

Юлия ПРОЖЕРИНА, к.б.н., «Ремедиум»

Церебролизин® — второе рождение

Высокая распространенность неврологических заболеваний, прежде всего ишемического инсульта и когнитивных нарушений, обуславливает необходимость рационального выбора наиболее эффективных ЛП. Если ранее считалось, что вазоактивные препараты имеют наибольшее значение для восстановления функций головного мозга, то в настоящее время происходит смещение акцента в сторону нейротрофических и нейротрофических средств. Одним из таких ЛП является Церебролизин® (EVER Neuro Pharma, Австрия) – результат экстрагирования пептидной фракции головного мозга молодых свиной [1]. Этот бренд хорошо известен широкому кругу российских врачей-клиницистов, и в первую очередь неврологам и психиатрам [2]. Однако даже тем специалистам в области здравоохранения, которые уже знакомы с препаратом, стоит присмотреться к нему вновь: Церебролизин® переживает второе рождение.

ШИРОКАЯ КОГОРТА

Применение нейротрофических и нейротрофических средств целесообразно при целом ряде заболеваний головного мозга. Существует несколько подходов к классификации этой группы патологий. Согласно одному из них выделяют обширную когорту так называемых органических поражений головного мозга. При этом под термином «органический» предполагается обозначать клинические проявления болезни, которые могут быть объяснены самостоятельно диагностируемым церебральным или системным заболеванием [3]. Так, органические заболевания мозга могут быть вызваны травмами головного мозга [3, 4], патологиями сосудистого и атрофического генеза [4], деменциями (болезнь Альцгеймера,

сосудистая деменция) и различными другими причинами [3].

После повреждения головного мозга, независимо от его причины, запускается каскад реакций, приводящих к окислительному стрессу и развитию воспаления [5]. Совокупность современных знаний о последствиях гипоксии, повреждающем действии гипоксических каскадов при различных органических патологиях мозга (инсульт, черепно-мозговая травма и др.), а также о механизмах действия лекарств позволяет сформулировать новые клинические подходы к нейротропности [6]. Как правило, ЛП, способные оптимизировать метаболические процессы и увеличивать пластичность нервной ткани, в настоящее время используются в качестве средств первой линии терапии [7]. При этом в нашей стране среди не только пациентов, но и врачей приоритетным при лечении больных с различными заболеваниями головного мозга служит парентеральное (инъекционное) назначение ЛС [8].

СНОВА ЛИДЕР

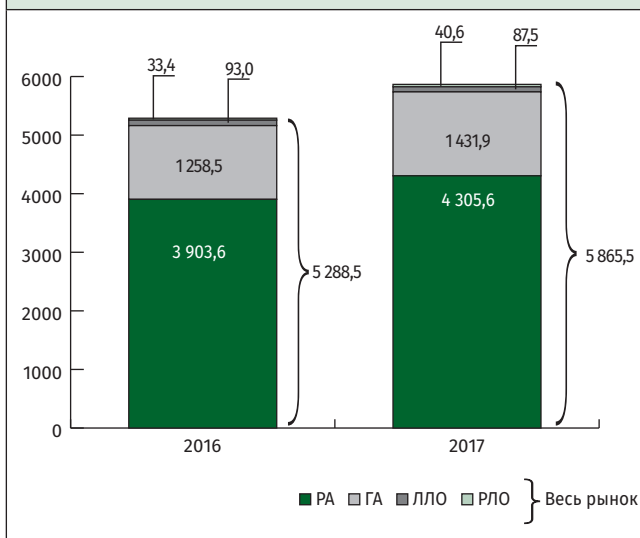
Многие авторитетные эксперты считают инъекционный препарат Церебролизин® лидером на рынке нейротрофических средств [2]. Согласно международной анатомо-терапевтической-химической классификации ЛП Церебролизин относится к группе «Психостимуляторы и ноотропные препараты другие». По данным компании IQVIA, в 2017 г. объем продаж парентеральных препаратов данного сегмента рынка достиг 5,9 млрд рублей, что на 10,9% выше показателей 2016 г. В натуральном выражении рынок вырос на 5,9%, составив порядка 12,8 млн упаковок. Наибольший объем реализации приходится на розничный сегмент, но препараты этой группы также активно закупаются ЛПУ (рис. 1).

