

Цитофлавин в комплексной терапии рассеянного склероза

С.М. КАРПОВ*, П.П. ШЕВЧЕНКО, Е.О. НАЗАРОВА, И.А. ВЫШЛОВА, И.Н. ДОЛГОВА

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия

Цель исследования. Оценка эффективности включения цитофлавина в комплексную терапию пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (РС) в период обострения. **Материал и методы.** Обследовали больных РС ($n=41$), сопоставивших по полу, возрасту и характеру клинико-лабораторных данных. В зависимости от схемы терапии пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу включили 22 пациента, получавших базисную терапию (метилпреднизолон), во 2-ю — 19 больных, которым к базисной терапии был добавлен цитофлавин. Эффективность лечения оценивали по комплексу клинико-лабораторных показателей в динамике: до начала терапии, через 10 сут и после лечения. Для выявления неврологического статуса использовали шкалы FS и EDSS. Кроме того, оценивались данные нейровизуализации. **Результаты и заключение.** Включение цитофлавина как антиоксидантного и нейропротективного препарата в схему терапии пациентов с ремиттирующим РС в стадии обострения повышает эффективность базовой (гормональной) терапии, что проявляется в достоверном уменьшении выраженности неврологической симптоматики и нарушений зрительного анализатора и меньшем количестве случаев отсутствия ответа на лечение.

Ключевые слова: рассеянный склероз, цитофлавин, терапия.

Cytoflavin in the complex therapy of multiple sclerosis

S.M. KARPOV, P.P. SHEVCHENKO, E.O. NAZAROVA, I.A. VYSHLOVA, I.N. DOLGOVA

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Objective. To evaluate the efficacy of cytoflavin inclusion in the complex therapy of patients with multiple sclerosis in the remitting form during the period of exacerbation. **Material and methods.** The results of therapy of 41 patients matched for sex, age and parameters of clinical and laboratory data were analyzed. Depending on the scheme of therapy, patients were divided into 2 groups: patients of the first group ($n=22$) received hormonal therapy with methylprednisolone. Patients of group II ($n=19$) received cytoflavin. The efficacy of treatment was assessed by a set of clinical and laboratory indicators in dynamics — before the start of therapy, with a 10-day interval and after treatment. The neurological status was assessed with the most commonly used scales (functional system scale (FS), EDSS scale), also neuroimaging data were assessed. **Results and conclusion.** The inclusion of cytoflavin as an antioxidant and neuroprotective agent in the therapy of patients with multiple sclerosis in the acute phase increased the efficacy of basic (hormonal) therapy, which is manifested in a significant decrease in the severity of neurologic symptoms and visual system disorders and fewer cases of non-response to treatment.

Keywords: multiple sclerosis, cytoflavin, therapy.

Рассеянный склероз (РС) — хроническое, прогрессирующее, демиелинизирующее заболевание ЦНС, проявляющееся рассеянной неврологической симптоматикой. В типичных случаях на ранних стадиях заболевание носит ремиттирующий характер. Хотя связь между повторяющимися обострениями и скоростью накопления неврологического дефекта не вполне доказана, неврологическая тактика терапии таких пациентов направлена на их максимально быстрое купирование [1–5].

Стандарты оказания специализированной помощи пациентам с РС [6, 7] предусматривают применение кортикостероидов, обладающих рядом важных качеств: противовоспалительным, мембраностабилизирующим, противовоспалительным действием. Однако эти препараты имеют ряд ограничений и могут вызывать развитие ряда нежелательных явлений (НЯ): синдром Кушинга, остеопороз,

повышение артериального давления, возбуждение, бессонницу, обострение язвенной болезни желудка и др. В связи с этим необходимо проводить перед началом терапии развернутое обследование и подготовку пациента (проверка уровня глюкозы в крови, моче, уровня калия и натрия в крови, обследование на инфекции и др.), контроль состояния на всем протяжении терапии и ее коррекцию при появлении признаков развития НЯ. Кроме того, даже при соблюдении всех условий купирование обострения заболевания с помощью гормональной терапии в 15% случаев оказывается мало- или неэффективным, а в исключительных случаях приводит к ухудшению состояния [8].

