

---

## Pokalbis su Natan M. Bornstein apie CASTA tyrimą

---

Per 2010 m. pasaulio insulto kongresą Seule buvo paskelbti placebo kontroliuojamo, dvigubai aklo, atsitiktinės atrankos, didelio masto ūmaus išeminio insulto klinikinio tyrimo, vadinamojo CASTA, išankstiniai rezultatai.

Tyrimo dalyvavo 1 069 pacientai, bendri iš tyrimo populiacijos gauti rezultatai neatskleidė akivaizdaus tiriamojo preparato cerebrolizino pranašumo. Į tyrimą įtrauktoje populiacijoje vyravo nesunkios insulto formos (NIHSS mediana = 9). Tokio tipo, nesunkių pakenkimų patyrę pacientai dažnai pasveiksta savaime, net negydomi jokiais vaistais.

Tačiau išankstinis neutralus tyrimo rezultatas turi būti vertinamas atsižvelgiant į tyrimo struktūros trūkumo – į tyrimą įtrauktą nesunkių insultą patyrusią populiaciją – sukeltą didžiausio poveikio fenomeną.

Pogrupyje, kuriame buvo pacientai, patyrę sunkesnių pažeidimų (NIHSS > 12, 246 pacientai), buvo stebima tvirta cerebrolizino pranašumą atskleidžianti tendencija. Medicinos bendruomenė suprato šiuos skatinančius rezultatus kaip signalą, kad galiausiai išeminiu insultu sergantys pacientai gali pasinaudoti naudingą neuroprotekcinio vaisto, pasižyminčio multimodaliniu veikimo mechanizmu, gydomuoju poveikiu.

Pateikiame prof. Natan M. Bornstein, Pasaulio insulto organizacijos viceprezidento ir CASTA Valdymo komiteto nario, interviu apie CASTA tyrimą.

**K.: Profesoriau Bornšteinai, neseniai Jūs dalyvavote Seule rengtame Pasauliniame insulto suvažiavime, kuriame turėjote keletą pareigų. Kokie yra svarbiausi insulto tyrimo ir gydymo laimėjimai?**

B.: Šiais metais ypač reikšmingų klinikinų tyrimų (pavyzdžiui, „ECASS III“ 2008 m. Vienoje) nevyko, tačiau buvo pranešta apie kelis svarbius kliniskus tyrimus. Kalbu apie „SENTIS“ tyrimą, kuriame vertintas smegenų kraujotakos padidėjimo, sergant ūminiu išeminiu insultu, matavimas „Neuro-Flo“ kateteriu ir apie klinikinį „CASTA“ tyrimą, kuriame vertintas ūminio išeminio insulto gydymas cerebrolizinu. Be to, tikrai svarbūs įvykiai buvo dr. Koheno (Cohen) ir dr. Dirnaglio (Dirnagl) meistriškumo paskaitos apie vilčių teikiančius ikiklinikinius insulto modelių tyrimus.

**K.: Profesoriau Bornšteinai, Jūs pats dalyvavote klinikiname „CASTA“ tyrime; kaip galėtumėte paaiškinti apibendrintus šio tyrimo rezultatus?**

B.: Taip, esate teisus, aš buvau valdymo komiteto narys, todėl esu iš dalies atsakingas už klinikinio tyrimo

struktūrą. Manau, kad, bendrai paėmus, tyrimas buvo vykdomas gerai; į tyrimą buvo įtraukta 1060 pacientų ir daugiau kaip 900 pacientų dalyvavo iki tyrimo pabaigos. Nors, apibendrinus pagrindinius veiksmingumo parametrų rezultatus, aiškaus atsakymo negauta, mes manome, kad taip atsitiko dėl to, kad tiriamieji sirgo nesunkiu insultu (NIHSS balų skaičiaus mediana – tik 9), t. y. į klinikinį tyrimą buvo įtraukta per daug lengvo insulto atvejų, todėl galėjo atsirasti stiprus „lubų“ efektas.

**K.: Prof. Heisas (Heiss), kuris, kaip žinoma, yra ryžtingas įrodymais grįstos medicinos šalininkas, „CASTA“ tyrimą apibūdino optimistiškai ir pozityviai. Kuo paremtas toks požiūris?**

B.: Manau, kad, pateikiant duomenis, buvo teisingai atkreiptas dėmesys į „lubų“ efektą, kuriuo galima paaiškinti neutralius rezultatus. Antra vertus, nustatytas stiprus teigiamas cerebrolizino poveikis, preparatą skiriant pacientų, kurių pradinis NIHSS balų skaičius buvo didesnis nei 12, pogrupiui; toks poveikis buvo stebimas ir pacientams, kurių NIHSS buvo dar didesnis (daugiau kaip 17). Ateityje gydytojai turėtų atsižvelgti į šį poveikį, nes akivaizdu, kad klinikinuose insulto tyrimuose pirmą kartą nustatytas toks svarbus klinikinis neuroprotekcinio preparato poveikis.

