



CASTA

Cerebrolysin Acute Stroke Trial
Asia

**Азиатское клиническое
исследование применения
Церебролизина в лечении
острого инсульта**

Предварительные результаты исследования



Clinical trial protocols

A double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of Cerebrolysin in patients with Acute ischaemic Stroke in Asia – CASTA

Z. Hong¹, H. Moessler², N. Bornstein³, M. Brainin⁴, and W.-D. Heiss^{5*} for the CASTA-Investigators



Дизайн CASTA: предпосылки

Цель исследования:

Оценка безопасности и клинической эффективности 10-ти дневного курса терапии Церебролизином, вводимого на фоне базовой терапии, в сравнении с приемом плацебо

Доза и способ применения:

Группа 1: **Церебролизин по 30 мл** (разведение до 100 мл 0,9% физ. раствором) в/в однократно в сутки + 100 мг аспирина per. os

Группа 2: **Плацебо** (100 мл 0,9% физ. раствора) в/в однократно в сутки + 100 мг аспирина per.os



Критерии эффективности

Основные критерии эффективности

Модифицированная шкала Ренкина (мшР) , индекс Бартел (ИБ), Шкала инсульта Национального Института Здоровья (NIHSS). Оценка критериев в виде единого глобального направленного теста на 90-й день после возникновения инсульта

Вторичные критерии эффективности

Шкалы мшР, ИБ, NIHSS, краткая оценка состояния здоровья (SF-12)

Изменение оценок по данным шкалам с течением времени, а также анализ состояния больных, отреагировавших на лечение по отдельным шкалам

Общая летальность

Критерии безопасности

Общее количество побочных эффектов, серьезные и жизнеугрожающие побочные эффекты, основные показатели состояния организма, лабораторные тесты (кровь, моча и т.д.)



Критерии включения

- Возраст от 18 до 85 лет
- Очаговый неврологический дефицит
- Клинический диагноз: острый полушарный ишемический инсульт
- Результаты КТ или МРТ, соответствующие диагнозу острого инфаркта мозга
- Оценка по NIHSS от 6 до 22 баллов включительно
- Функциональная независимость до инсульта (оценка по mRS=0-1)
- Рандомизация и начало медикаментозного лечения в первые 12 часов от начала заболевания
- Информированное согласие, которое дал пациент или его законный представитель



Критерии исключения

- Данные КТ/МРТ в пользу острого или хронического внутримозгового кровоизлияния, САК, АВМ, мозговая аневризма или опухоли
- Признаки дислокации, повышенного ВЧД или поражения мозга другой природы (по данным КТ)
- Значительное снижение уровня сознания и скорости реакций на момент рандомизации (оценка ≥ 2 баллов в подразделе 1а шкалы NIHSS)
- Быстрый регресс неврологических нарушений
- Систолическое АД > 220 или диастолическое АД > 120 мм рт. ст.
- Тяжелая застойная сердечная недостаточность или острый инфаркт миокарда на момент включения в исследование
- Эпилепсия или эпилептический приступ в начале инсульта
- Предшествующие расстройства или состояния, которые затрудняют интерпретацию неврологических нарушений
- Одновременное лечение другими нейропротекторами или ноотропными средствами



График мероприятия в соответствии с дизайном исследования

День исследования	1	2	5	10	30	90
Лечение	Группа 1: Церебролизин 30 мл					
	Группа 2: Плацебо					
	Группа 1 и 2: АСК 100 мг					
Визиты	1	2	3	4	5	6
Информированное согласие	x					
Включение/исключение	x					
Демографические данные/анамнез	x					
Сопутствующие заболевания	x					
КТ/МРТ	x		x			
Витальные функции	x	x	x	x	x	x
Физикальный осмотр	x					
Лабораторные анализы	x			x		
Неблагоприятные события		x	x	x	x	x
Другое лечение	x	x	x	x	x	x
Летальность и время смерти		x	x	x	x	x
NIHSS	x	x	x	x	x	x
мШР	x		x	x	x	x
Индекс Бартел	x		x	x	x	x
SF-12						x



CASTA: предварительные результаты

Распределение пациентов в группах сравнения

Группа	Популяция для оценки безопасности	Популяция ITT	Популяция PP
Церебролизин	529	527	461
Плацебо	540	540	447
Всего	1069	1067	908

52 центра в Азии



CASTA: предварительные результаты

Демографические данные

Критерий	Церебролизин	Плацебо
Пол	Мужчин: 314 / Женщин: 213 59.6% / 40.4%	Мужчин: 326 / Женщин: 214 60.4% / 39.6%
Возраст (лет)	Средний: 65.0 SD: 12.22	Средний: 65.5 SD: 11.71
Масса тела (кг)	Средний : 65.5 SD: 10.99	Средний: 66.3 SD: 10.78
Рост (см)	Средний : 165.7 SD: 8.08	Средний: 165.9 SD: 8.14
ИМТ (кг/м ²)	Средний : 23.8 SD: 3.12	Средний: 24.0 SD: 3.13
Ведущая рука	Левая: 12 / Правая: 515 2.3% / 97.7%	Левая: 22 / Правая: 518 4.1% / 95.9%



CASTA: предварительные результаты

Тяжесть инсульта

NIHSS (диапазон 0-42 балла)