По итогам 2017 г. ведущую позицию по объему реализации в рассматриваемом сегменте¹ занял оригинальный препарат Церебролизин®, опередив ближайшего конкурента и лидера прошлого года – бренд Кортексин. Доля продаж Церебролизина® в данном сегменте в стоимостном и натуральном выражении составила 35,4% и 15,9% соответственно (рис. 2). Всего же по итогам 2017 г. было продано более 2 млн упаковок препарата на сумму свыше 2 млрд руб. Порядка 70% от объема реализации бренда приходится на розничный сегмент, еще 20% закупается в госпитальном секторе. В госпитальном сегменте Церебролизин® успешен за счет присутствия в 14 федеральных стандартах оказания медицинской помощи и списке жизненно важных и необходимых лекарственных препаратов (ЖНВЛП)², а в рознице – за счет огромного количества приверженцев

¹ Учитывались объемы продаж препаратов АТС-группы N06BX для парентерального введения.

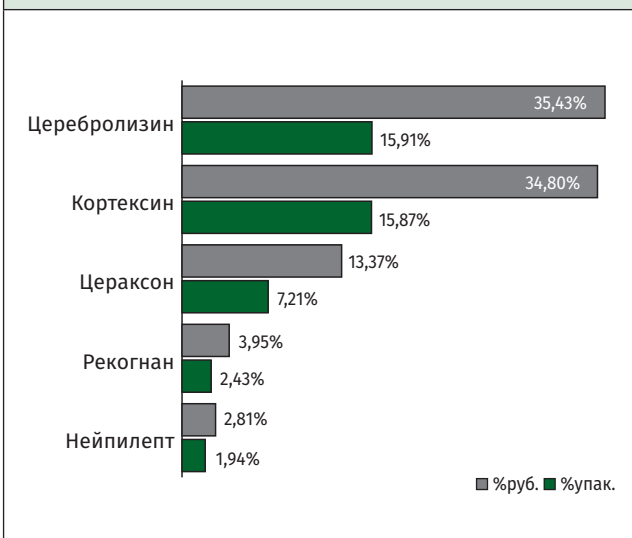
² Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год. ПРИЛОЖЕНИЕ №1 к распоряжению Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р.

РИСУНОК 1 Динамика рынка ЛП для парентерального введения АТС-группы «Психостимуляторы и ноотропные препараты другие»¹, применяемых при заболеваниях головного мозга, млн руб.



Источник: IQVIA

РИСУНОК 2 Топ-5⁴ ЛП для парентерального введения АТС-группы «Психостимуляторы и ноотропные препараты другие»¹, применяемых при заболеваниях головного мозга по итогам 2017 г.



Источник: IQVIA

как со стороны врачей, так и со стороны пациентов. Церебролизин® входит в пятерку самых назначаемых нейропротекторов среди неврологов и терапевтов³.

Как уже отмечалось выше, Церебролизин® представляет собой натуральный препарат, полученный из головного мозга свиней. Он содержит биологически активные полипептиды (75%) и аминокислоты (25%), которые оказывают мультимодальное положительное воздействие на головной мозг [7, 8]. Его применение показано при таких заболеваниях мозга, как острый инсульт и черепно-мозговая травма и их последствия, хроническая цереброваскулярная недостаточность, сосудистые и нейродегенеративные когнитивные расстройства [9].

На российском фармацевтическом рынке препарат представлен в виде раствора в ампулах по 2 мл № 10 и по 5, 10, 20 мл № 5 [9]. Наибольший объем продаж приходится на Церебролизин® в ампулах по 5 мл и 10 мл № 5 (рис. 3).

