

Метааналитическая оценка клинической эффективности комплексного метаболического нейропротектора у больных с хронической ишемией головного мозга

*М. В. ЖУРАВЛЕВА^{1,2}, Г. И. ГОРОДЕЦКАЯ^{1,2}, Т. С. РЕЗНИКОВА^{2,3},
Н. С. ВАСЮКОВА⁴, В. В. АРХИПОВ¹, С. Ю. СЕРЕБРОВА^{1,2}

¹ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» (НЦЭСМП) Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБНУ «Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской академии наук», Москва, Российская Федерация

Meta-Analytical Evaluation of The Clinical Efficacy of A Complex Metabolic Neuroprotector In Patients With Chronic Cerebral Ischemia

*MARINA V. ZHURAVLEVA^{1,2}, GALINA I. GORODETSKAY^{1,2}, TATIANA S. REZNIKOVA^{2,3},
NATALIA S. VASYUKOVA⁴, VLADIMIR V. ARKHIPOV¹, SVETLANA YU. SEREBROVA^{1,2}

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

⁴ All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Scriabin and Y. R. Kovalenko (Federal Scientific Center), Moscow, Russian Federation

Резюме

Цель исследования: на основе систематического обзора данных, опубликованных клинических исследований оценить клиническую эффективность, безопасность и влияние на качество жизни комплексного метаболического нейропротектора (КМН) Цитофлавин в виде таблеток и в курсе ступенчатой фармакотерапии больных хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) различной этиологии, с последующим метаанализом. **Материал и методы.** Осуществлялся отбор рандомизированных контролируемых исследований за последние 15 лет в которых КМН Цитофлавин применялся в лекарственной форме таблетки или ступенчатым курсом терапии у не менее чем 25 пациентов с диагнозом хроническая ишемия головного мозга продолжительностью общего курса терапии не менее 25 дней. Проведена оценка клинической эффективности КМН и анализ формализованных показателей клинической эффективности (относительный риск, отношение шансов, частота исходов, величины абсолютной и относительной пользы и др.) **Результаты и заключение.** Было проанализировано 403 публикации за 2000–2017 гг., описывающих применение КМН Цитофлавин. Для систематического обзора отобрано 16 исследований, в метаанализ включено 6 рандомизированных клинических исследований и одно нерандомизированное исследование применения КМН у пациентов с ХИГМ. Данные систематического обзора и метаанализа показали достаточную эффективность применения комплексного метаболического нейропротектора у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Однако метаанализ выявил существенную гетерогенность между исследованиями. Препарат оказывает благотворное влияние на качество жизни пациентов, повышает вероятность наступления позитивного исхода в отношении купирования астенического и вестибулярно-атактического синдромов, применительно к жалобам на повышенную утомляемость, головную боль, головокружение, шум в голове, нарушение координации, способствует улучшению когнитивных функций, проявляет достаточно высокую переносимость и безопасность.

Ключевые слова: метаболический нейропротектор; инозин; никотинамид; рибофлавин; янтарная кислота; цитофлавин; хроническая ишемия головного мозга; систематический обзор

Для цитирования: Журавлева М.В., Городецкая Г.И., Резникова Т.С., Васюкова Н.С., Архипов В.В., Сереброва С.Ю. Метааналитическая оценка клинической эффективности комплексного метаболического нейропротектора у больных с хронической ишемией головного мозга. *Антибиотики и химиотерапия.* 2021; 66: 9–10: 39–53. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-9-10-39-53.

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: Петровский бульвар, 8, стр. 2, НЦЭСМП, г. Москва, Российская Федерация, 127051.
E-mail: mvzhuravleva@mail.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 8 bld 2 Petrovsky boulevard, Moscow, 127051 Russian Federation. E-mail: mvzhuravleva@mail.ru

Abstract

The aim of the study is to evaluate the clinical efficacy, safety, and impact of the complex metabolic neuroprotector on the patients' quality of life (CMN) Cytoflavin in tablets, as well as in the course of stepwise pharmacotherapy of patients with chronic cerebral ischemia (CCI) of various etiologies, followed by meta-analysis, on the basis of a systematic review of published clinical studies.

Material and methods. A selection of randomized controlled trials was carried out over the past 15 years, in which CMN Cytoflavin was used in the tablet dosage form or in a stepwise course of therapy in at least 25 patients diagnosed with chronic cerebral ischemia with a total course of therapy of at least 25 days. The assessment of CMP clinical efficacy and the analysis of formalized indicators of clinical efficacy (relative risk, odds ratio, frequency of outcomes, values of absolute and relative benefits, etc.) was carried out.

Results and conclusion. 403 publications for 2000–2017 describing the use of CMN Cytoflavin were analyzed. 16 studies were selected for the systematic review, the meta-analysis included 6 randomized clinical trials and one non-randomized study of the use of CMN in patients with CCI. The data of the systematic review and meta-analysis showed a sufficient efficacy of complex metabolic neuroprotector use in patients with chronic cerebral ischemia. However, the meta-analysis revealed significant heterogeneity between the studies. The drug has a beneficial effect on the quality of life of patients, increases the likelihood of a positive outcome in relation to the relief of asthenic and vestibular-atactic syndromes, in relation to complaints of increased fatigue, headache, dizziness, noise in the head, impaired coordination. It improves cognitive functions, exhibits sufficiently high tolerance and safety.

Keywords: metabolic neuroprotector; inosine; nicotinamide; riboflavin; succinic acid; cytoflavin; chronic cerebral ischemia; systematic review

For citation: Zhuravleva M. V., Gorodetskaya G. I., Reznikova T. S., Vasyukova N. S., Arkhipov V. V., Serebrova S. Yu. Meta-analytical evaluation of the clinical efficacy of a complex metabolic neuroprotector in patients with chronic cerebral ischemia. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2021; 66: 9–10: 39–53. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-9-10-39-53.