Медиана: 9

Медиана: 9

Индекс Бартел (диапазон 0-100 баллов)

Медиана: 30

Медиана: 30

Модифицированная шкала Ренкина (диапазон 0-6 баллов)

Медиана: 4

Медиана: 4



CASTA: предварительные результаты

Критерий	Церебролизин	Плацебо
Время до госпитализации (ч) начала лечения (ч)	Среднее: 5.6 SD: 3.1	Среднее: 5.6 SD 3.75
Сторона инсульта (полушарие) Л: левое / П: правое / О: оба	Л: 275 / П: 249 / О: 2 52.3% / 47.3% / 0.4%	Л: 281 / П: 253 / О: 3 52.3% / 47.1% / 0.6%
Неврологические симптомы		
Двигательные нарушения	Есть: 517 / Нет: 10 98.1% / 1.9%	Есть: 523 / Нет: 17 96.9% / 3.1%
Афазия	Есть: 240 / Нет: 287 45.5% / 54.5%	Есть: 232 / Нет: 308 43.0% / 57.0%
Когнитивные нарушения	Есть: 37 / Нет: 490 7.0% / 93.0%	Есть: 40 / Нет: 500 7.4% / 92.6%
Чувствительные нарушения	Есть: 280 / Нет: 247 53.1% / 46.9%	Есть 291 / Нет: 249 53.9% / 46.1%
Нарушения зрения/взора	Есть: 81 / Нет: 446 15.4% / 84.6%	Есть: 83 / Нет: 457 15.4% / 84.6%
Дефицит внимания	Есть: 30 / Нет: 497 5.7% / 94.3%	Есть: 21 / Нет: 519 3.9% / 96.1%



Основные конечные точки

Основной и подтверждающий анализ проводился для трех основных критериев эффективности:

- модифицированная шкала Ренкина
- индекс Бартел
- NIHSS

Глобальный критерий был равен $MW = 0,5002$, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между группами в исследовании. Нижняя граница доверительного интервала $0,4707$ ($P = 0,4953$), поэтому результаты подтверждающего анализа не продемонстрировали явных преимуществ Церебролизина.



CASTA: предварительные результаты

Медиана оценок по NIHSS равнялась 9 баллам

Исследование	Исходная NIHSS (verum/плацебо)	Ссылка
CASTA	медиана 9 / 9	Данные из файла
Saint I	среднее 12.5 / 12.6	Lees KR et al.; NEJM 2006;354:588-600
Saint II	среднее 13 / 13	Shuaib A et al.; NEJM 2007;357:562-71
DP-b99	медиана 11.5 / 12	Diener HC et al.; Stroke 2008;39:1774-1778
PROACT	медиана 17.0 / 9.0	del Zoppo GJ et al.; Stroke. 1998;29:4-11
ECASS I	12 / 13	Hacke W et al.; JAMA 1995;274:1017-1025
ECASS II	медиана для обеих 11	Hacke W et al.; Lancet 1998;352
ECASS III	медиана 9 / 10	Hacke W. et al.: NEJM 2008;359:13
NEST 2	медиана 12 / 13	Zivin JA et al.; Stroke. 2009;40:1359-1364

*Тяжесть инсульта у пациентов в исследовании CASTA
.по сравнению с другими испытаниями*



CASTA: предварительные результаты

Это хорошо известный факт, что пациенты с легким инсультом могут восстановиться, получая лишь стандартное лечение.

Соответственно, в популяции с легким инсультом наблюдается «эффект потолка», когда невозможно продемонстрировать значительного улучшения при лечении Церебролизинном.