Таким образом, вызывает интерес исследование эффективности включения в схему терапии пациентов с РС препаратов с антиоксидантным/антигипоксикантным дей-

ствием, в частности цитофлавина — комплексного препарата, состоящего из естественных метаболитов организма и коферментов-витаминов:

— янтарной кислоты — важнейшего субстрата цикла Кребса, способствующего нормализации содержания серотонина, гистамина и ГАМК в головном мозге;

— рибоксина — метаболита, предшественника АТФ, угнетающего окислительные свободнорадикальные реакции, положительно влияющего на состояние медиаторных систем, передающих нейрохимические импульсы между нейронами и клетками мышц или железистой ткани;

— рибофлавина — кофермента, обеспечивающего протекание реакций окислительно-восстановительного процесса, влияющего на белковый и жировой обмен;

— никотинамида — прекурсора коферментов дегидрогеназ (НАД+ и НАДФ+), необходимого для обеспечения реакций окислительного фосфорилирования, переноса водорода, активизирующего антиоксидантные системы.

Благодаря сбалансированному составу цитофлавин обладает антигипоксическим, антиоксидантным и нейропротективным действием, оказывает положительное влияние на процессы энергообразования в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты [9, 10].

Цель исследования — оценить эффективность включения цитофлавина в комплексную терапию РС в период обострения.

Материал и методы

Были проанализированы результаты терапии 41 пациента с диагнозом: РС, ремиттирующее течение, стадия обострения.

Критерии включения: установленный диагноз РС согласно пересмотренным критериям МакДональда [12], рецидивирующе-ремиттирующий тип течения, возраст от 18 до 50 лет, стадия обострения, длящаяся не более 3 нед, подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: прием менее чем за 2 нед до начала обследования антиоксидантов и нейропротекторов, отказ от подписания информированного согласия.

Пациенты были рандомизированы на две группы. В 1-ю группу вошли 22 больных, которые получали стандартную базисную терапию (метилпреднизолон 1000 мг внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора в течение 3–5 сут), 2-ю группу составили 19 пациентов, которые дополнительно к базисной терапии получали цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия) по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение месяца.

Всем больным в динамике (до начала терапии, через 10 сут и после лечения) проводились клинико-лабораторное обследование, оценка неврологического статуса с помощью шкалы функциональных систем (FS) и расширенной шкалы оценки степени инвалидизации (EDSS) [11] с учетом результатов нейровизуализации (МРТ головного мозга).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. *Рассеянный склероз*. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2012. [Shmidt TE, Yahno NN. *Rassenyanyy skleroz*. Rukovodstvo dlya vrachej. 3-e izd. M.: MEDpress-inform; 2012. (In Russ.)].
2. Bevan C, Gelfand JM. Therapeutic management of severe relapses in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015;17(4):345. <https://doi.org/10.1007/s11940-015-0345-6>

Статистическую обработку материала выполняли методом вариационной статистики с помощью программы Microsoft Excel 2007. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью теста Колмогорова—Смирнова, различие между двумя группами — по *t*-критерию Стьюдента, *U*-критерию Манна—Уитни. Результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных в настоящем исследовании данных показал более выраженное улучшение неврологического статуса у пациентов, получавших, помимо стандартной схемы лечения, цитофлавин.

Так, во 2-й группе у большинства (89,5%) пациентов отмечались нормализация сухожильных рефлексов, уменьшение спастичности в конечностях и стабилизация координаторных нарушений. В то же время у пациентов 1-й группы, получивших только базисную терапию, положительная неврологическая динамика была выявлена у 68,2% больных и имела менее выраженную картину — уменьшение неврологического дефицита, преимущественно в координаторной сфере ($p < 0,01$).

Положительная динамика функции зрительного анализатора была выявлена у 63,2% пациентов во 2-й группе и у 59,1% — в 1-й группе ($p > 0,05$).