Введение

Цереброваскулярные заболевания являются важнейшей медико-социальной проблемой во всём мире. Число пациентов с явлениями дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) в нашей стране неуклонно растёт, составляя не менее 700 на 100000 населения [1, 2]. Сосудистые заболевания головного мозга являются к одной из ведущих причин смертности и потери трудоспособности. Стоимость расходов на длительное лечение и социальную реабилитацию одного пациента с прогрессирующей хронической ишемией головного мозга (ХИГМ) составляет 50–60 тыс. долларов в год, что сопоставимо с расходами на реабилитацию больного с инсультом [3]. Терапевтические стратегии, позволяющие снизить энергозатраты и уменьшить выраженность постгипоксических церебральных функционально-морфологических расстройств, являются одним из наиболее разрабатываемых методов первичной и вторичной нейропротекции. Учитывая высокую социальную значимость хронических форм нарушения мозгового кровообращения, представляется крайне важным изучение данного вопроса и поиск новых метаболических препаратов, способных облегчить состояние пациентов [1].

В плане изложенных выше проблем представляет интерес комплексный метаболический нейропротектор (КМН) Цитофлавин (ООО НТФФ «ПОЛИСАН», Россия). Фармакологические эффекты препарата Цитофлавин обусловлены комплексным воздействием входящих в состав препарата компонентов (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота). Все ком-

поненты Цитофлавина являются естественными метаболитами организма [4, 5].

Цель работы — на основе систематического обзора данных опубликованных клинических исследований, оценить клиническую эффективность, безопасность и влияние на качество жизни КМН Цитофлавин в виде таблеток и в курсе ступенчатой фармакотерапии больных ХИГМ различной этиологии в сравнении с плацебо, базисной терапией, препаратами, применяемыми для лечения данной патологии, с последующим метаанализом.

Материал и методы

Систематический поиск осуществлялся более чем в двух электронных библиографических базах данных, включая PubMed, MEDLINE, Library.ru, Medi.ru. Осуществлялся отбор рандомизированных контролируемых исследований за последние 15 лет в которых КМН Цитофлавин применялся в лекарственной форме таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой (таблетки) или ступенчатым курсом терапии (раствор для внутривенного применения (раствор) 10 дней с переходом на таблетки) у не менее чем 25 пациентов с диагнозом хроническая ишемия головного мозга различной этиологии (ХИГМ, ДЭ) продолжительностью общего курса терапии не менее 25 дней. При проведении исследования принято допущение о сопоставимости 25–35-дневного курса терапии КМН Цитофлавин в таблетированной форме с 35-дневным курсом ступенчатой терапии по 10 мл внутривенно с переходом на таблетированную форму курсом в 25 дней. Курс терапии мог быть продлён до 70 дней, что могло послужить одним из рисков гетерогенности полученных данных, однако было принято допущение о сопоставимости длительности курсов терапии. Группы сравнения обозначали как контрольную/сравнения, в которой пациенты получали только базисную терапию (БТ), и основную/исследуемую — в которой пациенты наряду с БТ получали КМН Цитофлавин (БТ+КМН). В качестве препаратов сравнения и

Таблица 1. Расчёт унифицированных показателей эффективности* [9]
Table 1. Calculation of unified performance indicators * [9]

Показатель	Формула вычисления и единицы измерения	Примечание
ПАП	$ПАП = ЧИЛ - ЧИК, (\%)$	
ПОП	$ПОП = (ЧИЛ - ЧИК) 100 / ЧИК, (\%)$	
ОШ позитивных исходов в группах наблюдения	$ОШ = (А/Б) / (В/Г)$ (усл. ед.)	А — число пациентов с позитивным исходом в группе БТ+Ц, Б — число пациентов с негативным исходом в этой же группе, В — число позитивных исходов в группе БТ, Г — число негативных исходов в этой же группе;
ЧБНЛ	$ЧБНЛ = 1 * 100 / ПАП$ (усл. е д.)	

Примечание. * — указанный формат представления данных соответствует формату, выбранному в аналогичном исследовании [9].

Note. * — The specified data presentation format corresponds to the format chosen in a similar study [9].

базисной терапии в исследованиях использовались препараты разных фармакотерапевтических групп, что могло стать одним из рисков гетерогенности полученных данных об исходах применения медицинских технологий.

Собранные данные включались в систематический обзор и метаанализ с использованием стандартных методологических процедур. Методологическое качество отобранных исследований оценивалось в соответствии с «Методическими рекомендациями по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата», с применением «Вопросника для оценки риска систематических ошибок в РКИ» [6, 7]. В метаанализ включались исследования, содержащие частотные бинарные характеристики положительных и отрицательных исходов вмешательства в исследуемой группе, группах сравнения/контроля. Из исследования исключались исследования не соответствующие критериям включения [8].

Метаанализ и оформление результатов были проведены с использованием пакета статистических программ Rv3.4.3, пакет metaforv.2.0-0 (Viechtbauer W, 2017). Использовался метод ограниченной максимальной вероятности (REML), модель случайных эффектов, метод пошагового дискриминантного анализа.

Для оценки сравнительной эффективности КМН были рассчитаны относительный риск (RR, ОР) и отношение шансов (OR, ОШ) в исходных и логарифмически преобразованных единицах, а также 95% доверительные интервалы для RR и OR. Формализованная совокупность показателей для поэтапного метаанализа была создана в общепринятом формате в виде частот исходов (ЧИЛ) в группе базисной терапии и Цитофлавина и частот исходов в группе сравнения и/или контроля (ЧИК) только базисной терапии. Из этих показателей рассчитывали унифицированные показатели эффективности (табл. 1) — величины абсолютной (ПАП) и относительной (ПОП) пользы от дополнительного введения КМН и по сравнению с базисной терапией (БТ) или препаратом сравнения, ОШ позитивного исхода и число больных, которым необходимо дополнительное лечение (ЧБНЛ), чтобы достичь благоприятного исхода или предотвратить неблагоприятный исход у больного [9]. Использование данных показателей является одним из возможных подходов к представлению данных в рамках метааналитических исследований [10].

Гетерогенность данных оценивалась на основании значения I^2 , рассчитываемого по формуле $I^2 = 100\% \times (Q - d_f) / Q$, где Q — критерий Кохрена (W. G. Cochran), а d_f — число степеней свободы [8].

В анализируемых исследованиях есть вероятность риска публикационного смещения — систематической ошибки метаанализа, связанной с тенденцией к публикации только положительных результатов и/или статистически значимых результатов, в то время как статистически незначимые результаты, неоднозначные данные или результаты исследо-

ваний, противоречащие ожидаемым, не всегда публикуются или подаются исследователями для публикации [11]. Для исключения потенциального риска смещения, вся анализируемая информация приводилась посредством по возможности дословного цитирования оригинальных статей.