Стратификация по исходной оценке NIHSS

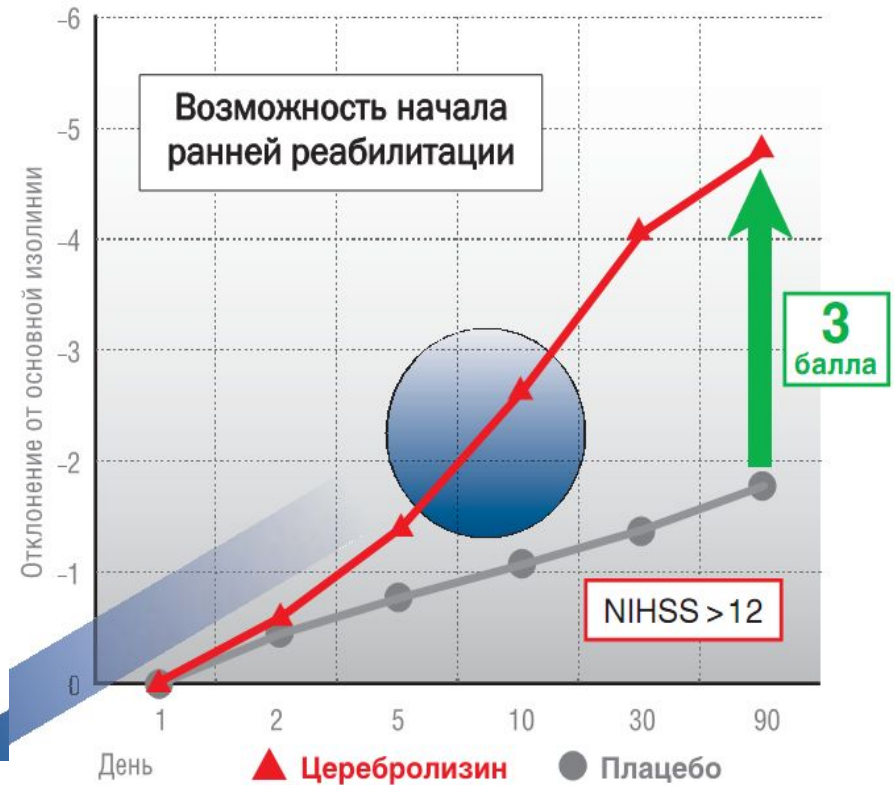
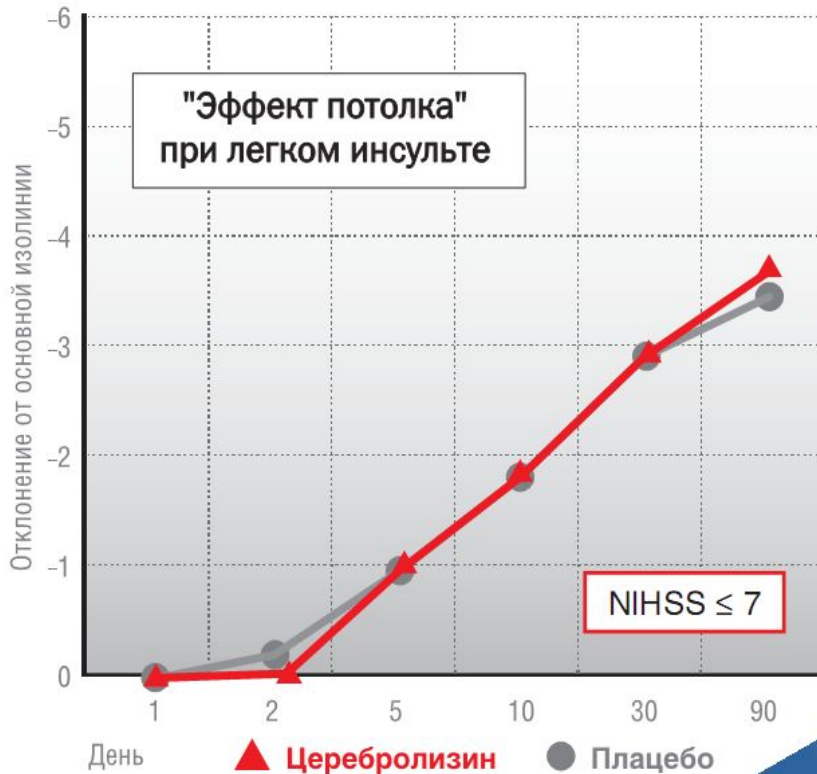
Чтобы установить, как **тяжесть заболевания** на момент поступления влияет на исход, был проведен анализ подгрупп.

При рассмотрении вслепую были predeterminedены следующие подгруппы:

- NIHSS ≤ 7
- NIHSS 8 to 12
- NIHSS > 12



CASTA: предварительные результаты



- «Эффекта потолка» при легком инсульте (NIHSS≤7)
- Сильный тренд в сторону положительных эффектов Церебролизина у пациентов с более тяжелым поражением (NIHSS>12)

(ОШ = 1,2724; 95 % ДИ 0,9719-1,6657;

125 пациентов из группы Церебролизина и 121 из группы плацебо).

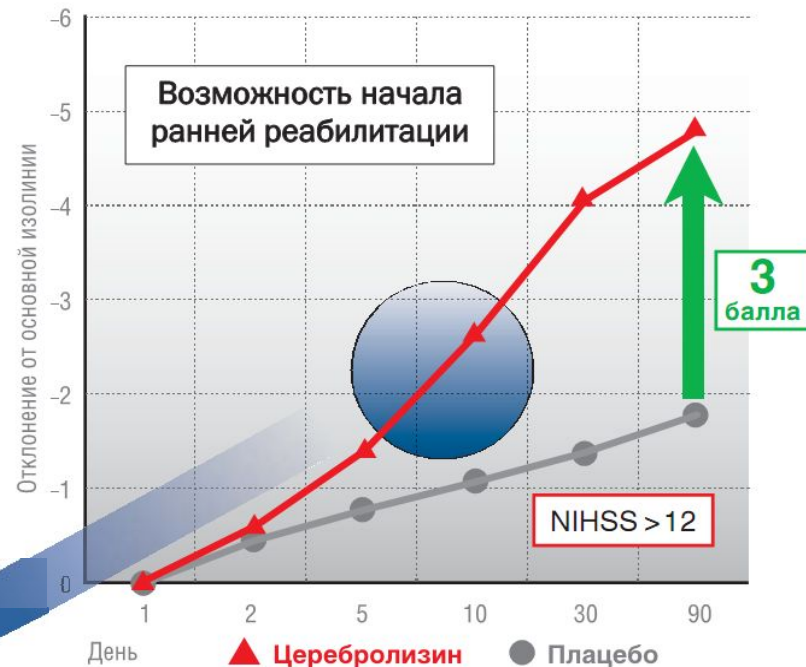


CASTA: предварительные результаты

Natan Bornstein, WSC, Seoul, 2010

„Этот эффект был продемонстрирован уже на десятый день исследования, к моменту, когда специалисты вправе интенсифицировать реабилитационные мероприятия при стабильном состоянии пациента.