**K.: Gal galėtumėte plačiau paaiškinti šį teigiamą poveikį?**

B.: Į „CASTA“ tyrimą buvo įtrauktas 246 pacientų, kurių NIHSS balų skaičius buvo didesnis nei 12, pogrupis; lyginant su kontroline grupe, pacientams, kuriems skirtas veiksmingas preparatas, po 90 dienų NIHSS balų skaičius sumažėjo maždaug 5 balais, o kontrolinėje grupėje šis skaičius sumažėjo mažiau kaip 2 balais. Šis 3 balų skirtumas, rodantis cerebrolizino pranašumą, gydytiems pacientams yra labai naudingas kliniškai. Be to, poveikis buvo nustatomas jau 10 dieną, tuo metu, kai gydytojai sprendžia, jei pacientas yra biologiškai stabilus, dėl neurologinės reabilitacijos intensyvumo padidėjimo. Toks sumažėjimas daugeliui pacientų gali lemti nuolatinį būklės gerėjimą (dėl to, kad anksti pradeda reabilitacija); kitais atvejais pacientą gali tekti ilgą laiką slaugyti.

**K.: Ar yra skirtumų, kai pacientas serga dešiniojo arba kairiojo pusrutulio insultu?**

B.: Kiek man žinoma, skirtumų, gydant dešiniojo ir kairiojo pusrutulio insultus, nustatyta nebuvo, tai taip pat viltį teikiantis rezultatas, rodantis pagerėjimą, nepriklausantį nuo pakenkimo vietos. Tačiau reikia laukti galutinio pranešimo apie klinikinio tyrimo rezultatus; jis turėtų būti paskelbtas gruodžio pabaigoje. Tada išsamiau sužinosime,

kuriems pacientų pogrupiams gydymas cerebrolizinu buvo naudingiausias.

**K.: Prašome paaiškinti, ar galima tikėtis teigiamo poveikio nesunki insultu sergantiems pacientams, nes „CASTA“ tyrime, vertinant šią pacientų grupę, aiškių įrodymų nebuvo gauta.**

B.: Teigiamą poveikį pacientams, sergantiems nesunkia insulto forma, galima būtų nustatyti, tačiau, siekiant įrodyti kokį nors teigiamą poveikį šiai pacientų su maža NIHSS balų mediana grupei, reikia tirti daug daugiau pacientų. Įsivaizduokite du nesunki insultu sergančius pacientus – vieną iš placebo ir vieną iš cerebrolizino grupės. Abiejų NIHSS balų skaičius yra 8. Labai gerai žinote, kad pacientai, sergantys šia lengva forma, dažniausiai po 90 dienų pagerėja taip, kad neurologiniai pakenkimai būna labai nedideli ir galima atkurti pacientų kognityvinę ir motorinę funkcijas. Todėl reikšmingą gydymo poveikį šiai grupei įrodyti yra sunku.

Anksčiau atliktuose klinikiniuose tyrimuose įrodyta, kad gydymas cerebrolizinu tokiems pacientams padeda greičiau išgyti, todėl pagerėja pacientų ir juos prižiūrinčių asmenų gyvenimo kokybė. Be to, galime manyti, kad greičiau po insulto sveikstantiems pacientams neišsivysto depresija, kuri dažnai būna susijusi su ilgalaikiu pakenkimu.

**K.: Kita svarbi insulto tyrimų pusė yra saugumo duomenys. Kokie yra „CASTA“ tyrimo rezultatai?**

B.: Saugumas visada buvo vienas svarbiausių cerebrolizino privalumų. Tai dar kartą buvo įrodyta „CASTA“ tyrime, kuriame dalyvavo daugiau kaip 1000 pacientų. Cerebrolizino grupėje nustatyta mirštamumo sumažėjimo tendencija (mirštamumas sumažėjo 1,3%), tai yra svarbus skirtumas. Tikiuosi, kad galutiniame pranešime bus įrodyti dar didesni cerebrolizino privalumai, preparatą skiriant sunkiau sergantiems pacientams. Tačiau šiuo metu tai tik hipotezė.

**K.: Taigi, Jūs manote, kad, gydant išeminį insultą, galiausiai bus gauta akivaizdžių reikšmingo teigiamo neuroprotekcinio poveikio įrodymų?**

B.: Taip, esu optimistas. Tačiau turime suprasti, kad daugelį metų neurologai visame pasaulyje labai tikėjosi, jog neuroprotekcija, papildanti gydymą rekombinantiniu audinių plazminogeno aktyvatoriumi, bus įteisinta gydant ūminį insultą. Tačiau keli nepavykę klinikiniai tyrimai šias viltis sumažino.

