исследования свидетельствуют о безопасности терапии церебролизинем; кроме того, согласно *post hoc* анализу подгрупп, данный препарат может оказывать благоприятное действие при остром ишемическом инсульте. Чтобы определить, обеспечивает ли церебролизин явный благоприятный эффект при умеренном или тяжелом инсульте, необходимо еще одно подтверждающее исследование.

Благодарности

Мы выражаем признательность Idiv Gauting (Германия) за план статистической обработки, анализ данных и статистическую поддержку на протяжении всего исследования, а также за помощь в подготовке рукописи. Мы также благодарны 51 центру — участнику исследования (<http://stroke.ahajournals.org>).

Источники финансирования

Спонсором исследования выступила компания EVER Neuro Pharma GmbH (Унтеррах, Австрия). Руководящий комитет, комитет по безопасности и другие исследователи работали независимо. Спонсор помогал в написании протокола, отборе учреждений для участия в исследовании, сборе данных и управлении проектом. Статистический анализ данных выполнен независимым статистиком-консультантом из Idiv Gauting (Германия). Авторы интерпретировали данные и делали выводы; спонсор не влиял на эти процессы, а также на написание данной статьи. Статья была рецензирована и одобрена независимым руководящим комитетом и комитетом по безопасности. Авторы получили от спонсора гонорар за эту работу, а также средства на транспортные расходы.

Конфликты интересов

Д-р Heiss — советник EVER Neuro Pharma, получал гонорары за эту деятельность. Он активно участвовал в работе бюро лекторов EVER Neuro Pharma и CoAxia, а также получал средства от Wolf-Dieter Heiss Foundation. Д-р Brainin получал поддержку в виде средств на исследование от EVER Neuro Pharma и Boehringer Ingelheim, а также другие средства на исследование от European Research Foundation и Life Science Krems. Он рабо-

тает в бюро лекторов Allergan, Boehringer Ingelheim, Ferrer, Pfizer и EVER Neuro Pharma. Он активно трудился в качестве консультанта и советника Allergan и EVER Neuro Pharma. Д-р Bornstein — консультант EVER Neuro Pharma, получал гонорары за эту деятельность. Он также активно участвовал в работе бюро лекторов EVER Neuro Pharma. Д-р Tuomilehto активно участвовал в работе бюро лекторов EVER Neuro Pharma и получал гонорары за эту деятельность от EVER Neuro Pharma. Д-р Hong получил грант на исследование от EVER Neuro Pharma.

Литература

- Davis S, Lees K, Donnan G. Treating the acute stroke patient as an emergency: current practices and future opportunities. *Int J Clin Pract.* 2006;60:399–407.
- Ovbiagele B, Kidwell CS, Starkman S, Saver JL. Potential role of neuroprotective agents in the treatment of patients with acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Neurol.* 2003;5:367–375.
- Fisher M. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable. Recommendations for advancing development of acute stroke therapies: Stroke Therapy Academic Industry Roundtable 3. *Stroke.* 2003;34:1539–1546.
- Stroke Therapy Academic Industry Roundtable II (STAIR-II). Recommendations for clinical trial evaluation of acute stroke therapies. *Stroke.* 2001;32:1598–1606.
- Chen H, Tung YC, Li B, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Trophic factors counteract elevated FGF-2-induced inhibition of adult neurogenesis. *Neurobiol Aging.* 2007;28:1148–1162.
- Tatebayashi Y, Lee MH, Li L, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. The dentate gyrus neurogenesis: a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2003;105:225–232.
- Gutmann B, Hutter-Paier B, Skofitsch G, Windisch M, Gmeinbauer R. In vitro models of brain ischemia: the peptidergic drug Cerebrolysin protects cultured chick cortical neurons from cell death. *Neurotox Res.* 2002;4:59–65.
- Schauer E, Wronski R, Patockova J, Moessler H, Doppler E, Hutter-Paier B, et al. Neuroprotection of Cerebrolysin in tissue culture models of brain ischemia: post lesion application indicates a wide therapeutic window. *J Neural Transm.* 2006;113:855–868.
- Riley C, Hutter-Paier B, Windisch M, Doppler E, Moessler H, Wronski R. A peptide preparation protects cells in organotypic brain slices against cell death after glutamate intoxication. *J Neural Transm.* 2006;113:103–110.
- Ren J, Sietsma D, Qiu S, Moessler H, Finklestein SP. Cerebrolysin enhances functional recovery following focal cerebral infarction in rats. *Restor Neurol Neurosci.* 2007;25:25–31.
- Hanson LR, Liu XF, Ross TM, Doppler E, Zimmermann-Meinzingen S, Moessler H, et al. Cerebrolysin reduces infarct volume in a rat model of focal cerebral ischemic damage. *Am J Neuroprotec Neuroregen.* 2009;1:62–68.
- Zhang C, Chopp M, Cui Y, Wang L, Zhang R, Zhang L, et al. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J Neurosci Res.* 2010;88:3275–3281.
- Ladurner G, Kalvach P, Moessler H; Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm.* 2005;112:415–428.
- Haffner Z, Gmeinbauer R, Moessler H. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with cerebrolysin in acute ischemic stroke [Abstract]. *Cerebrovasc Dis.* 2001;11:76.
- Skvortsova VI, Stakhovskaia LV, Gubskii LV, Shamalov NA, Tikhonova IV, Smychkov AS. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Cerebrolysin safety and efficacy in the treatment of acute ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2004;Suppl 11:51–55.
- Hong Z, Moessler H, Bornstein N, Brainin M, Heiss WD; CASTA-Investigators. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of Cerebrolysin in patients with Acute ischaemic Stroke in Asia—CASTA. *Int J Stroke.* 2009;4:406–412.
- ICH Topic E9, Statistical Principles for Clinical Trials, Step 4, Consensus guideline, February 5, 1998, CPMP/ICH/363/96. Available at: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacyguidelines.html>. Accessed January 19, 2012.
- Tilley BC, Marler J, Geller NL, Lu M, Legler J, Brott T, et al. Use of a global test for multiple outcomes in stroke trials with application to the National Institute of Neurological Disorders and Stroke t-PA Stroke Trial. *Stroke.* 1996;27:2136–2142.
- Wei LJ, Lachin JM. Two-sample asymptotically distribution-free tests for incomplete multi-variate observations. *J Am Stat Assoc.* 1984;79:653–661.
- Lachin JM. Some large-sample distribution-free estimators and tests for multivariate partially incomplete data from two populations. *Stat Med.* 1992;11:1151–1170.
- Diener HC, Schneider D, Lampl Y, Bornstein NM, Kozak A, Rosenberg G; on behalf of the study group. DP-b99, a membrane-activated metal ion chelator, as neuroprotective therapy in ischemic stroke. *Stroke.* 2008;39:1774–1778.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al; for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317–1329.
- Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, Davalos A, Davis SM, Diener HC, et al. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2006;354:588–600.

24. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274:1017–1025.
25. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. for the Second European–Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352:1245–1251.
26. Shuaib A, Lees K, Lyden P, Grotta J, Davalos A, Davis S, et al; for the SAINT II Investigators. NXY-059 for acute ischaemic stroke: results of the SAINT II trial. *N Engl J Med*. 2007;357:562–571.
27. Weimar C, Ho TW, Katsarava Z, Diener HC. Improving patient selection for clinical acute stroke trials. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21:386–392.

