

# Исследование CASTA: новые доказательства эффективности Церебролизина при остром ишемическом инсульте

**26** февраля компания EVER Neuro Pharma GmbH собрала ведущих украинских неврологов на конференции, посвященной обсуждению результатов многоцентрового клинического исследования CASTA по применению Церебролизина в лечении острого инсульта (ОИ), а также дальнейших перспектив развития нейропротекторной терапии.

В течение многих лет Церебролизин применяется в комплексной терапии различных неврологических заболеваний. Однако в последние годы интерес к данному препарату значительно увеличился в связи с появлением новых знаний и понимания его механизма действия, а также тех возможностей, которые эти знания предоставляют. В то же время до настоящего момента существовало недостаточно доказательств эффективности препарата при ОИ, основанных на результатах масштабных плацебо контролируемых исследований (хотя была доказана высокая безопасность Церебролизина и отмечена положительная динамика при его применении у таких больных). Во многом это связано с недостатками дизайна предшествующих исследований.

В связи с этим особое значение приобретает анализ результатов завершившегося крупнейшего на сегодняшний день многоцентрового клинического исследования CASTA (Cerebrolysin Acute Stroke Trial Asia), посвященного использованию нейропротекторов в инсультологии.



Открывая конференцию, глава представительства компании EVER Neuro Pharma GmbH в Украине Владислав Пивоваров напомнил присутствующим, что в 2010 г. известная австрийская фармацевтическая компания Ebewe Pharma GmbH Nfg.KG заявила о смене названия на EVER Neuro Pharma GmbH в связи с изменением бизнес-модели и стратегии компании. Теперь все исследования и раз-

работки компании сосредоточены в области лечения неврологических заболеваний, что отражено и в новом девизе: «Австрийская компетентность для лечения нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний». EVER Neuro Pharma GmbH выбрала для своей деятельности стратегию концентрации, согласно которой она планирует стать всемирно признанной фармацевтической компанией, удовлетворяющей растущие терапевтические потребности в области неврологии. Производство продуктов компании традиционно соответствует максимально высоким стандартам качества. Основопологающими принципами работы ее сотрудников являются этическое поведение во всех сферах бизнеса и высокая социальная ответственность. В настоящее время EVER Neuro Pharma GmbH представлена более чем в 50 странах мира, на 15 мировых рынках, расположенных преимущественно в Европе и Азии. В своей нынешней деятельности компания ставит основные акценты на создании инновационных препаратов, а также специализированных генерических продуктов (сложных в изготовлении, обладающих исключительными свойствами, брендированных), предназначенных для лечения неврологической патологии. Опираясь на собственный обширный опыт в области исследований и разработок, а также на уникальную технологию производства, научно-исследовательские усилия компании сегодня направлены в основном на создание пептидосодержащих продуктов с нейротрофическим и нейропротекторным действием. В сотрудничестве с ведущими мировыми клиниками и институтами компания разрабатывает новые химические соединения на основе молекулярного моделирования, в частности блокирующие агрегацию патологического белка, для лечения болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, другой нейродегенеративной и цереброваскулярной патологии, а также редких неврологических расстройств.

Подтверждением перспективности данного направления является уникальный нейротрофический препарат Церебролизин, который вот уже более 40 лет с успехом применяется во многих странах мира для лечения пациентов с инсультом, деменцией и черепно-мозговой травмой. Этот препарат, получаемый путем стандартизированного управляемого ферментативного расщепления очищенного органического белка, содержит большое число низкомолекулярных биологически активных веществ, основной эффект которых подобен действию естественных факторов роста нейронов. Постоянство качественного и количественного состава препарата достигается и контролируется с помощью современных высокотехнологичных методов.

Одной из важных задач компании EVER Neuro Pharma GmbH является дальнейшее исследование возможностей Церебролизина в лечении ряда заболеваний, а также укрепление доказательной базы по основным показаниям к применению препарата путем проведения масштабных клинических исследований.

В этом контексте большое значение придается результатам исследования CASTA, инициированного компанией. Результаты этого исследования для украинской медицинской общности в рамках конференции представляют ведущие отечественные специалисты, ранее принимавшие непосредственное участие в организации клинических исследований Церебролизина в Украине.



