

¹П.С. Маркевич, ²С.Ю. Даниленко, ¹А.В. Янкин**РОЛЬ ПРЕПАРАТА «ЦИТОФЛАВИН» В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**¹ФГУ «324 Военный Госпиталь Министерства Обороны Российской Федерации», Улан-Удэ
²ГОУ ВПО Бурятский государственный университет, Улан-Удэ

В данной статье раскрыты основные направления применения цитофлавина.

Ключевые слова: цитофлавин, лечение, исследования

THE PRIORITY DIRECTIONS OF USE OF CYTOFLAVIN¹P.S. Markevich, ²S.J. Danilenko, ¹A.V. Yankin¹324 Military Hospital, Ulan-Ude
²The Buryat State University, Ulan-Ude

In the article the basic directions and fields of use of cytoflavin are given.

Key words: cytoflavin, treatment, researches

В настоящее время широкое использование цитофлавина обусловлено большим количеством метаболических воздействий: стимулирует дыхание и энергообразование в клетках, улучшает процессы утилизации кислорода тканями, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, активирует внутриклеточный синтез белка, способствует утилизации глюкозы, жирных кислот и ресинтезу в нейронах ГАМК через шунт Роберта. Улучшает коронарный и мозговой кровоток, активирует метаболические процессы в ЦНС, устраняет нарушения чувствительности и интеллектуально-мнестические функции мозга. Способствует быстрому пробуждению после общей анестезии [7].

Показаниями к применению наиболее часто служат:

- хроническая ишемия головного мозга 1–2 стадии (церебральный атеросклероз, гипертензивная энцефалопатия, последствия инсульта);
- астенический синдром (недомогание и утомляемость);
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия 1–2 стадии и последствия нарушения мозгового кровообращения (хроническая ишемия мозга);
- токсическая и гипоксическая энцефалопатия при острых и хронических отравлениях, эндотоксикозах, угнетении сознания после наркоза.

Учитывая различные точки приложения препарата его использование возможно в разных направлениях медицины. Ниже указаны некоторые из них.

Опыт применения Цитофлавина при лечении больных в первые часы острой цереброваскулярной ишемии в практике скорой медицинской помощи Санкт-Петербурга [2, 6, 8, 24, 25]

К 21 дню наблюдения умерли 13 пациентов (26,5 %) в группе получавших ЦФ и 20 пациентов (40,0 %) в контрольной группе. При этом в первые трое суток заболевания летальность в этих группах

составила соответственно 3 и 8 случаев. Среди пролеченных ЦФ 11 (84,6 %) умерших были старше 60 лет. Аналогичная тенденция возрастной летальности наблюдалась и в контрольной группе — 19 (95,0 %) человек. Кроме того, подавляющее большинство среди умерших в обеих группах составляли женщины, соответственно 11 (30,6 %) и 14 (50,0 %) от общего числа заболевших этого пола. У мужчин эти показатели ниже — 2 (15,4 %) и 1 (8,3 %). Вероятно, это обусловлено парамедицинскими причинами: лучшими возможностями ухода за мужчинами и опекой со стороны родственников противоположного пола. Кроме самого инсульта, причинами смерти наблюдаемых больных были пневмония, острая и хроническая сердечно-сосудистая недостаточность. При этом среди страдавших сахарным диабетом в контрольной группе умерли все пациенты, в то время как среди получавших ЦФ — только 3 из 7 больных. Из 49 пациентов с ОНМК, в лечении которых был применен ЦФ, состояние только 9 (18,4 %) можно было расценить как критическое по степени угнетения жизненно важных функций и сознания (6 больных в коме и 3 — в сопоре). Какого-либо принципиального улучшения в их соматическом статусе после первого введения препарата отмечено не было, как, впрочем, не было и ухудшения состояния. Все больные данной группы были госпитализированы; 3 из 9, впоследствии прошедшие 10-дневный курс, выжили. В контрольной группе данным параметрам тяжести состояния соответствовали 11 (22 %) пациентов (в коме — 5, в сопоре — 6), выжил к 21 дню инсульта 1 мужчина. Влияние терапии ЦФ на изменение уровня угнетения сознания было отмечено уже при первом его введении только у пациентов со степенью депрессии от сопора до огушения — отмечался «пробуждающий» эффект. Находившиеся в сопоре лучше реагировали на внешние раздражители, изменение положения тела. При оглушении или сомноленции можно говорить о «прояснении» сознания (достоверное улучшение вербального контакта и двигательной активности).