**K.: Apie kokius klinikinius tyrimus Jūs kalbate?**

B.: Iš neseniai atliktų tyrimų reikėtų paminėti „SAINT“ (jame buvo vertinamas preparatas NXY-059) ir „EAST“ antioksidanto edavarono tyrimus; abiejų tyrimų rezultatai buvo neigiami. Be to, mes prisimename tą plačią vaistų, kuriuos neuroprotekcijos tikslais buvo bandoma skirti, apžvalgą, parašytą 2004 m. Džeimso Groto (James Grotta) – beveik visi šie bandymai taip pat buvo nesėkmingi.

**K.: Ar Jūsų požiūris į cerebroliziną yra optimistiškesnis?**

B.: Man yra akivaizdu, kad, vertinant cerebrolizino poveikį ūminių išeminių insultų metu, reikia atlikti daugiau klinikinių tyrimų, tačiau stiprios teigiamos tendencijos, nustatytos „CASTA“ tyrimo pogrupiuose, turėtų teikti

vilčių ir kompanijai, ir medicininei bendruomenei. Kaip žinote, tiriant vaistus, patikimumo lygmuo, grindžiamas akivaizdžiais įrodymais, per vieną etapą pasiekiamas labai retai. Bet pirmas žingsnis visada būna didžiausias ir šis žingsnis, žengtas cerebrolizino klinikiniame tyrime, bendrovei ir mums, insulto specialistams, teikia labai daug vilčių.

**K.: Cerebrolizinas yra biologinis vaistas, kurio veikimas yra sudėtingas ir daugialypis. Ar galvojate, kad toks sudėtingumas gali iš dalies atsakyti, kodėl cerebrolizinas galėtų būti tinkamas, nustatant akivaizdžius įrodymus?**

B.: Jūs klausiate įdomaus dalyko. Vertindami klinikinių tyrimų duomenis, mes taip pat privalome daugiau sužinoti apie cerebrolizino poveikio mechanizmą ūminio insulto metu. Tačiau ikiklinikinių tyrimų duomenys įtikinamai rodo, kad cerebroliziną galima taikyti kompleksiskai gydant insultą: jis yra veiksmingas ir ūminės neuroprotekcijos, ir ilgalaikės neuroregeneracijos požiūriais. Be to, jis sugeba veikti įvairių lygmenų išemijos grandinės grandis (toks poveikis vadinamas pleotropiniu), todėl šis preparatas yra tinkamiausias neuroprotekcijai ūminio insulto metu.

Jeigu atsimenate, paskaitoje, perskaitytoje Pasauliniame insulto suvažiavime Seule, Stivenas Deivis (Stephen Davis) nurodė, kad cerebrolizino „konceptijos pagrindimas“ yra nustatytas; trūksta tik randomizuotų klinikinių tyrimų duomenų. Taigi, jau žinome, kad cerebrolizino veikimo mechanizmas veikia pleotropiškai ir jo pobūdis yra daugialypis. Šiuo požiūriu turime pastebėti, kad jau 2006 m. Markas Fišeris (Marc Fisher) paskelbė nuomonę, kad geriausi kandidatai, galintys galiausiai būti veiksmingi dideliuose klinikiniuose tyrimuose, yra preparatai, kurių veikimo mechanizmas yra daugialypis (įskaitant neurotrofinius faktorius).

Tikriausiai, dėl savo daugialypių savybių cerebrolizinas yra netgi geresnis kandidatas už paprastus neurotrofinius faktorius. Be to, jo poveikis yra panašus į neurotrofinių faktorių poveikį ir aktyvūs preparato peptidai yra pakankamai maži, kad įveiktų hemoencefalinį barjerą.

**K.: Baigiant leiskite paklausti, kaip Jūs matote ateitį. Kas, Jūsų nuomone, turėtų įvykti?**

B.: Prieš kelias savaites su daugeliu kolegų kalbėjau apie „CASTA“ tyrimą ir jo rezultatus. Gavau labai aiškia žinią: tikėtina, kad užsakovas labai greitai pradės papildomą klinikinį tyrimą, kuriame bus padaryti svarbūs struktūros pakeitimai, leidžiantys didžiausią dėmesį skirti pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkiu insultu; galbūt jame bus skiriamos didesnės preparato dozės ir gydymo trukmė bus ilgesnė.

Privalome išmokti svarbias „CASTA“ tyrimo pamokas ir, jeigu pogrupio duomenų analizė bus tinkama, labai tikėtina, kad būsime tyrime bus gautas reikšmingas teigiamas rezultatas; toks rezultatas mums būtų nuostabiu insulto gydymo laimėjimu.

**K.: Profesoriau Bornšteinai, labai dėkoju Jums už tai, kad pasidalijote informacija apie svarbų Seule vykusį suvažiavimą, ypač už tai, kad papasakojote apie „CASTA“ klinikinį tyrimą.**

B.: Labai ačiū ir Jums, tai aš Jums turėčiau padėkoti.