



Эффективность и безопасность Церебролизина в раннем восстановлении после инсульта

Мета-анализ девяти
рандомизированных исследований

Bornstein et al. 2017, Neurological Sciences S. 1-12., doi: 10.1007/s10072-017-3214-0

<https://doi.org/10.1007/s10072-017-3214-0>

Уровни доказательности

В последние годы
клиницисты
сфокусированы
на результатах
метаанализов



Пирамида доказательности

Уровень 1
(наивысший уровень
доказательности)



Мета-анализ – это статистическая комбинация результатов двух или более отдельных рандомизированных контролируемых клинических исследований в единой оценке

Преимущества мета-анализа:

Усиливает значимость полученных результатов ➔ считается доказательством 1 уровня ➔ наивысшая степень доказательности

Цели мета-анализа проф. Борнштейна

Исследование **эффективности и безопасности** Церебролизина у пациентов с ишемическим инсультом с фокусом на раннее функциональное восстановление по шкалам **NIHSS** и **mRS**.

Методология исследования

Пациенты

- 1879
- Возраст: 18 – 88

Критерии включения

- Полушарный ишемический инсульт
- Инсульт средней степени тяжести и тяжелый

Отбор исследований

- Рандомизированные, двойные слепые, плацебо контролируемые клинические исследования Церебролизина

Лечение

- Лечение Церебролизином начиналось **через 72 ч после инсульта**
- Суточная дозировка: **30 – 50 мл**
- Продолжительность лечения Церебролизином составляла **10 – 21 дней**

Первичные конечные точки анализа

- NIHSS (MW) на день 30-й (или 21-й)
- mRS на день 90-й
- NNT (NIHSS)
- Безопасность

Основной клинический вопрос исследования

Будет ли лечение Церебролизином в суточной дозировке от 30 до 50 мл, начатое в течение 72 ч после развития острого ишемического инсульта, улучшать раннее восстановление?

Девять исследований с участием 1879 пациентов

Исследование	Главный исследователь	Публикация
Qaragozli 2011	Qaragozli	Gharagozli et al. 2017
CASTA	Hong	Hong et al. 2009 (methodology) Heiss et al. 2012 (results)
CERE-LYSE-I	Lang	Lang et al. 2013
CARS-1	Muresanu	Muresanu et al. 2016
CARS-2	Guekht	Guekht et al. 2017
MRI-1	Skvortsova, Muresanu	Skvortsova et al. 2004
MRI-2	Skvortsova	Shamalov et al. 2010
Amiri-Nikpour et al. 2014	-	Amiri-Nikpour et al. 2014
Xue et al. 2016	-	Xue et al. 2016