Больные, продолжившие курсовую терапию, со слов ухаживающих родственников, более заинтересованно контактировали с родными и участвовали в реабилитационных мероприятиях. Пациенты контрольной группы объективно и субъективно воспринимались как более апатичные и астенизированные. Непосредственного влияния применения ЦФ на регресс очаговой неврологической симптоматики выявлено не было. Однако сопутствующие ОНМК по ишемическому типу вследствие внутричерепной гипертензии жалобы на головную боль, тошноту, несистемное головокружение существенно уменьшились или даже купировались уже после первого введения препарата. Как было указано в методике применения ЦФ в данном исследовании, нами с практической точки зрения учитывалось гипогликемическое действие препарата. Как правило, при сочетании ОЦВИ с сахарным диабетом наблюдается тенденция к гипергликемии в первые дни заболевания. Из 17 пациентов, у которых при экспресс-диагностике перед введением ЦФ был выявлен сахар крови выше 7,5 ммоль/л, в 14 (82,4 %) случаях снижение этого показателя в пределах 0,5–1,1 ммоль/л отмечалось уже после первого внутривенно-капельного введения, у одного из обследуемых сахар крови не изменился, а у двоих зафиксировано повышение уровня на 0,2 и 0,4 ммоль/л. Применение ЦФ у больных этой группы можно назвать успешным — выжили 14 из 17 (82,4 %) больных, а в контрольной — только 12 из 24 (50,0 %) пациентов с сахарным диабетом или выявленным впервые уровнем сахара в крови выше 7,5 ммоль/л. Данный аспект целевого применения ЦФ при сахарном диабете на догоспитальном этапе, очевидно, требует специального изучения и, несомненно, перспективен. Побочные реакции на введение ЦФ, заставившие отказаться от его дальнейшего применения, наблюдались у 3 (6,1 %) пациентов (кожные реакции, диспепсические расстройства, артериальная гипертензия). У 6 больных из контрольной группы данное лекарственное средство не могло быть использовано из-за имеющихся анамнестических данных (сведения об аллергических реакциях на прием витаминов группы В и рибоксин).

Получено еще одно подтверждение эффективности применения данного метаболического церебропротектора и антиоксиданта в дополнение к базовой терапии острых цереброваскулярных ишемий в первые 2–12 часов развития заболевания, начиная с догоспитального этапа.

Курсовое применение ЦФ (10 инъекций) в программе комплексной интенсивной терапии больных с ишемическими инсультами привело к снижению общего показателя летальности на 13 %.

Учитывая гипогликемическое действие препарата, перспективным является применение ЦФ у больных при сочетании острой церебральной патологии с сахарным диабетом, гипергликемией и другими соматогенными заболеваниями с метаболическими нарушениями.

ЦФ в основном хорошо переносится пациентами, побочные эффекты в виде кожных реакций,

артериальных гипертензий или диспепсических расстройств наблюдались только у 6 % больных.

Коррекция астеноневротического синдрома [11, 21, 26]

В ходе проведенного исследования было выявлено следующее.