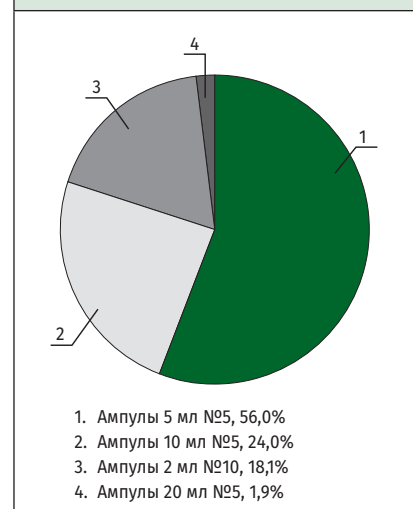
ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

На сегодняшний день опыт клинического применения препарата Церебролизин® в России и за рубежом насчитывает более 60 лет. Эффективность лечения этим ЛП подтверждена в многочисленных доклинических и двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (GCP) специалистами клиник Австрии, Германии, Канады, США, Китая, Японии, России и Новой Зеландии [10].

В частности, большой интерес представляют клинические исследования (КИ), доказавшие эффективность применения Церебролизина® у больных на разных стадиях хронической церебральной сосудистой недостаточности, в том числе у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями и хронической ишемией мозга (ХИМ). Было выявлено, что Церебролизин® достоверно улучшает когнитивные функции и снижает выраженность астенического синдрома и депрес-

сии у больных ХИМ. Препарат действует с первого дня терапии, а его эффект сохраняется до 6 мес. после завершения курса лечения. Проведение второго курса терапии Церебролизином® через 5 мес. после первого «потенцирует» клинический и увеличивает «следовой» эффект препарата (до 12 мес.).

РИСУНОК 3 Структура продаж бренда Церебролизин по формам выпуска в 2017 г, % руб.



Источник: IQVIA

³ PrIndex «Drugs prescriptions monitoring» MEDI-Q «Doctors` Opinion Study» Spring_2017 Ipsos Healthcare.

⁴ Стоимостной рейтинг продаж по итогам 2017 г.

Данные эффекты Церебролизина® подтверждаются снижением темпа прогрессирования ХИМ, а также статистически достоверным уменьшением риска развития транзиторных ишемических атак и инсультов [10]. Церебролизин® обладает способностью улучшать когнитивные функции при болезни Альцгеймера. Подтверждение данному факту было получено по данным метаанализа, проведенного в 2015 г. и включившего 772 пациента, получавших Церебролизин® в дозе от 10 до 60 мл в сутки на протяжении не менее месяца. Уменьшение выраженности проявлений болезни Альцгеймера было также отмечено у больных, получавших Церебролизин® в дозе 30 мл 5 дней в неделю в течение 4 недель. При этом эффект терапии сохранялся в течение 6 мес. [8, 11].

Доказана эффективность Церебролизина® в лечении ишемического инсульта как в остром, так и в восстановительном периоде. В исследовании CASTA оценивались клиническая эффективность и безопасность десятидневного курса терапии препаратом Церебролизин® (30 мл/сут внутривенно) по сравнению с плацебо. В группе больных, прошедших лечение Церебролизином®, было выявлена существенная разница в скорости восстановления неврологического дефицита и снижение летальности по сравнению с группой плацебо [12]. В другом исследовании (CARS) была показана способность Церебролизина® влиять на скорость восстановления моторной функции верхней конечности [13, 14]. Церебролизин® эффективен и при черепно-мозговой травме.

Показано, что включение препарата в состав комплексной терапии у таких больных способствует улучшению клинического исхода, снижению инвалидизации и более полной социальной адаптации [15]. Церебролизин® по-прежнему успешный бренд, который демонстрирует рост объемов реализации в 2017 году. Доказанная эффективность действия, проверенный временем и подтвержденный в многочисленных КИ эффект, а также высокая приверженность врачей и пациентов позволяют с большой долей уверенности прогнозировать его дальнейшие большие перспективы. Рост востребованности Церебролизина® на рынке и лидирующее положение в сегменте по итогам 2017 г. свидетельствует о «втором рождении» этого ЛП.