Индивидуальные данные
пациента

+ Опубликованные сводные
данные

= Смешанный подход
к оценке данных

8 из 9 исследований соответствуют критерию **Класс 1*** исследований

Смешанный подход к оценке данных

**Индивидуальные данные
пациента (IPD)**

*данные, полученные из базы
данных исследований*

+

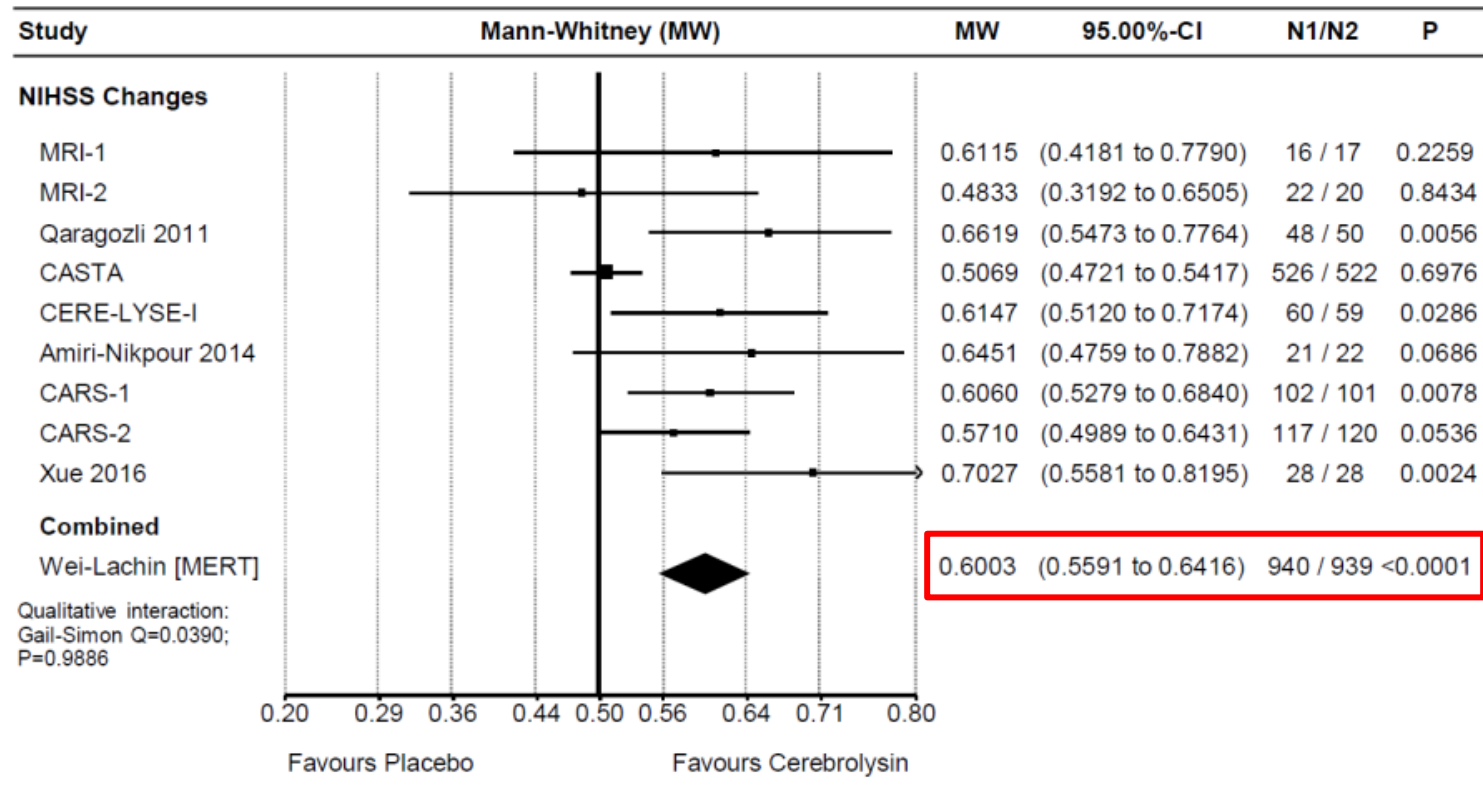
Совокупные данные (AD)

*данные, полученные из публикации
или отчета об исследовании*

Преимущества смешанного подхода:

- более широкая оценка результатов клинической эффективности
- более высокий уровень достоверности