Положительное влияние применения таблетированной формы препарата цитофлавин на клинические проявления и течение астеноневротического синдрома больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью. Отмечалось мягкое, стимулирующее-сбалансированное действие препарата на ЦНС, отсутствие дневной сонливости. К 30 суткам исследования у преобладающего числа пациентов снижались жалобы на быструю утомляемость, раздражительность, плохой сон, эмоциональную неустойчивость, несколько реже — на плохую память, внимание. Число пациентов в группе, принимавших цитофлавин, у которых фоново выявлено отсутствие астении, увеличилось с 43,5 до 56,9 %; а число пациентов с фоново выявленной астенией легкой степени с 29,0 до 35,9 % соответственно. В то же время, значительно уменьшилось число пациентов с выраженными и умеренными проявлениями астении (до 1,9 и 5,3 % соответственно). В группе больных, получавших плацебо-терапию, отмечена только статистически незначимая тенденция к улучшению. Таблетированная форма препарата цитофлавин не вызвала эффекта привыкания у пациентов. Проведенное нейропсихологическое тестирование показало положительное влияние курса цитофлавина на динамику когнитивных функций. Препарат влиял на объем непосредственного запоминания, улучшал внимание, память, мышление. При этом в основной группе пациентов быстрее наблюдалось улучшение концентрации внимания, повышение трудоспособности и социальной адаптации. При выполнении теста на внимание (тест Мюнстберга) на 30 сутки больным, принимавшим цитофлавин, требовалось меньше времени для выполнения задания, они делали меньше ошибок, что существенно сказывалось на результате. Показатели у пациентов, получавших плацебо были лучше исходных, но ниже чем в первой группе. Необходимо отметить, что у больных, принимавших цитофлавин, к 55 суткам исследования сохранялся положительный эффект, достигнутый к 30 суткам по всем показателям нейропсихологического тестирования. Тогда как у пациентов, получавших плацебо на фоне базовой терапии, результаты сохранялись на исходном уровне.

Анализ показателей опросника качества жизни SF-36 показал, что на 30 сутки после начала терапии, у больных, получавших цитофлавин, практически все значения шкалы были существенно выше, чем у пациентов группы плацебо. Исключение составил параметр «физическая боль». Почти по всем базовым значениям субсфер опросника SF-36 был превышен 60-балльный барьер, что свидетельствовало о достижении пациентами уровня удовлетворительного качества жизни.

Пациенты, принимавшие цитофлавин, отмечали повышение внутренней энергии и энтузиазма при выполнении своих обычных повседневных обязанностей, физическая боль оказывала меньшее влияние на поведение, активность и объем выполняемых работ. Это способствовало значительному повышению оценки субсфер «общее восприятие здоровья» и «жизнеспособность» (соответственно 57,4 и 61,0 баллов против 42,2 и 49,3, в группе больных, получавших плацебо + базовую терапию). Улучшение общего физического состояния оказывало положительный эффект и на осознание своего психического здоровья, повышение «социальной активности». Пациенты получали удовлетворение от возможности поддерживать контакты с окружающими, у них снижалась степень фиксации на негативных эмоциях, плохом самочувствии. Многие характеризовали это как «появление легкости», «окрыленности». Тенденция к улучшению в группе плацебо может быть объяснена эмоциональным «ожиданием эффекта» у пациентов. Принимая участие в исследовании, активно контактируя с лечащим врачом, больные перестают чувствовать себя «не нужными», «брошенными», что немаловажно для таких пациентов. Исследование качества сна по шкале Sleep Quality Scale показало, что к концу терапии в группе Цитофлавина на 26,8 % увеличилось количество пациентов с нормализацией сна, тогда как после курса плацебо подобные результаты возросли только на 9,9 %. Из других признаков, не вошедших в балльные оценки качества сна, необходимо отметить появление цветных снов у 4,37 % (14 человек), получавших цитофлавин.

ВЫВОДЫ

Курсовая терапия (100 таблеток в течение 25 дней) астено-невротического синдрома у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью метаболическим церебропротектором цитофлавином приводит к достоверному уменьшению выраженности как астенического, так и невротического синдромов.

Применение цитофлавина характеризуется быстрым наступлением клинического эффекта и отсутствием синдрома привыкания.

Установлено положительное влияние препарата на когнитивно-мнестические функции, показатели качества жизни и сна пациентов.

Эффективность Цитофлавина при спондилогенных радикуломиелоишемиях [16, 19, 20, 27]

После курса лечения цитофлавином достоверно улучшаются показатели нейропсихологического тестирования как у пациентов с нарушениями кровообращения в шейных сегментах спинного мозга и в вертебробазиллярном бассейне (ствол мозга и задние отделы полушарий головного мозга), так и при тораколумбосакральных радикуломиелоишемиях. Это говорит о положительном влиянии цитофлавина на головной мозг при любой локализации ишемии на уровне спинного мозга.