ИСТОЧНИКИ

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия препарата Церебролизин при ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии*, 2014, 3 (Вып. 2): 43–50.
2. Официальный сайт препарата Церебролизин.
3. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение органических психических расстройств. Согласовано Кекелидзе З.И., Незнанов Н.Г. Москва, 2014.
4. Лазарева А.В. Аффективные расстройства при органических заболеваниях головного мозга в пожилом возрасте. Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. Москва, 2017.
5. Вишневецкая М. с соавт. Применение Церебролизина в нейропротекции и нейрогенерации (обзор литературы). *Международный неврологический журнал*, 2015, 8 (78): 55–63.
6. Афанасьев В.В., С.А. Румянцев С.А. Церебролизин. Особенности клинического применения. *Атмосфера. Нервные болезни*, 2010, 3: 13–16.
7. Гордеева И.Е., Ансаров Х.Ш., Соколова В.Ю. Эффективность Церебролизина при хронической ишемии головного мозга. *Эффективная фармакотерапия*, 2018, 1: 6–8.
8. Парфенов В.А., Кабаева А.Р. Ведение пациентов с болезнью Альцгеймера. *Медицинский совет*, 2018, 1: 6–12.
9. Инструкция по применению к препарату Церебролизин®.
10. Чуканова Е.И. Церебролизин более 60 лет помогает в лечении хронической ишемии мозга и профилактике инсульта. *Здоровье Нации – новая стратегия*, 2017, 1 (38): 34.
11. Gauthier S, Proano JV, Jia J, et al. Cerebrolysin in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015, 39: 340–55.
12. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, Tuomilehto J, Hong Z; Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*, 2012, 43 (3): 630–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.628537.
13. Место Церебролизина в реабилитации после ишемического инсульта. IX Международный конгресс «Нейрореабилитация – 2017». *Эффективная фармакотерапия*, 2017, 33.
14. Muresanu DF, Heiss WD, Hoernberg V, Bajenaru O, Popescu CD, Vester JC, Rahlfs VW, Doppler E, Meier D, Moessler H, Guekht A. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*, 2016, 47(1): 151–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009416.
15. Григорова И.Г. с соавт. Церебролизин в лечении больных молодого возраста с черепно-мозговой и краниофациальной травмой. *Международный неврологический журнал*, 2006, 6 (10).



Julia PROZHERINA, Ph.D., Remedium

Cerebrolysin[®] is currently enjoying a new lease on life

The high prevalence of neurological diseases, primarily ischemic stroke and cognitive impairments, dictate the need for a rational choice of the most effective drugs. It was previously thought that vasoactive drugs are of the greatest importance for the recovery of brain functions, now the emphasis is shifted towards neuroprotective and neurotrophic agents. One such an example is Cerebrolysin[®] (EVER Neuro Pharma, Austria) resulting from extracting the peptide fraction of the young pigs brain [1]. This brand is well known to a wide range of Russian clinicians, primarily neurologists and psychiatrists [2]. However, even those health professionals who are already familiar with the drug should look at it again: Cerebrolysin[®] is currently enjoying a new lease on life.

WIDE COHORT

The neuroprotective and neurotrophic agents may be used for a variety of brain diseases. There are several approaches to the classification of this group of pathologies. One approach consists in identifying a large cohort of so-called organic brain lesions. In this case, the term «organic» is intended to define clinical manifestations of the disease, which can be explained by independently diagnosed cerebral or systemic disease [3]. As organic brain disorders can be caused by brain injuries [3, 4], vascular and atrophic pathologies [4], dementias (Alzheimer's disease, cardiovascular dementia) and various other causes [3].