“Для многих пациентов улучшение состояния на три балла и возможность начала реабилитации раньше в значительной мере определяют исходы терапии, долгосрочную зависимость от последствий инсульта или быстрее выздоровление.”



УЛУЧШЕНИЕ
на три балла
по шкале NIHSS
от исходной оценки

Три балла в пользу приёма, Церебролизина по сравнению с группой плацебо к 90 дню исследования определяют значительные клинические преимущества для пациентов



Заключение: эффективность

- Основная конечная точка не подтвердила наличия статистически значимых преимуществ лечения Церебролизином в данной популяции больных.
- У многих испытуемых были легкие инсульты – возник «эффект потолка».
- Стратификация по тяжести инсульта продемонстрировала сильный тренд к позитивному влиянию лечения Церебролизином у пациентов со средней и тяжелой степенью инсульта (246 пациентов, NIHSS>12)



Критерии

Общее количество побочных эффектов, серьезные и жизнеугрожающие побочные эффекты, основные показатели состояния организма, лабораторные тесты (кровь, моча и т.д.)



Данные о безопасности

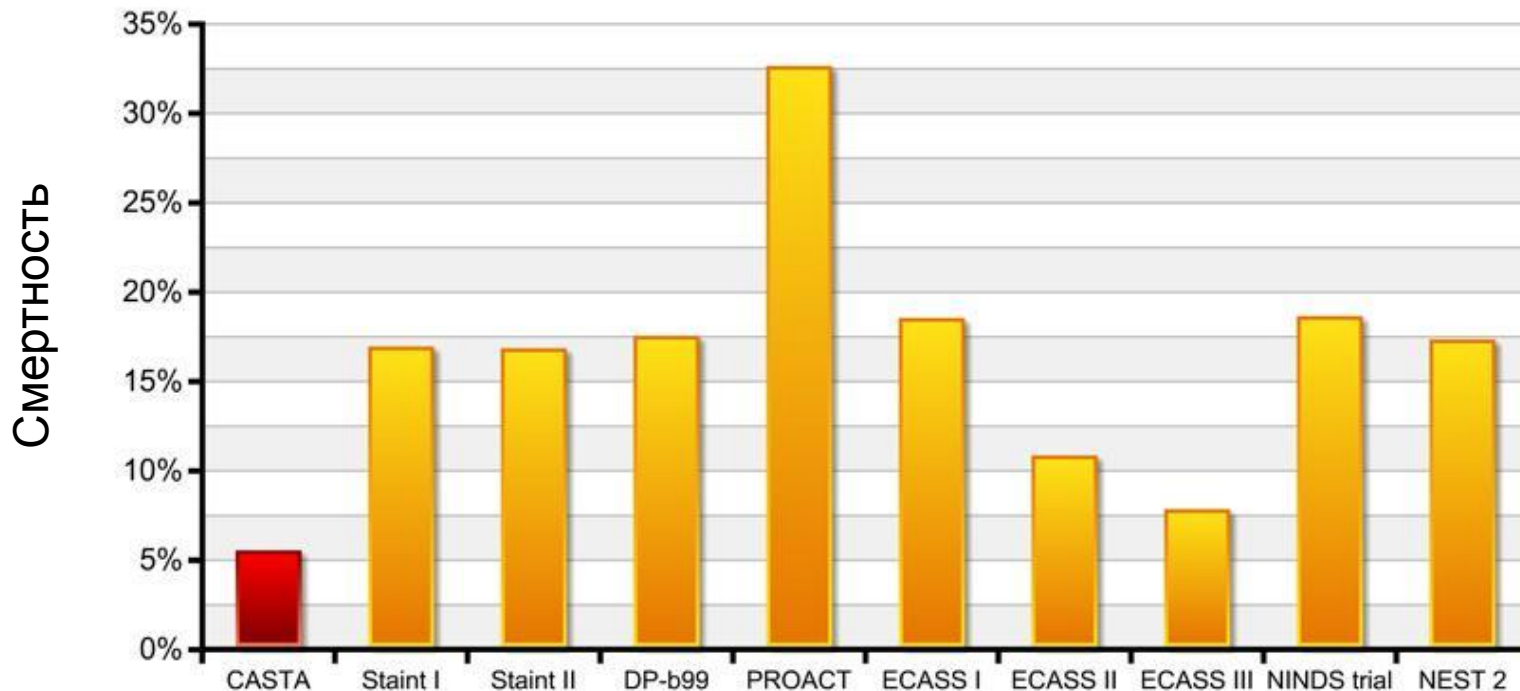
Как ранее было показано в различных клинических исследованиях, Церебролизин безопасен и хорошо переносится

Группа	Популяция оценки безопасности	Количество неблагоприятных событий
Церебролизин	529	585
Плацебо	540	611
Всего	1069	1196

Сравнение количества неблагоприятных событий в каждой из групп (популяция оценки безопасности)



Уровень летальности в различных исследованиях



“...Одним из наиболее важных преимуществ Церебролизина является его безопасность, что было продемонстрировано и в исследовании CASTA.”