После лечения цитофлавином (основная группа) регистрировалась отчетливая положительная динамика неврологических симптомов. Значительное улучшение констатировано у 70 % пациентов с радикуломиелоишемией шейных и у 65 % — пояснично-крестцовых сегментов. Незначительное улучшение отмечено соответственно у 25 и 30 % больных. В группе плацебо после лечения положительная динамика неврологических симптомов была на 25 — 30 % меньшей по сравнению с основной группой.

Что касается нежелательных явлений при введении цитофлавина, то у 5 больных отмечалось кратковременное ощущение першения в горле, которое проходило самостоятельно через 15 — 30 мин после введения препарата.

Таким образом, введение в острой фазе радикуломиелоишемии цитофлавина в дозе 10 мл на протяжении 10 дней достоверно восстанавливает функции как нейронов, так и проводников спинного мозга, о чем свидетельствуют регресс неврологических симптомов и положительная динамика электронейромиографических показателей. Нередко отмечаемые при спондилогенных радикуломиелоишемиях, особенно шейной локализации, нарушения когнитивных функций головного мозга под влиянием цитофлавина достоверно уменьшаются. Факт улучшения когнитивных функций головного мозга под влиянием цитофлавина позволяет рекомендовать его для лечения не только ишемических поражений спинного мозга, спинномозговых корешков, но и хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Влияние Цитофлавина на раннее постнаркотное восстановление онкологических больных [10, 14, 23]

Применение цитофлавина в конце операции благоприятно влияет на период раннего восстановления. Это проявляется сокращением времени восстановления сознания, дыхания преимущественно в группе с использованием атаралгезии, выявлены удовлетворительные показатели сатурации кислорода, снижение концентрации МДА и повышение АОА. Применение цитофлавина достоверно уменьшает длительность периода восстановления сознания, адекватного дыхания, снижает частоту возникновения СОМД и не способствует появлению гипогликемии. Включение цитофлавина в комплекс анестезиологического пособия обеспечивает метаболическую коррекцию за счет повышения антиокислительной активности плазмы и снижения концентрации продуктов неполного окисления (МДА).

Применение Цитофлавина в терапии абстинентного синдрома у больных алкоголизмом [1, 5, 9, 18]

Анализируя результаты проведенного исследования, можно говорить, что клиническая эффективность терапии абстинентного синдрома с применением Цитофлавина сопоставима со стандартной медикаментозной терапией при купировании основных проявлений алкогольного абсти-

нентного синдрома (вегетативных, аффективных, диссомнических, церебральных и др. расстройств).

У больных алкоголизмом в состоянии абстинентного синдрома выявлено наличие биохимических изменений, связанных с оксидативным стрессом. У больных наблюдалась активация свободнорадикального окисления, что проявлялось в повышении содержания продуктов перекисного окисления липидов, активности каталазы в сыворотке крови и эритроцитах и снижении антиоксидантных свойств плазмы крови. Активация свободнорадикального окисления в сочетании с экзогенной интоксикацией продуктами алкоголя дает возможность развития псевдообмена белков с наработкой среднемолекулярных пептидов и развитием эндогенной интоксикации.

В процессе как терапии с использованием Цитофлавина, так и стандартной медикаментозной терапии наблюдается нормализация показателей, характеризующих оксидативный стресс: снижение продуктов ПОЛ в эритроцитах и в сыворотке, каталазной активности и уровня эндотоксикоза. Антиоксидантные свойства сыворотки крови в большей степени улучшаются в основной группе больных, получающих Цитофлавин.

Дестабилизирующее действие свободных радикалов, образующихся в ходе окисления этанола, и последующее перекисное окисление мембранных липидов и белков приводит к повышению чувствительности клеточных популяций к различным воздействиям и повышенной гибели клеток. На модели спонтанного гемолиза эритроцитов показано, что Цитофлавин обладает мембраностабилизирующим эффектом, проявляющимся как *in vivo* в динамике фармакотерапии больных, так и *in vitro* при непосредственной инкубации клеток с препаратом.