After brain damage, regardless of its cause, a cascade of reactions lead-

ing to oxidative stress and development of inflammation is triggered [5]. The combination of modern concepts about the effects of hypoxia, the damaging effects of hypoxic cascades in various organic pathologies of the brain (stroke, craniocerebral trauma, etc.), and about the mechanisms of drug action, allows us to formulate new clinical approaches to neurocytoprotection [6]. As a rule, the drugs that are able to optimize metabolic processes and increase the plasticity of nerve tissue are now used as the first-line therapy [7]. At the same time, in our country, not only patients, but also doctors give a priority to the prescription of the parenteral (injectable) drugs in treating patients with various brain diseases [8].

A LEADER AGAIN

Many authoritative experts consider Cerebrolysin[®] injecting drug to be the leader in the neuroprotective drugs market [2]. According to the inter-

national anatomical-therapeutic-chemical classification, Cerebrolysin belongs to the group «Other psychostimulants and nootropics». According to IQVIA, sales of parenteral drugs in this market segment reached RUB 5.9 bil. in 2017, which is 10.9% higher than in 2016. In physical terms, the market grew by 5.9%, amounting to about 12.8 mil. packs.

The retail segment accounts for the largest volume of sales, but the drugs of this group are also actively purchased by health facilities (*Figure 1*).

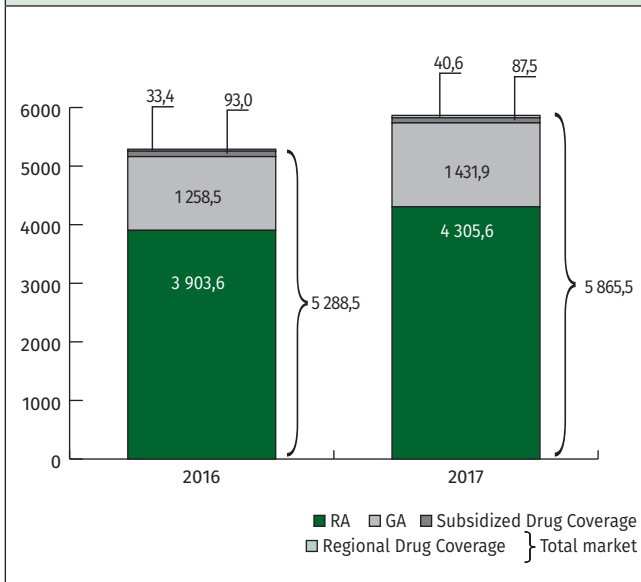
Following the results of 2017, the original drug Cerebrolysin[®] took the lead in the segment under review¹ in terms of sales volume, displacing the nearest competitor and leader of the previous year – Cortexin brand. The share of Cerebrolysin[®] sales in this segment in value and in physical terms accounted for 35.4% and 15.9%, respectively (*Figure 2*). In total, more than 2 mil. packs of the drug were sold for a total of over RUB 2 bil. at year-end 2017. The retail segment accounts for about 70% of the volume of brand sales; another 20% is purchased in the hospital sector. In the hospital segment, Cerebrolysin[®] is successful due to the fact that it is included in 14 federal medical care standards and a list of vital and essential drugs (VED)², and in retail – due to the huge number of brand believers both among doctors and patients.

Cerebrolysin[®] is one of the five most popular neuroprotectors prescribed by neurologists and therapists³.

¹ This takes into account the sales volumes of ATC-group N06VX for parenteral administration.

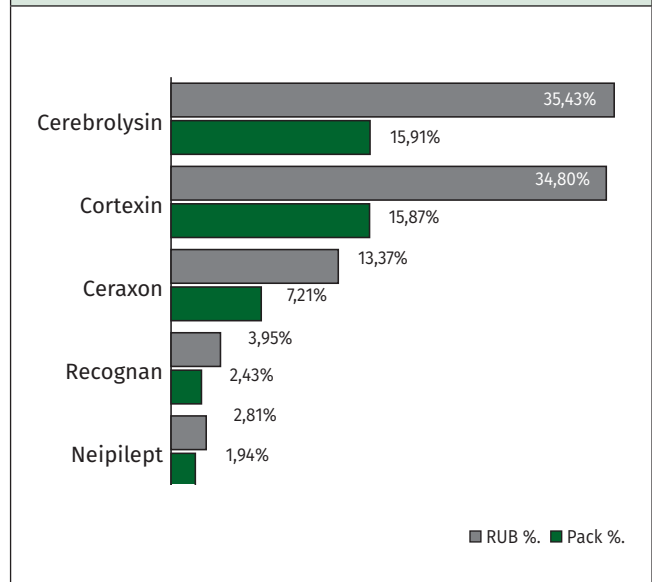
² 2018 List of vital and essential drugs for human use. ANNEX No1 to the order of the Government of the Russian Federation No. 2323-r of October 23, 2017.