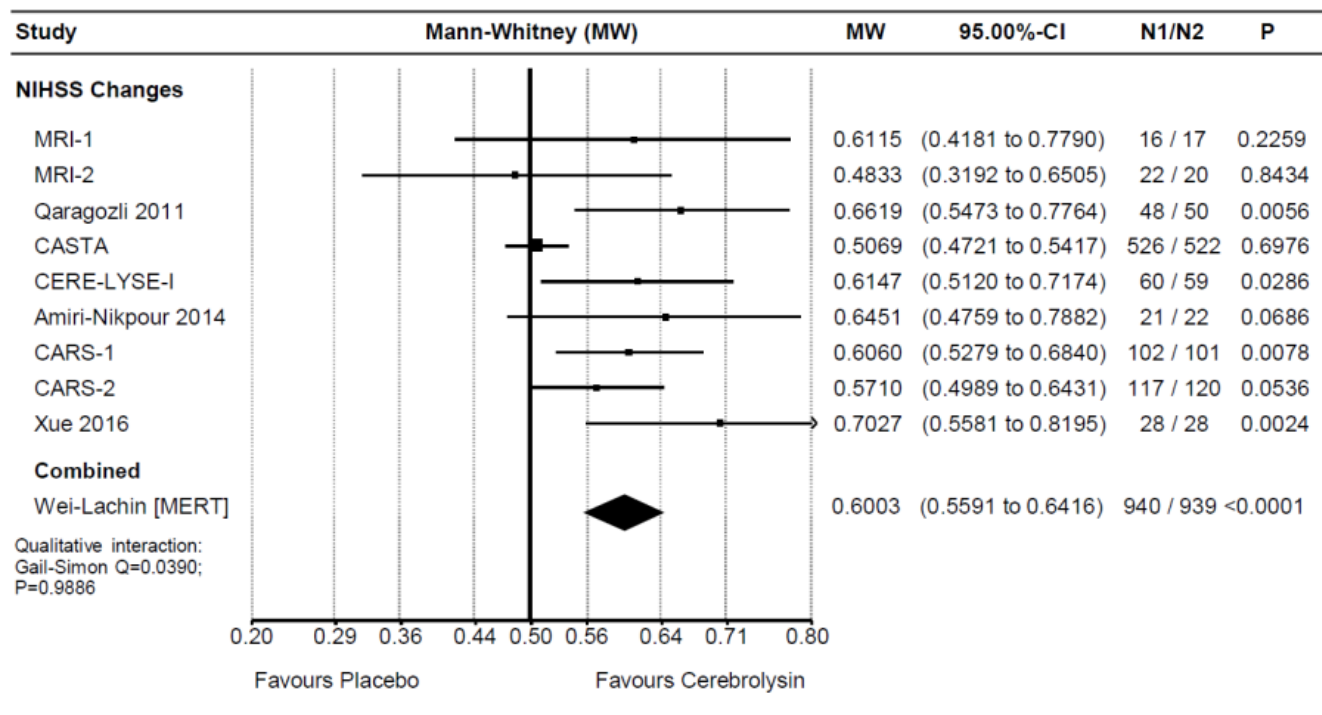
Церебролизин® улучшает раннее восстановление после инсульта*



**Церебролизин® дает
пациентам на 60% больше
шансов на лучшие исходы
после инсульта!**

* Оценка по шкале NIHSS на 30-й (21) день, процедура суммирования (Wei-Lachin)

Подтвержденное преимущество Церебролизина



Модель оценки эффектов
Манна-Уитни



Модель фиксированной
оценки данных

- Выявленные исследования имеют доступные данные IPD
- Анализ популяции: по шкале **NIHSS >12**, предварительно определенная подгруппа в CASTA

Церебролизин® улучшает шансы пациента на восстановление

NNT (количество, нуждающихся в лечении для получения клинически значимых изменений) = **7.7** (95% CI 5.2-15.0)

При лечении Церебролизином 8-ми пациентов дополнительно 1 пациент покажет клинически значимые изменения по шкале NIHSS на 30-й день