Терапия Цитофлавином также приводит к положительной динамике экспрессии рецептора CD95 на лимфоцитах больных алкоголизмом, отмечается тенденция к нормализации содержания нейтрофилов и лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза. В экспериментальных пробах с иммунокомпетентными клетками показано, что на лимфоциты Цитофлавин оказывает неоднозначное воздействие: с одной стороны, снижается экспрессия FAS-рецептора, что свидетельствует о снижении готовности клеток к апоптозу, но с другой стороны, повышается количество лимфоцитов с фрагментированными ядрами. Апоптоз нейтрофилов при инкубации с Цитофлавином *in vitro* снижается.

Существенным компонентом комплексного клинического действия Цитофлавина является его стресспротективное воздействие, направленное на снижение концентрации кортизола в сыворотке крови.

Выводы. 1. Результаты клинического и биологического исследования терапевтических возможностей Цитофлавина при купировании алкогольного абстинентного синдрома позволяют сделать заключение о препарате Цитофлавин как эффективном средстве терапии абстинентных

расстройств у больных алкоголизмом в наркологической практике.

2. Использование Цитофлавина в терапии алкогольного абстинентного синдрома легкой и средней степени тяжести позволяет существенно повысить дифференцированность и эффективность лечения.

3. Воздействуя на различные уровни патологического процесса, терапия Цитофлавином значительно облегчает течение и ускоряет купирование абстинентного состояния. Клинические эффекты развиваются на фоне многоуровневой нормализации биохимических, метаболических, гормональных процессов в организме.

Применение цитофлавина при токсической и постгипоксической энцефалопатии [3, 4, 7, 12, 13, 15, 17]

В ходе проведенного исследования выявлено:

1. Применение цитофлавина у больных приводит к более быстрому и полному восстановлению функции головного мозга, а именно к сокращению длительности коматозного состояния, а также к снижению частоты развития отека головного мозга, снижению глубины поражения головного мозга, к более раннему и полному восстановлению функций головного мозга и к снижению летальности по сравнению с группой с традиционной интенсивной терапией.

2. Использование цитофлавина у больных с тяжелыми интоксикациями приводит к снижению глубины тканевой гипоксии вследствие нормализации процессов утилизации кислорода тканями, пережившими гипоксию, восстановлению систем антиоксидантной и антиперекисной защиты, а также снижению активности процессов перекисного окисления, уровня эндотоксемии как в плазменном, так и в эритроцитарном секторе и более быстрому восстановлению функциональной активности органов детоксикации: печени, почек, легких.

3. Позитивные эффекты цитофлавина у больных с тяжелыми формами интоксикации возможны только в условиях адекватной доставки кислорода к тканям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина И.П. Основные достижения в области наркологии, токсикомании, алкоголизма / И.П. Анохина, Н.Н. Иванец, В.Я. Дробышева // Вестник РАМН. — 1998. — № 7. — С. 29 — 37.
2. Антиоксидантное и нейротрофическое действие Цитофлавина при хронических цереброваскулярных заболеваниях / З.А. Суслина, М.М. Танащян, И.Н. Смирнова и др. // Вестник СПб. гос. мед. академ. — 2002. — № 3. — С. 110 — 114.
3. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии: Пособие для врачей / В.В. Афанасьев. — СПб.: Б. И., 2005. — 36 с.
4. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг / А.А. Болдырев // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — № 7 (4). — С. 21 — 28.