FIGURE 1 Dynamics of the parenteral drug market of ATC-group «Other psychostimulants and nootropics»¹ used to treat brain diseases, RUB mil.



Source: IQVIA

FIGURE 2 Top-5⁴ parenteral drugs of ATC-group «Other psychostimulants and nootropics»¹ used to treat brain diseases following the results of 2017



Source: IQVIA

As mentioned above, Cerebrolysin® is a natural product derived from the brain of pigs. It contains biologically active polypeptides (75%) and amino acids (25%), which have a multimodal positive effect on the brain [7, 8]. Its use is shown in such brain diseases as acute stroke and craniocerebral trauma and their consequences, chronic cerebrovascular insufficiency, vascular and neurodegenerative cognitive disorders [9].

In the Russian pharmaceutical market, the drug is available in the form of a solution in 2 ml ampoules No. 10 and 5, 10, 20 ml ampoules No. 5 [9]. Cerebrolysin® in 5 ml and 10 ml ampoules No. 5 account for the largest volume of sales (Figure 3).

PROVEN EFFICACY

To date, the experience of clinical use of Cerebrolysin® in Russia and abroad has been more than 60 years. The effectiveness of treatment with this drug has been confirmed in numerous preclinical and double-blind placebo-controlled studies conducted in accordance with the good clinical

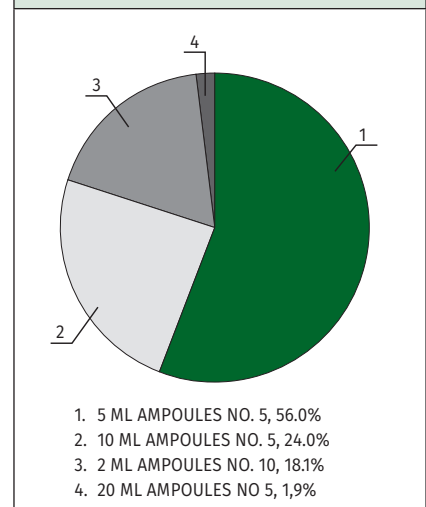
practice (GCP) by specialists from clinics in Austria, Germany, Canada, USA, China, Japan, Russia and New Zealand [10].

In particular, there is a great interest in clinical trials (CTs) that proved the efficacy of Cerebrolysin® in patients at different stages of chronic cerebral vascular insufficiency, including patients with mild cognitive impairment and chronically cerebral ischemia (CCI). It was found that Cerebrolysin® significantly improves cognitive function and reduces the severity of asthenic syndrome and depression in patients with CCI. The drug is effective from the first day of therapy, and its effect persists up to 6 months after completion of the therapy course. The second Cerebrolysin® therapy conducted in 5 months after the first one «potentiates» the clinical and increases the «trace» effect of the drug (up to 12 months).

These effects of Cerebrolysin® are confirmed by a decreased progression of CCI, as well as a statistically significant decrease in the risk of transient ischemic attacks and strokes

[10]. Cerebrolysin® has the ability to improve cognitive functions in Alzheimer’s disease. This fact was confirmed by a meta-analysis that was conducted in 2015 and included 772 patients receiving Cerebrolysin® at a dose of 10 to 60 ml per day for at least a month. Analysis of the effect of the drug in reducing the

FIGURE 3 Cerebrolysin sales pattern by pack size in 2017, RUB %



Source: IQVIA

³ PrIndex «Drugs prescriptions monitoring» MEDI-Q «Doctors` Opinion Study» Spring_2017 Ipsos Healthcare.