О современных проблемах лечения инсульта рассказал заведующий кафедрой нервных болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Сергей Петрович Московко.

— В настоящее время среди стратегий, достоверно улучшающих результаты лечения и исходы острого ишемического инсульта, уровень окклюзии дистальной части внутренней сонной артерии, а также гипотермию при злокачественных церебральных инфарктах. Следует подчеркнуть, что вторичную профилактику инсульта необходимо начинать как можно раньше (D. Leys, 2010).

Современные подходы к терапии ишемического инсульта в остром периоде основываются на феномене пенумбры — зоны олигемии вокруг центрального очага инфаркта мозга. Считается, что зона пенумбры имеет ограниченное 3–6-часовое окно выживания нервных элементов, за пределами которого медиаторы клеточной смерти приводят к вовлечению пенумбры в зону инфаркта. С одной стороны, ишемическая полутень способна приводить к увеличению размеров инфаркта мозга, с другой — именно в ней скрыты мощные перспективы для восстановления, что делает ее ключевой мишенью для лечебного воздействия. В то же время даже по завершении периода терапевтического окна нельзя с абсолютной уверенностью утверждать, что необратимые ишемические процессы в ткани мозга уже завершились. Вероятно, они в той или иной мере продолжают, осложняясь процессами тканевого ацидоза, отека части мозга и т. п., что в совокупности поддерживает в какой-то степени существование критических зон сниженного кровотока с риском расширения зоны инфаркта в ближайшей перспективе. В связи с этим необходимо прилагать все возможные усилия для восстановления жизнедеятельности пострадавших тканей мозга даже в сроки, превышающие терапевтическое окно.

Новая парадигма пенумбры включает представление о существовании динамичной переходной зоны между участками повреждения и репарации (E.H. Lo et al., 2008).

Предполагается, что за пределами терапевтического окна существует период, когда тромболитическая терапия уже становится не только неэффективной, но и небезопасной, однако при этом процессы восстановления нервной ткани в зоне пенумбры все еще можно активировать.

В пользу этой концепции свидетельствуют положительные результаты проведения оптимального лечебного вмешательства



в периоде, превышающем стандартное терапевтическое окно. В связи с этим современные исследования должны быть направлены на то, чтобы установить, в какой момент, под воздействием каких сигналов и каким образом в зоне пенумбры происходит переключение от реакции повреждения к восстановительным процессам.

Без участия специфических нейротрофических факторов невозможна репарация отдельных элементов нейронов, а также восстановление нормальной функциональной активности. В экспериментальных условиях добавление этих веществ в культуру нервной ткани либо непосредственно в очаг повреждения приводит к выраженной активации репаративных процессов. Однако за счет большого размера молекул природные нейротрофические факторы не проникают через гематоэнцефалический барьер и не могут использоваться в терапевтических целях.

Фармакологическим средством, демонстрирующим воздействие на нервную ткань, подобное эффекту природных нейротрофических факторов, является препарат Церебролизин, содержащий низкомолекулярные биологически активные нейропептиды.

За счет низкой молекулярной массы ( $\leq 10$  кДа) эти пептиды теряют видоспецифичность, что позволяет им свободно проникать через гематоэнцефалический барьер и выполнять сигнальные функции. Нейропептиды в составе Церебролизина имеют определенные активные локусы, способные связываться с рецепторами, запускающими каскад сложных восстановительных процессов в зоне пенумбры.

Подводя итог, можно отметить, что с учетом сложности патофизиологических каскадов при ишемическом инсульте мультимодальный подход может претендовать на роль ключевой терапевтической стратегии. Как указывают зарубежные авторы, хорошими кандидатами для подобных стратегий являются средства с трофическими и регенераторными эффектами (A. Rogalewski et al., 2006).



Доклад «Эффективность и безопасность нейротрофической терапии у пациентов с острым ишемическим инсультом» представила руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Тамара Сергеевна Мищенко.