Результаты и обсуждение

Было проанализировано 403 публикации за 2000–2017 гг. по оценке клинической эффективности КМН Цитофлавин у пациентов с диагнозом ХИГМ. Анализ проводился поэтапно. После скрининга было выявлено 42 источника (на 15.09.2018), объединённых в результате анализа дублирования данных и исключения неопубликованных отчётов и данных клинических исследований в 16 исследованиях, включающих 2539 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет. Основную группу, получавшую КМН Цитофлавин таблетки и ступенчатым курсом, составил 1491 пациент, группу сравнения — 1048 пациентов. В систематический обзор включено 15 рандомизированных клинических исследований (РКИ) и одно нерандомизированное исследование. Из них 7 исследований терапии КМН Цитофлавин таблетки (1119 пациентов) и 9 исследований применения КМН Цитофлавин ступенчатым курсом (1420 пациентов). Перечень включенных в систематический обзор исследований представлен в табл. 2.

В исследованиях использованы стандартные диагностические тесты, используемые при диагностике ХИГМ, которые в дальнейшем подвергались анализу. Статистическая обработка и включение в метаанализ проводилось только для исследований, содержащих частотные (бинарные) характеристики положительных и отрицательных исходов вмешательства в исследуемой группе, группах сравнения/контроля [10]. Обоснованием для выполнения метаанализа являлось обнаружение по итогам выполненного систематического поиска как минимум одного релевантного РКИ, не включённого в опубликованные метаанализы, а также отсутствие опубликованных метаанализов при условии, что отобрано более одного релевантного РКИ [11].

Таблица 2. Общая характеристика включенных в систематический обзор исследований
Table 2. General characteristics of the studies included in the systematic review

Ссылка на Авторы, год публикации	Название верифицированной нозологии	Препарат (курс применения препарата, сутки = продолжительность исследования, сутки)	Число пациентов n (ОГ+КГ)
[1]* Шуккин И. А., 2014	ХИГМ на фоне астенического синдрома.	КМН Цитофлавин таблетки (25+25+7перерыв=57)	75
[3, 12–22]* Федин А. И., 2006; Федин А. И., 2009; Федин А. И., 2009; Суслина, 2005; Скоромец А. А., 2006; Суслина З. А., 2007; Суслина, 2007; Суслина З. А., 2010; Суслина З. А., 2011; Суслина З. А., 2012; Сирина Е. В., 2013	Хроническая ишемия головного мозга и конституциональная венозная недостаточность	КМН Цитофлавин таблетки (25=55–60) Плацебо+БГ (25=55–60)	600 (320+280)
[23, 24]* Белова Л. А., 2012; Белова Л. А., 2013	Хроническая ишемия головного мозга и конституциональная венозная недостаточность	КМН Цитофлавин таблетки + БГ (25=25) Ацетилсалициловая кислота (25=25)	60 (30+30)
[25–27]* Колотик-Каменова, Белова, 2013; Белова, 2014; Белова, 2014	Гипертоническая энцефалопатия с конституциональной венозной недостаточностью	КМН Цитофлавин таблетки (25=25) БГ (25=25)	140 (74+66)
[28–31] Белова, 2016; Белова, 2017;	ХИГМ на фоне гипертонической болезни	КМН Цитофлавин раствор + таблетки + БГ (10+60=70) Базисная антигипертензивная терапия (70)	140 (74+66)
[31] Маджидова Е. Н., 2012	Дисциркуляторная энцефалопатия I и II стадии	КМН Цитофлавин раствор + таблетки (10+25=35)	60 (30+30)
[32] Маджидова Е. Н., 2011	ХИМ (Дисциркуляторная энцефалопатия) I и II стадии	Пирацетам раствор + таблетки (10+25=35) КМН Цитофлавин раствор + таблетки (10+25=35) Пирацетам раствор + таблетки (10+25=35)	40 (24+16)
[33] Маджидова Е. Н., 2013	Дисциркуляторная энцефалопатия I–III	КМН Цитофлавин таблетки + БГ (60=60)	44 (34+10)
[34] Гацких И. В., Петрова М. М., 2016	Сахарный диабет 2 типа.	КМН Цитофлавин раствор + таблетки + Базисная сахароснижающая терапия (10+25=35) Тиоктовая кислота (40)	61 (32+29)
[35] Гацких И. В., 2015	Сахарный диабет 2 типа.	КМН Цитофлавин раствор + таблетки + БГ (10+25=35) Метформин (35)	60 (30+30)
[36] Гацких И. В., Веселова О. Ф., 2015	Сахарный диабет 2 типа.	КМН Цитофлавин раствор + таблетки + БГ (10+25=35) Метформин (35)	60 (30+30)
[37]* Еркебаева С. К., 2012	Дисциркуляторная энцефалопатия с депрессивным синдромом	Цитофлавин раствор + таблетки + БГ (10+25=35) Плацебо + БГ (35)	59 (29+30)
[38] Еркебаева С. К., 2013	ХИГМ с транзиторными ишемическими атаками	КМН Цитофлавин раствор + таблетки (10+25=35) Базисная терапия (35)	230 (120+110)
[39] Пудкова А. Н., Полуннина А. Г., 2013	Депрессивное расстройство органической природы (F06.36) лёгкой и средней тяжести	КМН Цитофлавин таблетки + БГ (21–28=28)	100 (48+52)
[40] Полуннина А. Г., 2014	Органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство (F06.6 по МКБ-10)	Стандартная терапия антидепрессантами (21–28=28) КМН Цитофлавин таблетки + БГ (21–28=28) Базисная терапия (21–28=28)	100 (50+50)
[41]* Ивлева И. Ю., 2017	Хроническая ишемия головного мозга	КМН Цитофлавин раствор + таблетки + БГ (10+25=35) Базисная терапия (35)	710 (490+220)

Примечание. * — Выделены исследования, включенные в метаанализ.

Note. * — Highlighted studies were included in the meta-analysis.