⁴ Value sales rating at year-end 2017.

severity of Alzheimer's disease was also reported in patients who received Cerebrolysin® at a dose of 30 ml, 5 days a week for 4 weeks. At the same time, the effect of the therapy persisted for 6 months. [8, 11].

Cerebrolysin® has been shown to be effective in the treatment of ischemic stroke in both acute and recovery periods. The CASTA study evaluated the clinical efficacy and safety of a 10-day course of Cerebrolysin® (30 mL/day intravenously) versus placebo. The group of patients treated with Cerebrolysin® showed a significant

rate of recovery of the neurological deficit and a decrease in mortality compared with the placebo group [12]. Another (CARS) study demonstrated the ability of Cerebrolysin® to affect the rate of recovery of the motor function of the upper limb [13, 14].

Cerebrolysin® is also effective for the treatment of head injury.

It is shown that the inclusion of the drug in the complex therapy contributes to the improvement of the clinical outcome, the reduction of disability and more complete social adaptation in such patients [15].

Cerebrolysin® remains a successful brand that demonstrates growth in sales volumes in 2017. The proven efficacy, time-tested and confirmed in numerous CT effects, as well as the high adherence of physicians and patients allow us to predict a further rise in growth with great confidence. The increased demand for Cerebrolysin® on the market and the leading position in the segment following the results of 2017 testifies to the «second birth» of this drug.



REFERENCES

- Gromova OA, Torshin IYu, Gogoleva IV. Mechanisms of neurotrophic and neuroprotective action of Cerebrolysin in cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii I Psichiatrii*, 2014, 3(Issue 2): 43-50.
- The official website for Cerebrolysin.
- Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of organic mental disorders. Agreed by Kekelidze ZI, Neznanov NG. Moscow, 2014.
- Lazareva AV. Affective disorders in organic cerebral diseases in elderly. Extended abstract of PhD in medicine Dissertation. Moscow, 2017.
- Vishnevskaya M., et al. Administration of Cerebrolysin in neuroprotection and neuroregeneration (literature review). *Mezhdunarodny Nevrologicheski Zhurnal*, 2015, 8(78): 55-63.
- Afanasyev VV, Rumyantseva SA. Cerebrolysin. Features of clinical use. *Atmosfera. Nervnye Bolezni*, 2010, 3: 13-16.
- Gordeeva IE, Anarov KhSh, Sokolova VYu. Efficacy of Cerebrolysin in chronic cerebral ischemia. *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2018, 1: 6-8.
- Parfenov VA, Kabaeva AR. Management of patients with Alzheimer's disease. *Medical Council*, 2018, 1: 6-12.
- Patient Information Leaflet for Cerebrolysin®.
- Chukanova EI. Cerebrolysin helped in the treatment of chronic cerebral ischemia and stroke prevention for over 60 years. A new strategy is health of the nation, 2017, 1(38): 34.
- Gauthier S, Proano JV, Jia J, et al. Cerebrolysin in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2015, 39: 340-55.
- Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, Tuomilehto J, Hong Z; Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*, 2012, 43(3): 630-6. doi: 10.1161 / STROKEAHA.111.628537.
- The role of Cerebrolysin in rehabilitation after ischemic stroke. The 9th International Congress Neurorehabilitation - 2017. *Effective pharmacotherapy*, 2017, 33.
- Muresanu DF, Heiss WD, Hoemberg V, Bajenaru O, Popescu CD, Vester JC, Rahlfs VW, Doppler E, Meier D, Moessler H, Guekht A. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Trial. *Stroke*, 2016, 47(1): 151-9. doi: 10.1161 / STROKEAHA.115.009416.
- Grigороva IG, et al. Cerebrolysin in the treatment of young patients with craniocerebral and craniofacial trauma. *Mezhdunarodny Nevrologicheski Zhurnal*, 2006, 6(10).