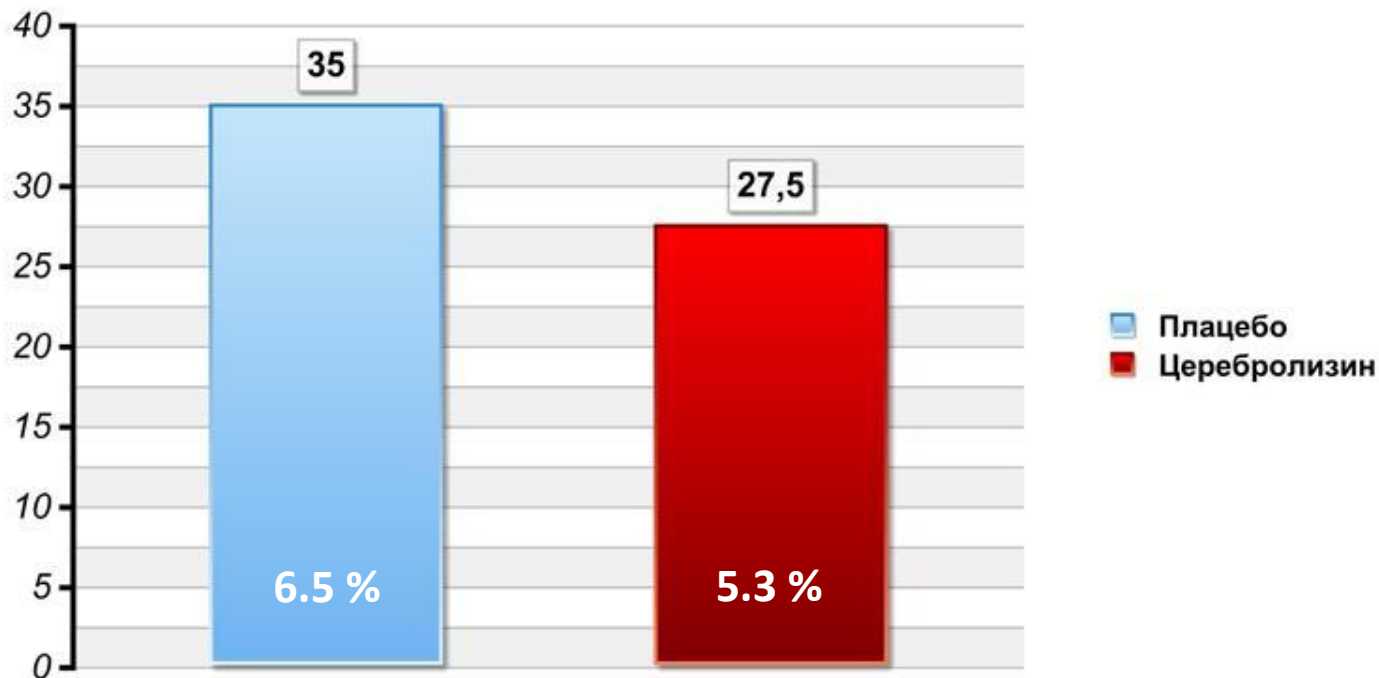
Natan Bornstein, WSC, Seoul, 2010



Данные о безопасности

Прекращение лечения из-за НС*

Число больных, прекративших лечение



НС* - нежелательные события



**84 серьезных неблагоприятных
события (serious adverse events –
SAEs)**

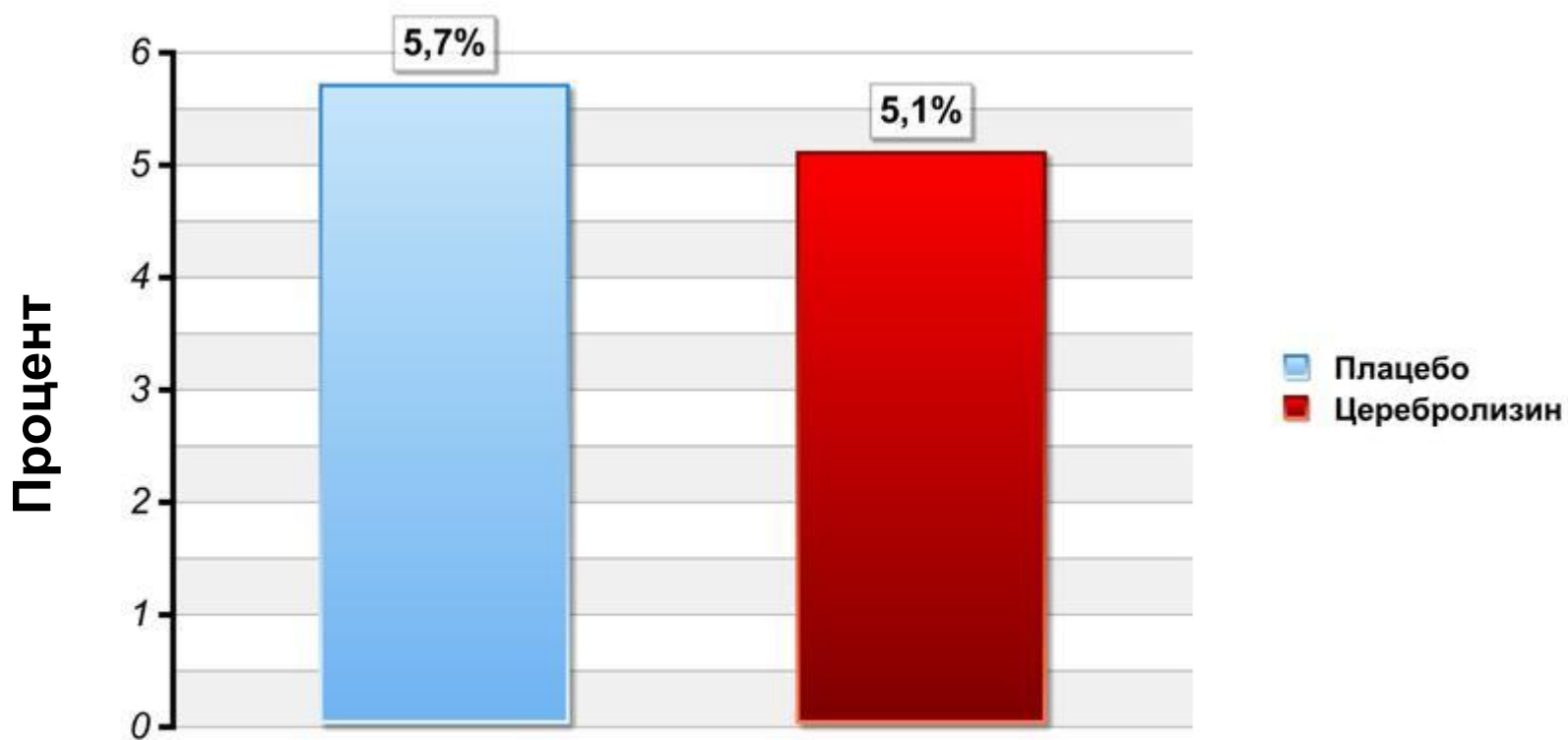