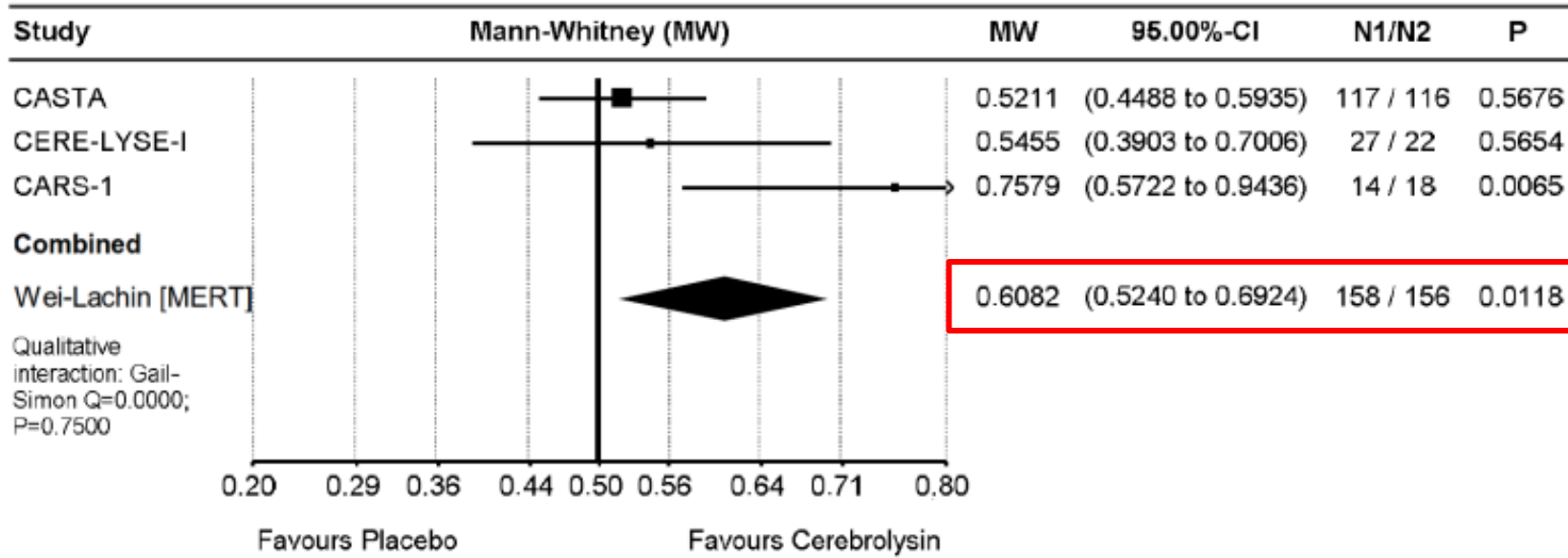
Определение «клинически значимое»:

Изменение ≥ 4 пунктов или разрешение симптомов (Определение в соответствии с NINDS)

Для сравнения:

rt-PA mRS 90-й день NNT = 8 (<3h, NINDS-2), 15 (3-4.5 h, ECASS-3)

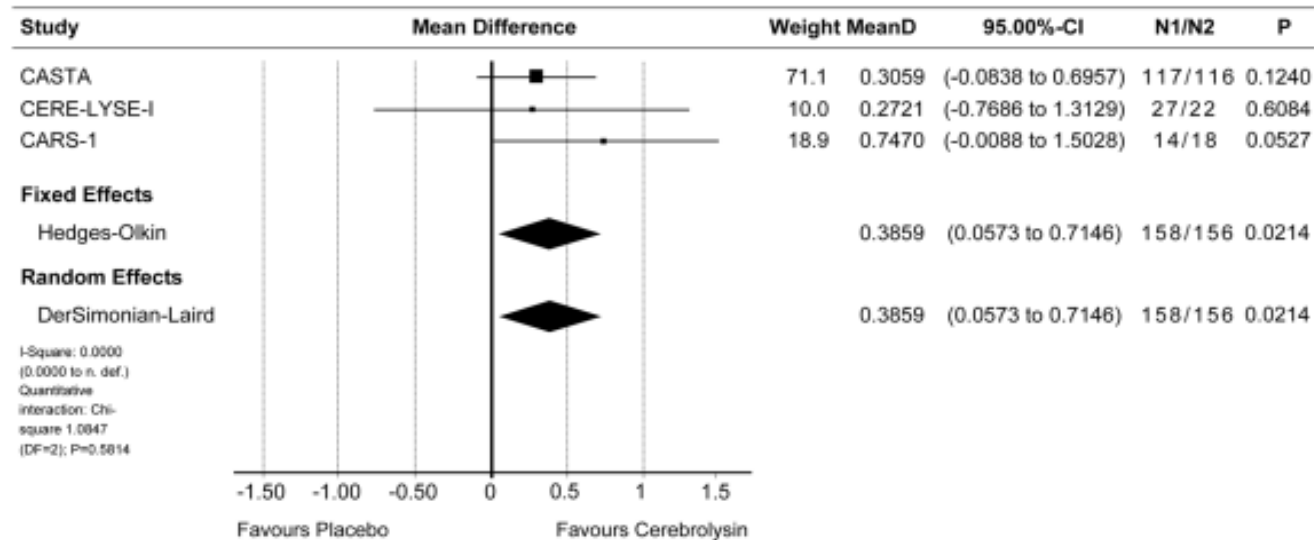
Значительное превосходство Церебролизина по mRS на 90-й день