Таблица 3. Оценка влияния терапии с применением КМН на уменьшение интенсивности жалоб пациентов методом пошагового дискриминантного анализа [26]**Table 3. Evaluation of the effect of CMN therapy on reducing the intensity of patient complaints by the method of stepwise discriminant analysis [26]**

Показатель	Wilks Lambda*	Partial Lambda**	p^{***}
Интенсивность цефалгического синдрома по ВАШ	0,12	0,91	0,001
Объективная вегетативная шкала	0,12	0,92	0,008
Шкала качества сна	0,12	0,94	0,008
Субъективная вегетативная шкала	0,12	0,95	0,03
Головокружение	0,12	0,92	0,002
Головная боль	0,12	0,94	0,01
Шкала астении	0,12	0,95	0,02
Симптом «песка в глазах»	0,12	0,95	0,01
Психический компонент здоровья	0,11	0,96	0,05
Отёчность лица в утренние часы	0,11	0,96	0,05

Примечание. * — Лямбда Уилкса — отношение меры внутригрупповой изменчивости к мере общей изменчивости, критерий, показывающий, значимо ли различаются между собой средние значения дискриминантной функции в исследуемых группах; ** — частная лямбда — характеризует единичный вклад переменной в разделение группы; *** — уровень значимости, характеризующей вероятность того, что различия между группами являются случайными.

Note. * — Wilks' lambda — the ratio of intragroup variability to total variability, a criterion showing whether the mean values of the discriminant function in the studied groups differ significantly; ** — partial lambda — characterizes the single contribution of the variable to the division of the group; *** — the level of significance characterizing the likelihood that the differences between the groups are random.

Метаанализ выполнялся с использованием информации о числе пациентов с альтернативными значениями оцениваемого исхода в каждой из групп сравнения (n_1 , n_2 и т. д.) и общем числе пациентов в каждой группе сравнения (N_1 и N_2 , и т. д.). В качестве обобщённой меры исхода использовались ОР или ОШ — в зависимости от оцениваемого исхода.

Учитывая вышесказанное, метаанализ проводился по результатам 6 рандомизированных клинических исследований (РКИ) и одного нерандомизированного исследования эффектов применения Цитофлавина (таблетки и ступенчатый курс) в составе комплексной химиотерапии ХИГМ различной этиологии. Всего в метаанализ включено 1874 пациента. Исследования ранее не были включены в опубликованные метаанализы по применению КМН Цитофлавин в лекарственной форме таблетки и ступенчатым курсом при ХИГМ (см. табл. 2).

Анализ отобранных для систематического обзора исследований выявил эффективность КМН Цитофлавин таблетки и ступенчатым курсом по сравнению с базисной терапией у пациентов с ХИГМ. Положительная динамика неврологического статуса чаще всего касалась цефалгического, астенического, вестибуло-мозжечкового и кохлео-вестибулярного синдромов, а также расстройств в эмоционально-волевой сфере, результаты нейropsихологического тестирования зафиксировали положительное влияние Цитофлавина на когнитивно-мнестические функции больных с ХИГМ [12–27, 38, 41].

На эффективность терапии Цитофлавином указали пациенты в 83,5% наблюдений и в 86,9%

наблюдений — исследователи. Субъективно пациенты оценивали эффект применения КМН Цитофлавин как отличный в 29,4%, как хороший — 54,1%, отсутствие эффекта наблюдалось у 3,5% и отрицательный — у 0,9%, в группе сравнения отличный и хороший эффект наблюдался у 8,1 и 22,2%, отсутствие и отрицательный эффект — у 13,6 и 2,6% пациентов, соответственно. Врачи оценили эффект КМН как значимый и умеренный у 68 и 18,0% пациентов, тогда как в группе сравнения эффект — у 9,1 и 23,8%, соответственно. Все результаты статистически достоверны ($p < 0,05$) [12–14, 22].

Субъективно оценивая действие препарата, пациенты указывали на уменьшение выраженности и частоты головных болей, головокружений, ощущения тяжести в голове, снижение утомляемости, эмоциональной лабильности, жалоб на снижение работоспособности. Несколько меньше препарат влиял на нарушение слуха, речи, неустойчивость при ходьбе, потерю сознания [12–14].

Для оценки эффективности применения Цитофлавина в отношении жалоб больных ГЭ проведён пошаговый дискриминантный анализ (табл. 3).

Анализ выявил эффективность препарата в отношении частоты развития головной боли и её интенсивности, головокружения, вегетативных и астенических расстройств, качества сна и качества жизни, клинических проявлений венозной дисциркуляции. Таким образом показано наиболее значительное влияние препарата на выраженность цефалгического синдрома, вегетативных расстройств и нарушений качества сна [26]. Наиболее заметный лечебный эффект Цитофлавина по сравнению с плацебо наблю-

Таблица 4. Клиническая эффективность КМН при ХИГМ
Table 4. Clinical efficacy of CMN in CCI

Клиническая эффективность Цитофлавина	%	Абс. число n/N
Шукин И. А., 2014 [1], таблетки	76	57/75
Суслина З. А. Румянцева С. А. 2010 [10], таблетки	79	158/200
Еркебаева С. К., 2012 [37], ступенчатая терапия	96	115/120
Ивлева И. Ю., 2017 [41], ступенчатая терапия	100	490/490
Федин А. И., 2007 [12], таблетки	83,5	267/320

Примечание. * — n/N — количество пациентов, у которых отмечался изучаемый исход/общее количество пациентов, у которых оценивался изучаемый исход.

Note. * — n/N — the number of patients whose studied therapy outcome was noted/the total number of patients whose studied therapy outcome was assessed.

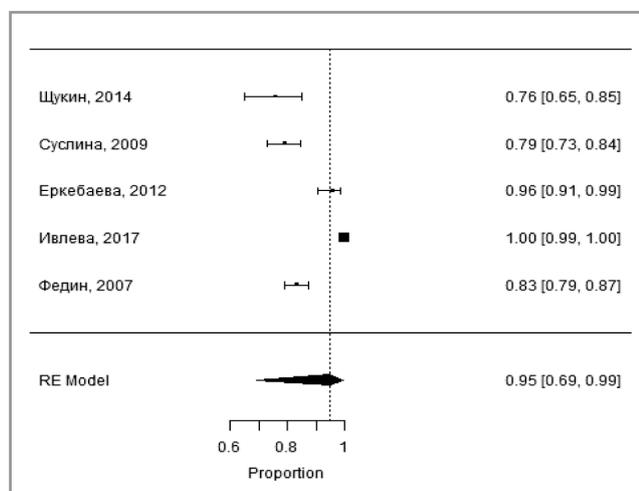


Рис. 1. Частота достижения ответа на терапию КМН при ХИГМ (объединённый эффект).