— Ежегодно в мире регистрируется около 16 млн случаев мозгового инсульта, из них 5,7 млн случаев заканчиваются летальным исходом, что составляет 10% в общей структуре смертности населения планеты. В настоящее время в мире насчитывается около 62 млн человек, перенесших мозговую инсульт, и лишь 10–20% больных возвращаются к трудовой деятельности, у 60% отмечаются стойкие неврологические нарушения, а 25% нуждаются в посторонней помощи. Около 70% пациентов после острого периода инсульта имеют существенные когнитивные нарушения. Со временем у 25–30% человек, перенесших ОИ, развивается деменция. Отечественная статистика также неутешительна: в 2009 г. в Украине зарегистрировано 105 836 случаев инсульта, что составляет 280,2 на 100 тыс. населения. Таким образом, мозговой инсульт является одной из глобальных медико-социальных проблем, поиск путей решения которой крайне актуален.

Продолжение на стр. 6.

# Исследование CASTA: новые доказательства эффективности Церебролизина при остром ишемическом инсульте

Продолжение. Начало на стр. 5.

Переходя к обсуждению эффективности Церебролизина в лечении ОИ и результатам исследования CASTA, следует отметить, что ранее проведенные масштабные рандомизированные исследования этого препарата имели недостатки дизайна. Среди них – выбор неадекватного терапевтического окна, отсутствие целенаправленного отбора пациентов, использование заведомо недостаточных дозировок препарата, выбор конечных точек с низкой чувствительностью, а также переоценка возможного эффекта. Все эти факторы не позволяли в полной мере оценить возможности препарата.

В то же время результаты ряда контролируемых клинических исследований позволили сделать выводы о высоком уровне безопасности Церебролизина, положительном влиянии терапии этим препаратом на восстановление двигательных и речевых функций, общих функциональных возможностей больных; отмечены положительные тенденции к восстановлению когнитивного статуса пациентов. Так, хорошие результаты продемонстрированы в национальном многоцентровом исследовании IV фазы, в котором изучались безопасность и эффективность Церебролизина при ежедневном применении в остром периоде инсульта (1-10-е сутки в дозе 20 мл внутривенно). Вместе с тем полученные в ряде исследований данные свидетельствовали о безопасности использования препарата не только в остром периоде инсульта, но и на протяжении последующих нескольких недель (Ladurner, 2005; Hong, 2005; Skvortsova, 2004; Lang, 2009).

**Новое масштабное клиническое исследование CASTA было посвящено оценке безопасности и клинической эффективности 10-дневного курса терапии Церебролизином в сочетании с базисной терапией. В исследовании приняли участие 1067 пациентов, проходивших лечение в 52 медицинских центрах Азии.**

Участники были разделены на 2 группы, одна из которых получала Церебролизин по 30 мл/сут внутривенно (разведение до 100 мл 0,9% раствором NaCl), вторая – плацебо (100 мл 0,9% раствора NaCl). Также всем пациентам обеих групп назначали ацетилсалициловую кислоту (100 мг/сут перорально). Рандомизация и начало медикаментозного лечения осуществлялись в течение первых 12 ч от начала заболевания.

В качестве основных критериев эффективности в исследовании CASTA использовались модифицированная шкала Ранкина (МШР), индекс Бартела (ИБ), шкала инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Оценка критериев проводилась в виде единого глобального направленного теста на 90-й день после развития инсульта.

В качестве вторичных критериев эффективности оценивалось изменение с течением времени оценок по шкалам МШР, ИБ, NIHSS и SF-12; проводился анализ состояния больных, ответивших на лечение по отдельным шкалам; учитывалась общая смертность. Безопасность оценивалась по таким критериям, как общее количество побочных эффектов, серьезные и угрожающие жизни побочные эффекты, основные показатели состояния организма, данные лабораторных тестов.

В исследование CASTA включали пациентов в возрасте от 18 до 85 лет с очаговым неврологическим дефицитом и клиническим диагнозом «острый полушарный ишемический инсульт», подтвержденным результатами компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Другие критерии включения в исследование: оценка по NIHSS от 6 до 22, функциональная независимость до инсульта (оценка по МШР 0-1), информированное согласие на участие в исследовании. Из исследования исключали пациентов с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, наличием эпилептических приступов на момент развития инсульта, предшествующими расстройствами или состояниями, которые затрудняют интерпретацию неврологических нарушений.

Основной и подтверждающий анализ проводился для трех основных критериев эффективности (МШР, ИБ, NIHSS); глобальный критерий оценки свидетельствовал об отсутствии статистически значимых различий между группами в исследовании (MW=0,5002). Нижняя граница доверительного интервала составила 0,4707 (p=0,4953), поэтому результаты подтверждающего анализа не продемонстрировали явных преимуществ Церебролизина.