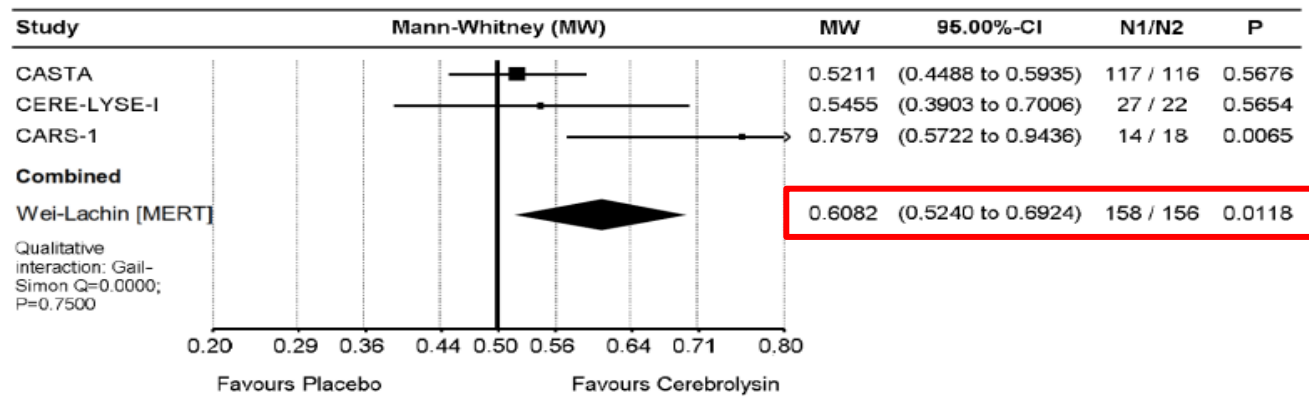
Пациенты имеют на 61% больше шансов на восстановление полной независимости!

- Выявленные исследования имеют доступные данные IPD
- Анализ популяции: по шкале **NIHSS >12**, предварительно определенная подгруппа в CASTA