Церебролизин – 46 SAEs

Плацебо – 38 SAEs



Данные о безопасности

Фатальные осложнения





Вторичные критерии эффективности

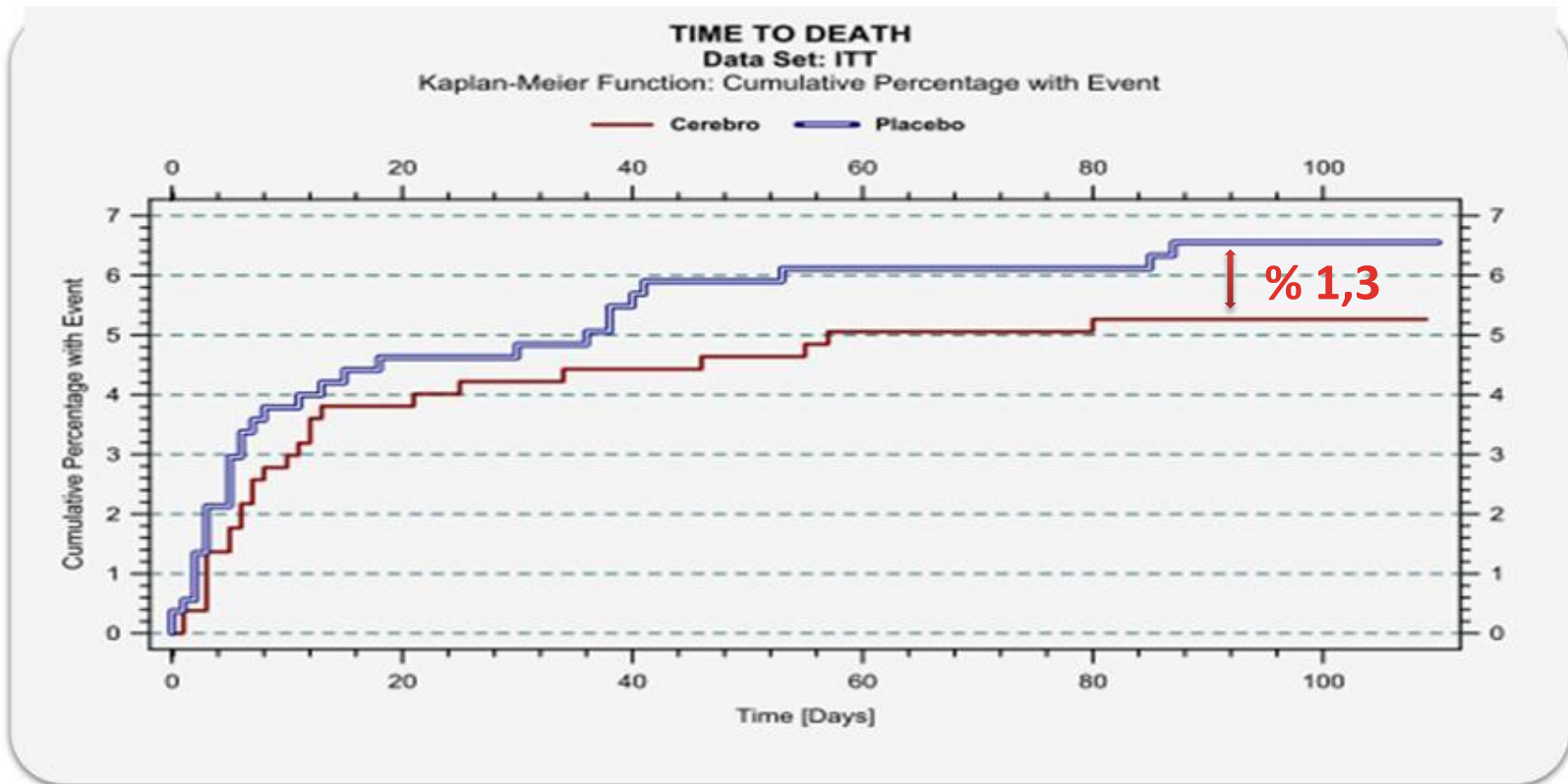
Общая летальность



Данные о безопасности

Значительной также явилась тенденция к снижению уровня смертности...» пациентов с легким инсультом в группе приема Церебролизина **на 1,3%** по «...