**У пациентов с инсультами средней и тяжелой степени (NIHSS >12) смертность на фоне приема Церебролизина была на 9,7% (p<0,05) ниже по сравнению с группой плацебо. Кроме того, в группе активной терапии по сравнению с группой плацебо к 90-му дню наблюдения отмечено улучшение оценки по шкале NIHSS на 3 балла от исходной.**

В исследовании CASTA также убедительно показана безопасность и хорошая переносимость препарата.



Обсуждение данной темы продолжила заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Людмила Антоновна Дзяк с докладом «Результаты исследования CASTA: можно ли прыгнуть выше потолка?».

– Используемые в исследованиях шкалы всегда склонны к эффектам «пола и потолка», которые особенно заметны на ранних динамических фазах восстановления. На сегодняшний день в результате проведенных крупных популяционных исследований создана модель непрерывного изменения степени неврологического дефицита и инвалидизации в течение полугодия после инсульта. Согласно этой модели при инсульте средней степени тяжести у пациентов с умеренными нарушениями улучшение наступает без какой-либо реабилитации. Процессы естественного восстановления начинаются в острой фазе и продолжаются в периоде консолидации (нейрофункциональные изменения уменьшаются), замедляясь с течением времени. В большинстве случаев восстановление пареза прекращается через 3 мес после инсульта (S. Kreisel, 2010). Однако, несмотря на то что после определенного момента моторный дефицит остается более или менее неизменным, позитивная функциональная компенсация может значительно влиять на степень дефицита даже при длительном течении.

**Хорошо известно, что у пациентов с легким инсультом восстановление возможно даже на фоне стандартного лечения. Соответственно, в популяции с легким инсультом наблюдается «эффект потолка», когда невозможно продемонстрировать значительного улучшения при лечении Церебролизином.**

Данный эффект был показан и в исследовании CASTA: первичная конечная точка не смогла подтвердить явное статистическое преимущество Церебролизина во всей популяции пациентов, так как в общую оценку было включено большое количество пациентов с нетяжелым инсультом. В то же время стратификация участников с выделением популяции с более тяжелым течением (NIHSS >12; 246 больных) позволила продемонстрировать достоверный положительный эффект лечения Церебролизином. Показательна также тенденция к снижению уровня смертности на 1,3% у пациентов с легким инсультом в группе приема Церебролизина. Ожидается, что в окончательном отчете о результатах этого исследования будет отражен еще более выраженный положительный эффект в подгруппе пациентов с тяжелым течением инсульта. Кроме того, в исследовании CASTA был продемонстрирован очень низкий уровень общей смертности (5,4%), что выделяет его среди других подобных исследований.

Впервые результаты исследования CASTA обсуждались на VII Всемирном конгрессе по инсульту (WSC) в г. Сеуле. Представляя полученные данные, известный невролог Натан Борнштейн (Natan M. Bornstein) отметил, что эффект от приема Церебролизина был продемонстрирован уже на 10-й день исследования (то есть к моменту, когда специалисты вправе интенсифицировать реабилитационные мероприятия при стабильном состоянии пациента).

**Для многих больных улучшение состояния на 3 балла по шкале NIHSS, а также возможность более раннего начала реабилитации в значительной мере определяют исходы терапии, отдаленную зависимость от последствий инсульта и возможность быстрого выздоровления.**

С учетом положительных результатов предшествующих клинических испытаний и положительной тенденции, выявленной при анализе подгрупп, Руководящий комитет исследования CASTA сделал вывод о необходимости спланировать следующее исследование с видоизмененным протоколом, что позволит достичь клинически значимых результатов. Возможные отличия в дизайне исследования CASTA II могут касаться сужения критериев STAIR для оценок по NIHSS, чтобы исключить пациентов с легким инсультом; повышения дозы препарата; назначения Церебролизина как в остром периоде, так и в периоде реабилитации с целью дальнейшей стимуляции восстановления (N. Bornstein et al., 2010).



Актуальный вопрос использования Церебролизина в сочетании с тромболитической терапией рассмотрела профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Харьковской медицинской академии послеподипломного образования, доктор медицинских наук Валентина Алексеевна Яворская.