Подтвержденное преимущество Церебролизина



Модель оценки эффектов
Манна-Уитни

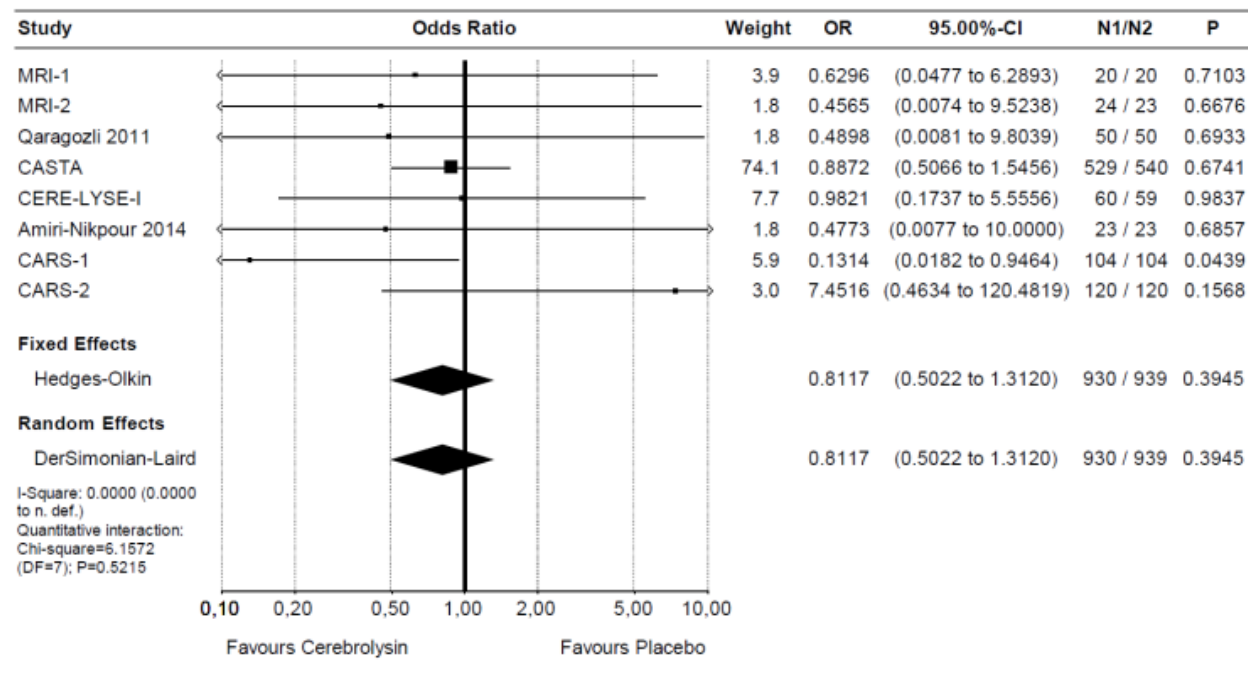


Модель фиксированной
оценки данных

- Выявленные исследования имеют доступные данные IPD
- Анализ популяции: по шкале **NIHSS >12**, предварительно определенная подгруппа в CASTA

Церебролизин® дает пациенту более высокий шанс на выживание

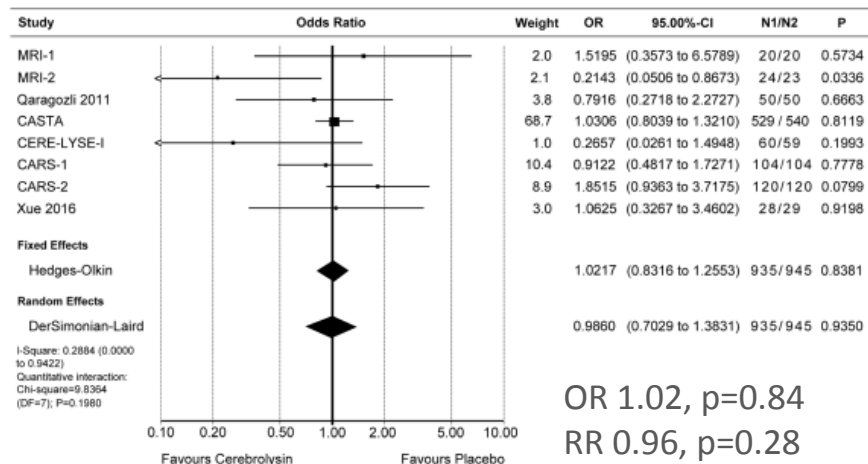
- Коэффициент смертности (OR): 0.81, $p=0.39$
- Коэффициент риска смертности (RR): 0.83, $p=0.38$
- Из-за низких показателей смертности (<10%), дополнительно рассчитанная RR была близка к OR
- Никаких существенных различий между группами в любом параметре безопасности