Более частое (в 1,7 раза) отсутствие положительного ответа на проведенное лечение было выявлено у пациентов 1-й группы в сравнении с больными 2-й группы (18,2% против 10,5% соответственно, $p \geq 0,03$). В динамике наблюдения было отмечено, что терапевтический эффект включения цитофлавина в схему терапии начинался через 10 сут применения препарата и был достаточно стойким — сохранялся более 4 мес после окончания курса лечения. Ня при приеме цитофлавина не было, все больные получили лечение в полном объеме.

Таким образом, по результатам настоящего исследования можно сделать вывод, что включение цитофлавина как препарата, обладающего антиоксидантным и нейропротективным действием, в стандартную схему терапии пациентов с РС в стадии обострения повышает ее эффективность. Это проявляется более выраженной положительной динамикой неврологической симптоматики (уменьшение выраженности пирамидных нарушений — нормализация сухожильных рефлексов, ослабление спастичности в конечностях и стабилизация координаторных нарушений), восстановлением функции зрительного анализатора и меньшим количеством случаев отсутствия реакции на лечение. Результаты исследования подтверждают полученные ранее данные [8], в связи с чем назначение цитофлавина является оправданным с точки зрения эффективности и безопасности и может быть рекомендовано для использования у данной категории пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

3. Cohen BA, Coyle PK, Leist T, Oleen-Burkey MA, Schwartz M, Zwibel H. Therapy optimization in multiple sclerosis: A cohort study of therapy adherence and risk of relapse. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(1):75-82. <https://doi.org/10.1016/j.msard>
4. Гусев Е.И., Завалишин И.К., Бойко А.Н. *Рассеянный склероз и другие демиелинирующие заболевания*. М.: Милош; 2004. [Gusev EI, Zavali-shin IK, Boyko AN. *Multiple sclerosis and other demyelinating diseases*. М.: Milosh; 2004. (In Russ.)].
5. Michel L, Laroche C, Prat A. Update on treatments in multiple sclerosis. *Presse Med*. 2015;44(4-2):137-151. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2015.02.008>
6. Приказ Минздрава России № 1085н от 20.12.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при первом клиническом проявлении рассеянного склероза (клинически изолированном синдроме)». [Приказ Минздрава России № 1085н от 20.12.2012 «Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshchi pri pervom klinicheskom proyavlenii rasseyannogo skleroza (klinicheski izolirovannom sindrome)». (In Russ.)].
7. Приказ Минздрава России № 1542н от 24.12.2012 «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при рассеянном склерозе в стадии ремиссии». [Приказ Минздрава России № 1542н от 24.12.2012 «Ob utverzhdenii standarta pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshchi pri rasseyannom skleroze v stadii remissii». (In Russ.)].
8. Бисага Г.Н., Одинак М.М., Бойко А.Н., Мельник Ю.Б., Попова Н.Ф. Возможности лечения обострений рассеянного склероза без применения кортикостероидов: роль метаболической и антиоксидантной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(2):44-48. [Bisaga GN, Odnak MM, Boyko AN, Mel'nik YuB, Popova NF. Treatment options for exacerbations of multiple sclerosis without the use of corticosteroids: the role of metabolic and antioxidant therapy. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011;111(2):44-48. (In Russ.)].
9. Афанасьев В.В. *Цитофлавин в интенсивной терапии*. СПб. 2005. [Afanas'ev VV. *Cytoflavin in intensive care*. SPb. 2005. (In Russ.)].
10. Афанасьев В.В., Лукьянова И.Ю. *Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике*. СПб.: Тактик-Студио; 2010. [Afanas'ev VV, Luk'yanova IYu. *Features of the use of cytoflavin in modern clinical practice*. SPb.: Taktit-Studio; 2010. (In Russ.)].
11. Бисага Г.Н. *Рассеянный склероз. Современные представления, диагностика и лечение*. СПб.: ООО «Аспет плюс»; 2001. [Bisaga GN. *Multiple sclerosis. Modern representations, diagnostics and treatment*. SPb.: ООО «Aspet plus»; 2001. (In Russ.)].
12. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162-173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)