Fig. 1. The frequency of achieving a response to CMN therapy in CCI (combined effect).

дался в отношении таких проявлений цереброваскулярной недостаточности, как концентрация внимания, качество кратковременной и долговременной памяти. Также отмечено, что если до начала лечения улучшение состояния за последние 12 мес. отмечали только 1% пациентов, то после применения двух 25-дневных курсов терапии КМН Цитофлавин таблетки, улучшение состояния отмечали 76% [1].

Субъективный клинический эффект терапии у большинства пациентов начинал проявляться к 10–14 дню лечения и стабилизировался, в среднем, к 18–21 суткам [3, 12–14]. Достигнутый положительный эффект сохранялся в течение 30 сут наблюдения после окончания терапии [3, 12–14].

По данным пяти независимых исследований был проведён метаанализ с целью оценки субъективной клинической эффективности Цитофлавина. При проведении метаанализа использовался модуль `rma.glm` (метаанализ с помощью обобщённых линейных (смешанных эффектов) моделей). Объединённый эффект составил 95% [69%; 99%] [10]. Клиническая эффективность (частота достижения ответа на терапию) Цитоф-

лавина в среднем составила 96% (95% доверительный интервал для среднего составил 67–100%) (табл. 4, рис. 1).

Таким образом, можно говорить о высокой клинической эффективности препарата Цитофлавин при лечении ХИГМ, при этом метаанализ выявил существенную неоднородность между исследованиями, наблюдается существенная гетерогенность ($I^2=98,71\%$, $p=0,0030$) и достаточно широкий разброс значений по величине клинической эффективности, что характерно для объединения небольшого количества данных и для метаанализа, выполненного на малом количестве исследований [8–10].

Анализ показателей опросника качества жизни SF-36 показал статистически значимое повышение всех показателей по субшкалам качества жизни (КЖ) как в основной группе, так и в группах сравнения. При этом рост показателей КЖ в группе больных, получавших Цитофлавин таблетки, был более выраженным и составил в среднем 10–40 баллов, а в группе сравнения — только 6–19 баллов. Почти по всем базовым значениям субсфер опросника SF-36 у пациентов обеих групп был превышен 60-балльный барьер, что свидетельствовало о достижении пациентами уровня удовлетворительного качества жизни. Наибольший прирост в основной группе отмечен по показателям SF — социальной активности (34 балла), VT — жизнеспособность (33 балла), RE-роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности (31 балл). Пациенты, принимавшие Цитофлавин таблетки, выполняя обычные повседневные обязанности, отмечали повышение физической активности, что обеспечивало рост оценок по шкалам GH — общее восприятие здоровья и VT — жизнеспособность. Улучшение общего физического состояния положительно влияло на МН — психическое здоровье (29,4 балла), обеспечив повышение в 1,5 раза уровня социальной активности (SF). Пациенты отмечали, что стали более энергичными, легче выполняли свои повседневные обязанности, физическая боль меньше влияла на поведение и активность. Улучшился и психический компонент здоровья: пациенты в меньшей степени фиксировались на плохом са-

Таблица 5. Влияние КМН на частоты позитивных эффектов при ХИГМ и увеличение ОШ позитивных исходов под влиянием лечения**Table 5.** Influence of CMN on the frequency of positive effects in CCI and the increase in OR of positive outcomes under the influence of treatment

Исследование	Критерий (бинарный исход)	ЧИЛ	ЧИК	ПАП	ПОП	ЧБНЛ	ОШ (95% ДИ) <i>p</i>
Выраженность астенического синдрома							
[41]	Отсутствие жалоб на головную боль	90,11	17,01	73,11	4,30	1,37	44,48
[37]		96,67	62,07	34,60	0,56	2,89	17,72
[23, 24]		71,43	7,14	64,29	9,00	1,56	32,50
[26]		54,41	11,11	43,30	3,90	2,31	9,55
По всем исследованиям (точечная оценка, 95% ДИ)		84,38	19,48	64,90	3,33	1,54	23,35 [9,65; 56,54] <i>p</i> <0,0001
[37]	Снижение работоспособности	96,67	76,67	20,00	0,26	5,00	
[41]	Отсутствие жалоб на повышенную утомляемость и общую слабость	79,92	16,42	63,50	3,87	1,57	20,26
[37]		96,67	78,57	18,10	0,23	5,53	7,91
[23, 24]		87,50	0,00	87,50	—	1,14	75,00
[26]		41,67	3,23	38,44	11,92	2,60	21,43
По всем исследованиям (точечная оценка, 95% ДИ)		73,64	19,91	53,73	2,70	1,86	19,98 [12,11; 32,97] <i>p</i> <0,0001
[41]	Отсутствие жалоб на нарушение сна	81,76	15,11	66,65	4,41	1,50	25,18
[24]		100,00	50,00	50,00	1,00	2,00	7,00
[26]		20,34	16,36	3,98	0,24	25,16	1,30
По всем исследованиям (точечная оценка, 95% ДИ)		64,76	16,16	48,60	3,01	2,06	6,11 [0,78; 48,42] <i>p</i> =0,0643
Вертебро-базиллярный синдром							
[41]	Отсутствие жалоб на головокружение	81,10	7,97	73,13	9,17	1,37	49,55
[37]		96,67	55,17	41,49	0,75	2,41	23,56
[24]		65,00	25,00	40,00	1,60	2,50	5,57
[26]		74,07	4,00	70,07	17,52	1,43	68,57
По всем исследованиям (точечная оценка, 95% ДИ)		80,45	14,35	66,10	4,61	1,51	24,53 [8,58; 85,63]
[41]	Отсутствие жалоб на шум в ушах, голове	72,80	19,26	53,54	2,78	1,87	11,22
[37]		96,67	57,14	39,52	0,69	2,53	21,75
По всем исследованиям (точечная оценка, 95% ДИ)		75,36	25,77	49,59	1,92	2,02	11,59 [7,10; 19,11] <i>p</i> <0,0001
[41]	Отсутствие жалоб на нарушение координации и неустойчивость при ходьбе	74,59	10,61	63,98	6,03	1,56	24,74
[24]		77,78	11,76	66,01	5,61	1,51	26,25
По всем исследованиям (точечная оценка, 95% ДИ)		74,81	10,74	64,07	5,97	1,56	24,78 [13,74; 45,15] <i>p</i> <0,0001
Нейропсихологический статус и синдром когнитивных нарушений							
[41]	Отсутствие жалоб на снижение памяти	69,23	8,51	60,72	7,13	1,65	24,19
[37]		71,43	37,50	33,93	0,90	2,95	4,17
По всем исследованиям (точечная оценка, 95% ДИ)		62,98	10,00	52,98	5,30	1,89	9,39 [2,14; 41,26] <i>p</i> =0,003
[41]	Отсутствие жалоб на снижение внимания	71,30	8,47	62,82	7,41	1,59	26,83
[37]		96,67	81,48	15,19	0,19	6,59	6,59
По всем исследованиям (точечная оценка, 95% ДИ)		53,77	17,77	36,00	2,03	2,78	4,26 [0,30; 60,94] <i>p</i> =0,2865
Влияние на проявление синдром венозной церебральной недостаточности							
[24]	Отсутствие пастозности лица, век в утренние часы	40,00	13,33	26,67	2,00	3,75	
[26]		57,63	13,21	44,42	3,36	2,25	
		52,38	13,25	39,13	2,95	2,56	
[24]	Купирование синдрома тугого воротничка	100,00	57,14	42,86	0,75	2,33	
[26]		54,55	13,33	41,21	3,09	2,43	
		61,54	27,27	34,27	1,26	2,92	
[24]	Отсутствие жалоб на ощущение песка в глазах	95,24	16,67	78,57	4,71	1,27	
[26]		67,65	3,57	64,08	17,94	1,56	
		78,18	8,70	69,49	7,99	1,44	
[24]	Купирование синдрома высокой подушки	100,00	33,33	66,67	2,00	1,50	
[26]		79,69	5,08	74,60	14,67	1,34	
		80,88	7,69	73,19	9,51	1,37	68
Влияние на эмоционально-аффективные расстройства, тяжесть депрессивных проявлений, снижение уровня тревоги							
[41]	Отсутствие жалоб на эмоциональную лабильность	65,79	10,79	55,00	5,10	1,82	
[26]	Отсутствие жалоб на раздражительность	43,48	18,03	25,45	1,41	3,93	
[26]	Отсутствие жалоб на слезливость	81,82	23,53	58,29	2,48	1,72	
[41]	Отсутствие жалоб на снижение настроения	71,52	13,39	58,14	4,34	1,72	