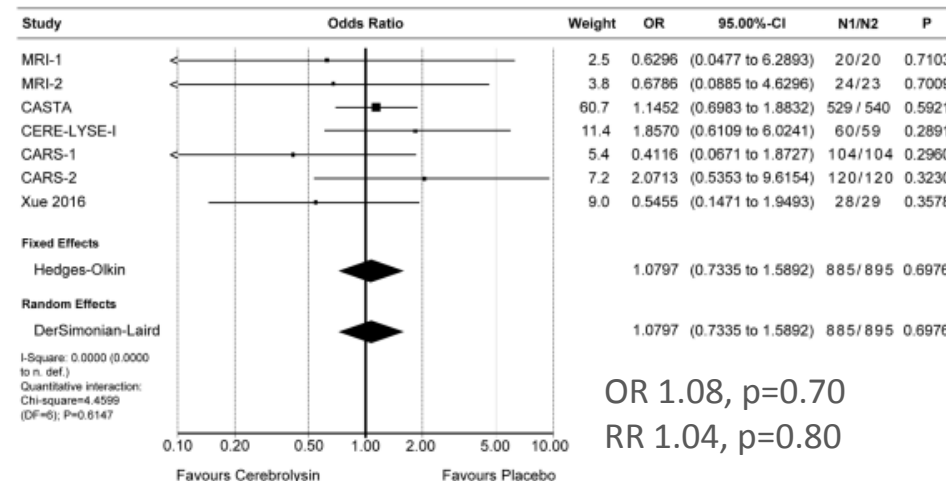
Риск смерти составляет на 19% (OR) или 17% (RR) ниже в группе Церебролизина в сравнении с плацебо!
Профиль безопасности Церебролизина был сопоставим с плацебо с тенденцией к снижению смертности!

Благоприятный профиль безопасности Церебролизина

TEAEs*



TESAEs**



Церебролизин® хорошо переносится и сопоставим по безопасности с плацебо!

*TEAE = лечение возникающих побочных эффектов,

**TESAE = лечение возникающих серьезных побочных эффектов

Весомый мета-анализ с убедительными данными

- **Самый крупный мета-анализ** Церебролизина при инсульте
- **Важность результатов мета-анализов** увеличивается в научном мире
- Индивидуальные данные пациента были доступны для большинства исследований
- Результаты являются однородными и демонстрируют **постоянное превосходство** Церебролизина
- Отсутствие ограничений в сравнении с другими недавними мета-анализами
 - **Обоснованная** и современная методология
 - **Корректные** данные

Резюме

- Превосходство Церебролизина на 30-й день – **раннее выздоровление!**
- Объединенный **NNT** для клинически значимых изменений в раннем восстановлении = **7.7**
- Статистически значимые **долгосрочные преимущества** – более выраженный клинический эффект у пациентов с более высокой степенью тяжести инсульта
- **Безопасность** Церебролизина была сопоставима с плацебо с **тенденцией к снижению смертности**

Ключевые сообщения

1. Церебролизин® дает пациенту **более высокий шанс на выживание**
2. Церебролизин® **улучшает раннее восстановление после инсульта**
3. **Более высокая вероятность улучшения исходов инсульта с Церебролизин**
4. **Восстановление полной независимости – оценка по шкале mRS на 90-й день**

Преимущества для пациентов

1. Церебролизин® снижает риск смерти на 19%
2. Церебролизин® улучшает исходы инсульта на 60%
3. При лечении Церебролизином каждый 8-й пациент покажет клинически значимые изменения по шкале NIHSS на 30-й день
4. Пациенты **менее зависимы от посторонней помощи**

Спасибо за внимание!

Словарь

Abbr.	Описание
AD	Aggregated data
ANCOVA	analyses of covariance
BI	Barthel Index
IPD	individual patient data
LOCF	Last observation carried forward
MCA	middle cerebral artery
MERT	maximin-efficient robust test
mRS	modified Rankin Scale
MW	Mann-Whitney Test (measurement of effect size)
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NNT	Number needed to treat
OR	Odds Ratio
PICO	Patient/Intervention/Comparison/Outcome
RD	rate difference
RR	Risk ratio
SAE	serious adverse event
TEAE	treatment-emergent adverse event
TESAE	treatment-emergent serious adverse event
WMW	Wilcoxon-Mann-Whitney test