сравнению с группой приема плацебо

Natan Bornstein, WSC, Seoul, 2010

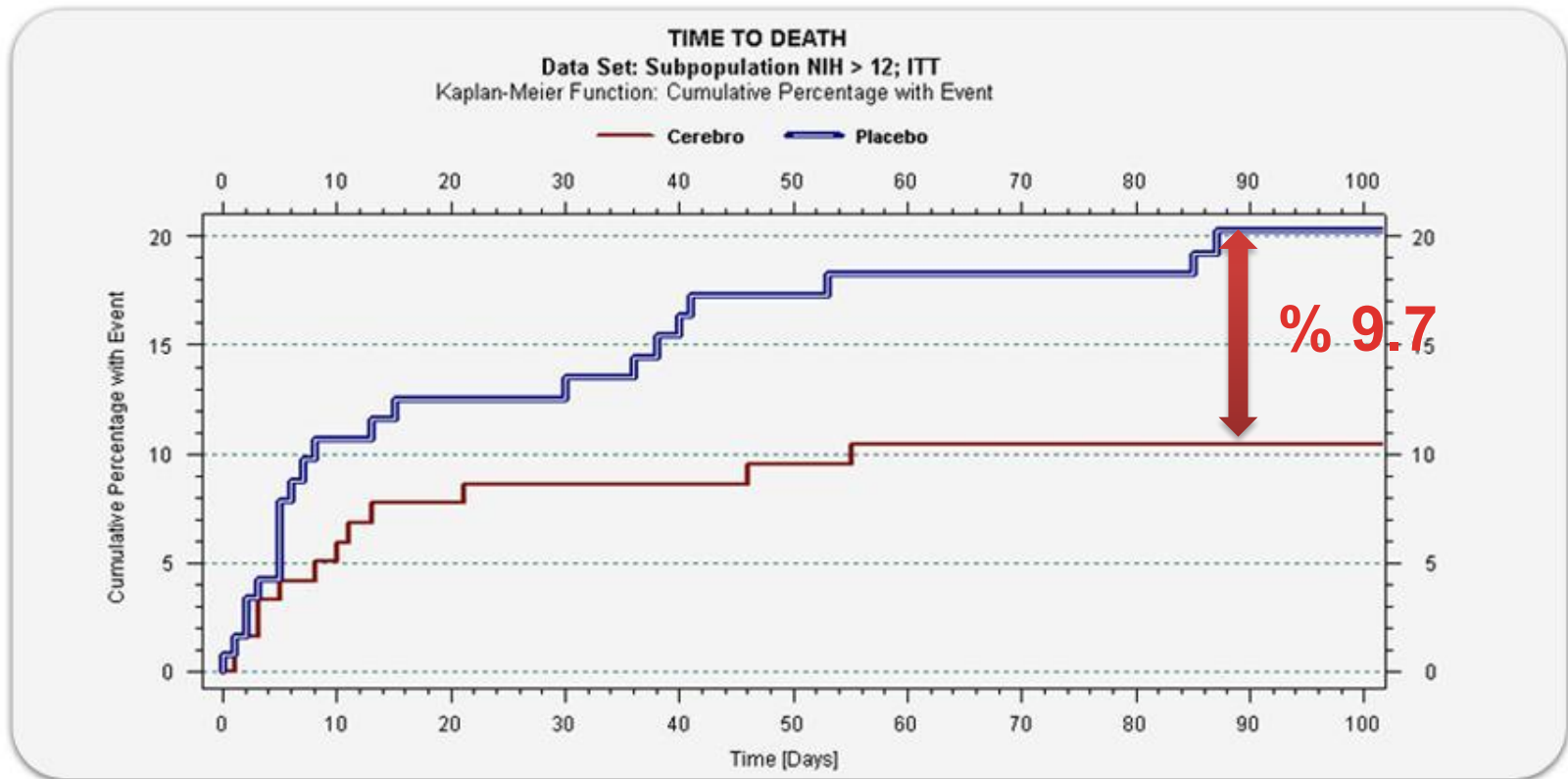


Я ожидаю, что в окончательном отчете о результатах этого исследования ...», мы увидим еще более выраженный положительный эффект в подгруппе «.пациентов с более тяжелым течением инсульта