Продолжение табл. 5
Table 5. Table 5 continued

Показатели эффективности применения препарата цитофлавин при ХИГМ*					
	ЧИЛ	ЧИК	ПАП	ПОП	ЧБНЛ
M	71,76	23,89	47,87	4,46	2,89
SD	25,23	23,37	22,52	4,77	7,22
Me	74,33	14,25	51,77	3,23	1,84
Min	1,64	0,00	-4,13	-0,72	-24,21
Max	100,00	81,48	87,50	17,94	28,00

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; p — показатель статистической значимости; M — средняя арифметическая значений показателя; SD — стандартное отклонение, Min–Max — минимальное и максимальное значение показателя в выборке; Me — медиана.

Note. OR — odds ratio; CI — confidence interval; p — indicator of statistical significance; M — arithmetic mean of the indicator values; SD — standard deviation, Min–Max — minimum and maximum value of the indicator in the sample; Me — median.

мочувствии, больше контактировали с окружающими, принимали активное участие в текущих событиях [20–24].

У пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), получивших Цитофлавин по ступенчатой схеме, улучшились показатели КЖ по показателям эмоционального состояния (RE), психического здоровья (MH), психического (MCS) и физического (PCS) благополучия, что показывает эффективность применения препарата Цитофлавин при ХИГМ ассоциированной с ГБ [28].

При оценке КЖ по европейскому опроснику качества жизни EQ5D на момент включения в исследование 42,7% пациентов испытывали проблемы с мобильностью, 16,7% — имели сложности с самообслуживанием, 52,0% — не могли в полной мере справляться с повседневной деятельностью, у 57,3% отмечался болевой синдром или дискомфорт, 58,7% жаловались на тревогу или депрессию, 98,7% не почувствовали улучшения своего состояния за последние 12 мес. Терапия Цитофлавином таблетки оказывала благоприятное влияние на качество жизни пациентов. К концу исследования 84% пациентов не испытывали проблемы с мобильностью, 99% не имели сложности с самообслуживанием, 94% могли в полной мере справляться с повседневной деятельностью, у 82% не отмечался болевой синдром или дискомфорт, 76% не предъявляли жалоб на тревогу или депрессию, только 1% не почувствовали улучшения своего состояния [1].

Ввиду существенной гетерогенности формата представления данных, опубликованных по результатам различных исследований эффективности КМН Цитофлавина, метаанализ и объединённая оценка параметров опросников качества жизни не представлялась возможной.

Серьёзных нежелательных реакций при применении КМН Цитофлавин не наблюдалось. Отмечены следующие побочные эффекты: боль в эпигастрии; кожные аллергические реакции в виде кратковременного покраснения, высыпания, зуда; подъём артериального давления у пациентов,

получавших ингибиторы АПФ, головные боли. Также отмечена возможность нарушения сна при позднем вечернем приёме препарата (позже 20–22 ч), ощущение умеренной сухости во рту, умеренные седативные эффекты. Данные особенности препарата следует учитывать при применении, ограничивая приём препарата в вечернее время. Таблетки Цитофлавин не влияли на клинические и биохимические показатели крови.

Терапия Цитофлавином, применяемом по ступенчатой схеме, хорошо переносилась больными, и побочных эффектов не наблюдалось [37].

В большинстве случаев нежелательные реакции не требовали отмены препарата. КМН Цитофлавин таблетки и ступенчатым курсом показал хорошую переносимость и безопасность при применении у больных ХИГМ.