5. Бохан Н.А. Реабилитация в наркологии: региональные проблемы и новые технологии / Н.А. Бохан. — Томск, 2002. — С. 8–15.
6. Бульон В.В. Коррекция последствий постишемического реперфузионного повреждения головного мозга Цитофлавином / В.В. Бульон, Л.С. Хныченко, Н.С. Сапронов // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. — 2000. — № 129 (2). — С. 149–151.
7. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биомембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. — М.: Медицина, 1975. — 176 с.
8. Гусев Е.И. Ишемия головного мозга / Е.И. Гусев, В.И. Скворцова. — М.: Медицина, 2001. — 327 с.
9. Дунаев В.В. Механизм действия рибоксина / В.В. Дунаев, В.С. Тишкин, Е.И. Евдокимов // Фармакология. Токсикология. — 1989. — Т. 52, № 6. — С. 56–58.
10. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии / А.П. Зильбер. — М.: Медицина, 1984. — 480 с.
11. Клиническая психонейроиммунология / В.Я. Семке, Т.П. Ветлугина, Т.И. Невидимова, С.А. Иванова и др. — Томск: Раско, 2003. — 300 с.
12. Лужников Е.А. Острые отравления / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова. — М.: Медицина, 1989. — 432 с.
13. Лужников Е.А. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов / Е.А. Лужников. — М.: Медицина, 2001. — С. 303.
14. Мчедлишвили Г.И. Отек головного мозга / Г.И. Мчедлишвили. — Тбилиси: Мецниереба, 1986. — 156 с.
15. Новиков Г.Д. Затянувшиеся комы при острых отравлениях / Г.Д. Новиков, А.В. Суворов, И.А. Макаров // Клинические аспекты постигипоксических энцефалопатий. Реабилитация коматозных и посткоматозных состояний: Мат. науч.-практ. конференции. — М., 1992. — С. 95–96.
16. Петрова Е.С. Морфологическая оценка способности роста аксонов центральной нервной системы в периферическом нерве / Е.С. Петрова, Е.И. Чумасов, В.А. Отеллин. — 1998. — № 2. — С. 233–236.
17. Применение Цитофлавина при токсической и постигипоксической энцефалопатии: Пособие для врачей / Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов, С.И. Глушков и др. — СПб., 2004. — 44 с.
18. Прокопьева В.Д. Молекулярные механизмы влияния этанола и его метаболитов на клеточные мембраны in vitro и in vivo: Автореф. дис. ... докт. биол. наук / В.Д. Прокопьева. — Томск, 2003. — 46 с.
19. Скоромец А.А. Остеохондроз дисков: новые взгляды на патогенез неврологических синдромов / А.А. Скоромец, Т.А. Скоромец, А.П. Шумилина // Неврологический журнал. — 1997. — № 6. — С. 53–55.
20. Спинальная ангионеврология: Руководство для врачей / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец, Т.П. Тиссен. — М.: Медпресс, 2003.
21. Текст <http://www.diamedcom.ru/>
22. Текст <http://www.webapteka.ru/drugbase/name17400.html>
23. Фатуллаева К.Ф. / К.Ф. Фатуллаева, А.У. Нуров, А.И. Салтанов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2004. — № 5.
24. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина при инфарктах мозга / А.И. Федин, С.А. Румянцева, М.А. Пирадов и др. // Вестник СПб. гос. мед. академ. — 2005. — № 1. — С. 13–19.
25. Юденкова О.А. Нейрореанимационная бригада 15 ПСП ГУЗ ГССМП, г. Санкт-Петербург / О.А. Юденкова, В.А. Жуков.
26. Olson K.R. Poisoning a Drag Overdose / K.R. Olson // Bu the faculty, staffs and associates of the California Poison Control System. — 1999. — P. 52–53.
27. Payne J.N. Munseng Chong Repair of spinal cord disease / J.N. Payne, P.D. Wall // Current Opinion in neurology and neurosurgery. — 1992. — Vol. 5, N 4. — P. 558–562.

Сведения об авторах

Маркевич Павел Сергеевич – начальник хирургического отделения филиала 324 ВГ, старший лейтенант медицинской службы, г. Улан-Удэ, ул. Боевая, 5, тел. +7-924-653-99-45

Янкин Алексей Владимирович – начальник медицинской части филиала 324 ВГ, капитан медицинской службы, г. Улан-Удэ, ул. Боевая, 5, тел. +7-914-635-60-38

Даниленко Сергей Викторович – ординатор отделения рентген-хирургии Республиканской Клинической Больницы, г. Улан-Удэ, ул. Жердева, 40-55, тел. +7-350-388-54-10.