Данные о безопасности

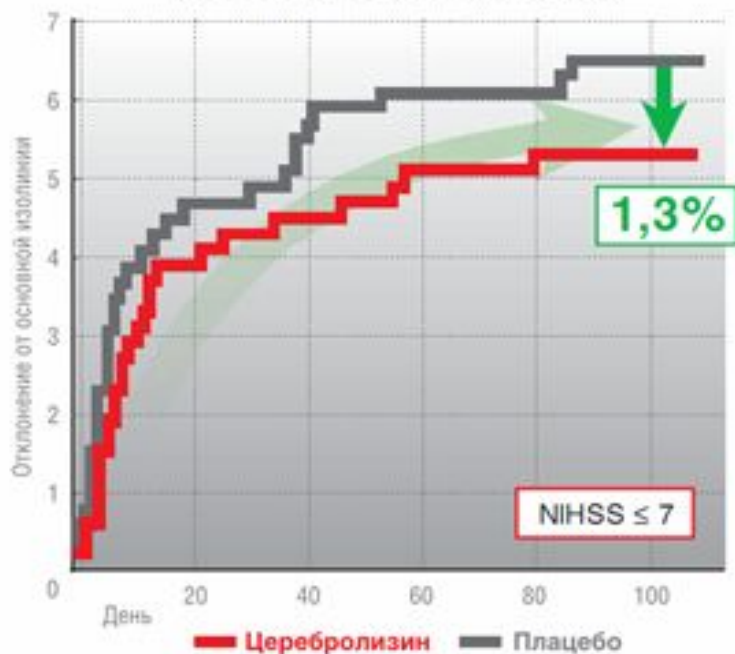
Уровень смертельных исходов у пациентов со средней и тяжелой степенью инсульта (NIHSS > 12) на фоне приема Церебролизина был на 9.7 % ниже по сравнению с группой приема плацебо



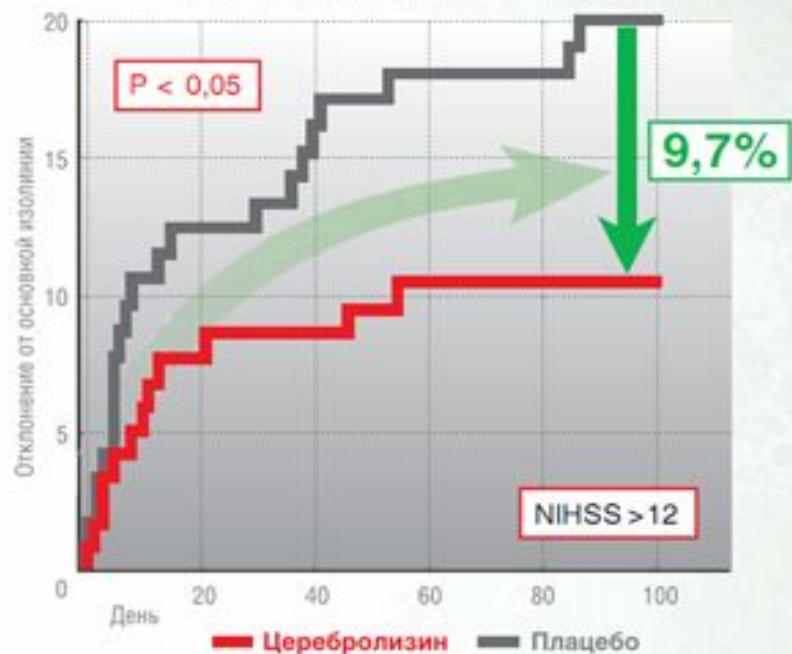


Церебролизин увеличивает уровень выживания пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести инсульта

Частота смертельных исходов в группах пациентов с лёгкой степенью инсульта (общий процент событий)



Частота смертельных исходов в группах пациентов со средней и тяжелой степенью инсульта (общий процент событий)





ЗАКЛЮЧЕНИЕ: БЕЗОПАСНОСТЬ

- Очень низкая летальность **(5,4%)**
- Церебролизин безопасен и хорошо переносится
- У пациентов с легкой степенью тяжести инсульта получавших Церебролизин, тенденция к более низкой летальности по сравнению с группой приема плацебо **(1,3%)**
- У пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести инсульта уровень летальности достоверно ниже при приеме Церебролизина по сравнению с группой приема плацебо **(9,7%, $p < 0,05$)**



ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ

С учетом положительных результатов предшествующих клинических испытаний и сильного позитивного тренда, выявленного при анализе подгрупп CASTA, Руководящий комитет сделал следующий вывод:

Мы убеждены в необходимости спланировать следующее исследование с видоизмененным протоколом, которое может привести к клинически значимым результатам.

Возможные отличия в дизайне CASTA II от CASTA:

Сужение критериев STAIR для оценок по NIHSS, чтобы исключить пациентов с легким инсультом.

- Более высокая доза. В предыдущих исследованиях с 50 мл были получены положительные результаты.
- Лечение Церебролизином как в остром периоде, так и в период реабилитации с целью стимуляции восстановления.