В метаанализ клинической эффективности КМН Цитофлавин при ХИГМ были включены частотные бинарные характеристики положительных и отрицательных суррогатных (биологических) исходов вмешательства в исследуемой группе, группах сравнения/контроля по показателям выраженности астенического, вертебро-базиллярного синдромов, нейропсихологического статуса и синдрома когнитивных нарушений, эмоционально-аффективных расстройств, тяжести депрессивных проявлений, уровня тревожности, синдрома венозной церебральной недостаточности. Анализировались абсолютные числа пациентов с признаком заболевания в исследуемой и контрольной группе на начало и завершение исследования и унифицированные объединённые показатели ЧИЛ, ЧИК, ПАП, ПОП, ЧБНЛ, ОР и ОШ позитивных исходов при применении Цитофлавина.

Ввиду гетерогенности анализируемых показателей в метааналитическом исследовании в табл. 5 приведены анализируемые данные по эффективности и безопасности лекарственного препарата Цитофлавин таблетки и по ступенчатой схеме у пациентов с ХИГМ в отношении критериев с выявленными бинарными исходами [10].

Таблица 6. Анализ ОР и ОШ позитивного исхода по показателю «жалобы на повышенную утомляемость»
Table 6. Analysis of OR and RR of a positive outcome in terms of «complaints of increased fatigue»

Номер исследования, ссылка	Жалоба	OR	lnOR	RR	LnRR
1. Ивлева И. Ю., 2017 [41], ступенчатая терапия	Повышенная утомляемость	20,26	3,01	4,87	1,58
2. Еркебаева С. К., 2012 [37], ступенчатая терапия		7,91	2,07	1,23	0,21
3. Белова, 2013 [24], таблетки		75,00	4,32	13,33	2,59
4. Белова Л. А., 2012 [23] таблетки		21,43	3,06	12,92	2,56
По всем исследованиям (точечная оценка, 95% ДИ)		19,98 [12,11; 32,97]	2,99 [2,49; 3,50]	4,34 [1,35; 13,94]	1,47 [0,30; 2,63]

Метаанализ влияния Цитофлавина на выраженность астенического синдрома, проведённый по данным четырёх исследований, показал эффективность КМН в отношении снижения жалоб пациентов на повышенную утомляемость. Использовался метод ограниченной максимальной вероятности (REML), модель случайных эффектов. ОР составил 4,34 [1,35÷13,94] (точечная оценка, 95% ДИ), различия между исследуемой группой и группой сравнения (ГС) статистически значимые ($p=0,0135$). Нижняя граница 95% доверительного интервала для логарифма ОР превышает единицу. Между исследованиями наблюдается существенная гетерогенность ($I^2=93,96\%$, $p<0,0001$) (табл. 6).

ОШ составило 19,98 [12,11÷32,97], различия между исследуемой группой и группой сравнения статистически значимые ($p<0,0001$). Логарифм ОШ, а также 95% доверительный интервал для данного показателя превышает единицу, что свидетельствует о статистической значимости интегральной оценки эффективности Цитофлавина. Исследования достаточно однородны по данному параметру ($p=0,730$) [8–10] (рис. 2).

Значение ОР более чем в 4 раза выше единицы, что свидетельствует о выраженном преимуществе терапии с использованием Цитофлавина в отношении устранения такого аспекта

астенического синдрома, как повышенная утомляемость.

По данным трёх различных исследований [23, 24, 41], был проведён метаанализ с целью оценки значимости влияния терапии с использованием Цитофлавина на снижение выраженности симптома «нарушение сна». Использовался метод ограниченной максимальной вероятности (REML), модель случайных эффектов. ОР составил 2,44 [0,95÷6,17] (точечная оценка, 95% ДИ), различия между исследуемой группой и группой сравнения статистически незначимые ($p=0,0643$). Между исследованиями наблюдается существенная гетерогенность ($I^2=81,65\%$, $p=0,0013$). ОШ составило 6,11 [0,78÷48,42], различия между исследуемой группой и ГС статистически незначимые ($p=0,0850$). Между исследованиями наблюдается существенная гетерогенность ($I^2=89,24\%$, $p<0,0001$). Нижняя граница 95% доверительного интервала для логарифма ОР не превышает единицу, что не позволяет сделать вывод о преимуществе терапии Цитофлавином в отношении устранения симптома «нарушение сна», что может быть обусловлено недостаточностью объёма выборки.

По данным четырёх различных исследований был проведён метаанализ с целью оценки значимости влияния терапии с использованием Цитофлавина на купирование цефалгического син-

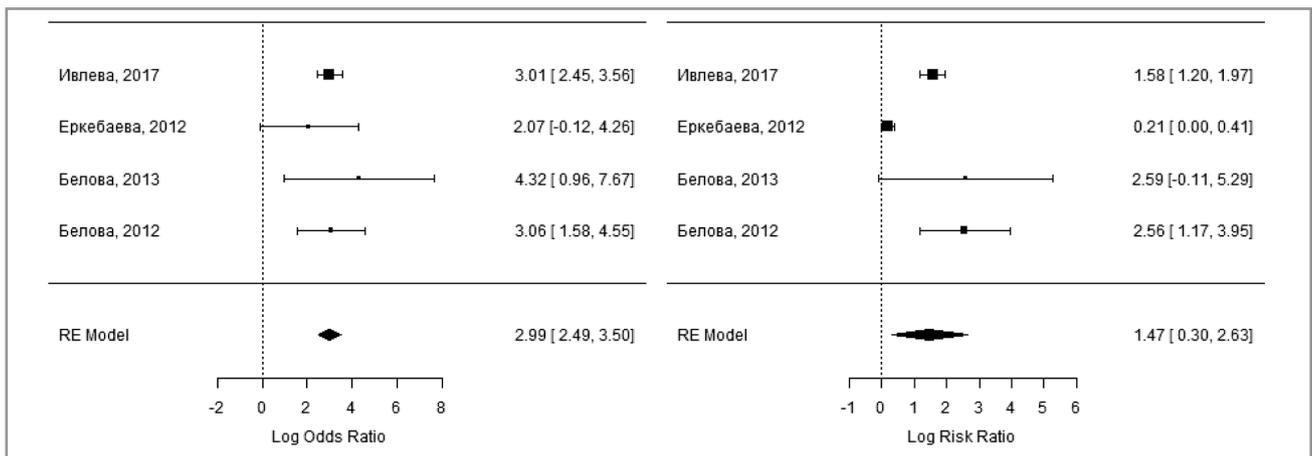


Рис. 2. Анализ ОР и ОШ исхода по показателю «жалобы на повышенную утомляемость» при применении КМН при ХИГМ