– Инсульт уже в ближайшие десятилетия может стать первой по значимости причиной смерти во всем мире. К сожалению, профилактике этого серьезного заболевания уделяется недостаточно внимания, а лечение, основанное на доказательных данных, назначается не во всех случаях.

Идеальной стратегией терапии ишемического инсульта является ранняя реканализация пораженных сосудов (путем тромболитика либо эндоваскулярного удаления тромба или эмбола). Крупные плацебо контролируемые исследования (NINDS, ECASS-I, ECASS-II, ECASS-III, ATLANTIS, PROACT-II, MAST-I, NEST-II) позволили отработать положения для проведения фибринолитической терапии. Однако возможности для ее реализации ограничены пределами терапевтического окна (3-6 ч), при этом пользу от проведения тромболитика после 3 ч можно ожидать только в том случае, если объем пенумбры значительно (>20%) превышает размеры ядра инфаркта.

**Предполагается, что достигнутые в последние годы успехи позволят разработать совершенно новые направления для профилактики и лечения инсульта. Наиболее вероятно, что они проявятся в двух областях: стимуляции пластичности и расшифровке генетического кода разнородности инсульта.**

Для усиления пластичности и регенерации может быть эффективной доставка ростовых и нейротрофических факторов (D.W. Howells, G.A. Donnan, 2010). По мнению некоторых исследователей, наиболее перспективными можно считать лекарственные средства, обладающие плейотропным и мультимодальным воздействием, в частности Церебролизин (D. Muresanu, 2010).

Преимуществами пептидных препаратов при проведении нейротрофической терапии являются высокая активность, полифункциональность (наличие нескольких лигандных групп связывания), минимум побочных эффектов (короткое время полувыведения), длительное действие (развитие каскадных процессов), легкое проникновение через гематоэнцефалический барьер. Исследования, проведенные за последние 10 лет, показали, что Церебролизин стабилизирует цитоскелет за счет подавления калпаина (Wronski et al., 2000), стимулирует нейрогенез (Tatebayashi et al., 2003; Chen et al., 2005), уменьшает объем инфаркта (Frey et al., 2005; Hanson et al., 2009), стимулирует восстановление функциональной активности (Ren et al., 2007), а также пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток-предшественников нейронов (Zhang et al., 2010). Кроме того, в рандомизированных клинических испытаниях доказана безопасность Церебролизина при использовании в рамках терапевтического окна и на протяжении последующих нескольких недель (Ladurner, 2005; Hong, 2005; Skvortsova, 2004; Lang, 2009). Все эти данные позволили предположить, что сочетание тромболитика и терапии Церебролизином может дополнительно улучшать результаты лечения.

Комбинированному применению тромболитической терапии (rtPA) и Церебролизина было посвящено пилотное клиническое исследование (Lang et al., 2009). Всем пациентам, принявшим участие в исследовании, был успешно проведен тромболитик, при этом одна группа получала также Церебролизин (n=60, средний исходный показатель по NIHSS – 12,3), а вторая – плацебо (n=59, средний исходный показатель по NIHSS – 11,0). Согласно полученным данным на 2, 5, 10-й и 30-й день терапии различия между группами Церебролизина и плацебо были статистически значимыми: больные, получавшие активную терапию, реагировали на лечение значительно быстрее, чем пациенты контрольной группы. Так, отмечено значимое улучшение двигательных и когнитивных функций, а также повседневной активности; показано, что Церебролизин способствовал более быстрому восстановлению после тромболитика.

**Церебролизин в сочетании с тромболитической терапией эффективен, безопасен и хорошо переносится пациентами: частота и структура неблагоприятных событий в обеих группах не отличались.**

Обсуждая перспективы дальнейшего исследования Церебролизина, следует отметить, что, поскольку при инсульте критическую роль играет время, многообещающим представляется назначение нейропротекторов на догоспитальном этапе (исследование FAST MAG).

**Конференция завершилась оживленной дискуссией. Специалисты активно обменивались мнениями, делились собственным клиническим опытом. Признавая необходимость дальнейшего исследования Церебролизина, все присутствующие согласились, что многокомпонентный состав и уникальные свойства этого препарата открывают широкие перспективы для его использования при целом ряде неврологических патологий.**

Подготовила Катерина Котенко