Fig. 2. Analysis of the OR and RR of the outcome according to the indicator of «complaints of increased fatigue» in the use of CMP in CCI

Таблица 7. Анализ ОР и ОШ исхода «жалобы на головную боль»
Table 7. Analysis of RR and OR of the outcome of «complaints of headache»

Номер исследования, ссылка	Жалоба	OR	lnOR	RR	LnRR
1. Ивлева И. Ю., 2017 [41], ступенчатая терапия	Головная боль	44,48	3,79	5,30	1,67
2. Еркебаева С. К., 2012 [37], ступенчатая терапия		17,72	2,87	1,56	0,44
3. Белова Л. А., 2013 [24], таблетки		32,50	3,48	10,00	2,30
4. Белова Л. А., 2012 [23], таблетки		9,55	2,26	4,90	1,59
По всем исследованиям (точечная оценка, 95% ДИ)		23,35	3,15	3,97	1,38
		[9,65÷56,54]	[2,27÷4,03]	[1,85÷3,97]	[0,62÷2,13]

Таблица 8. Анализ ОР и ОШ исхода «жалобы на головокружение»
Table 8. Analysis of RR and OR of the outcome of «complaints of dizziness»

Номер исследования, ссылка	Жалоба	OR	lnOR	RR	LnRR
1. Ивлева И. Ю., 2017 [41], ступенчатая терапия	Головокружение	49,55	3,90	10,17	2,32
2. Еркебаева С. К., 2012 [37], ступенчатая терапия		23,56	3,16	1,75	0,56
3. Белова Л. А., 2013 [24], таблетки		5,57	1,72	2,60	0,96
4. Белова Л. А., 2012 [23], таблетки		68,57	4,23	18,52	2,92
По всем исследованиям (точечная оценка, 95% ДИ)		24,53	3,20	4,95	1,60
		[8,58÷85,63]	[2,15÷4,45]	[1,72÷14,30]	[0,54÷2,66]

дрома. Использовался метод ограниченной максимальной вероятности (REML), модель случайных эффектов. ОР составил 3,97 [1,85÷3,97] (точечная оценка, 95% ДИ), различия между исследуемой группой и ГС статистически значимые ($p=0,0004$). Между исследованиями наблюдается гетерогенность ($I^2=59,50\%$, $p=0,04$) (табл. 7).

ОШ составило 23,35 [9,65÷56,54], различия между исследуемой группой и группой сравнения статистически значимые ($p<0,0001$). Точечные оценки и 95% доверительные интервалы для ОШ в каждом из исследований превышают единицу, за исключением нижней границы доверительного интервала в исследовании С. К. Еркебаевой 2012 г. (связано с низким объёмом выборки в данном исследовании). Между исследованиями наблюдается существенная гетерогенность ($I^2=88,58\%$, $p<0,0001$) (рис. 3).

Значение ОР почти в 4 раза выше единицы, что свидетельствует о выраженном преимуществе терапии с использованием Цитофлавина в отношении устранения цефалгического синдрома. Логарифм ОШ, а также 95% доверитель-

ный интервал для данного показателя превышает единицу, что также свидетельствует о статистической значимости интегральной оценки эффективности Цитофлавина в отношении цефалгического синдрома.

Влияние препарата Цитофлавин на выраженность вестибулярно-атактического (дискоординаторного) синдрома оценивалось по данным четырёх различных исследований. Был проведен метаанализ с целью оценки значимости влияния терапии с использованием Цитофлавина на редукцию симптома «головокружение». Использовался метод ограниченной максимальной вероятности (REML), модель случайных эффектов. ОР составил 4,95 [1,72÷14,30] (точечная оценка, 95% ДИ), различия между исследуемой группой и группой сравнения статистически значимые ($p=0,0031$). Между исследованиями наблюдается гетерогенность ($I^2=90,53\%$, $p<0,0001$) (табл. 8).

ОШ составило 24,53 [8,58÷85,63], различия между исследуемой группой и группой сравнения статистически значимые ($p<0,0001$). Между ис-

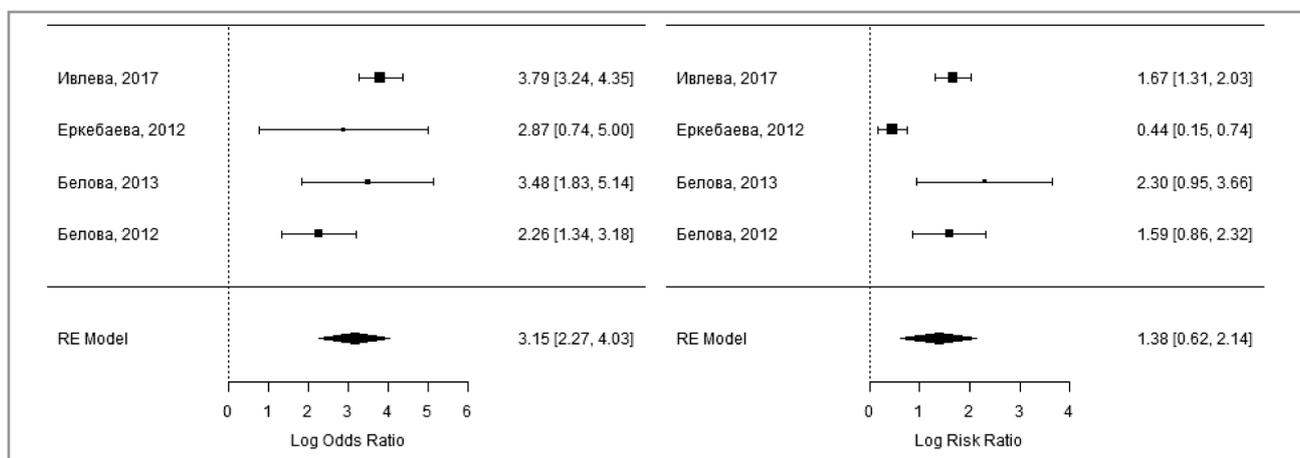


Рис. 3. Анализ ОР и ОШ исхода «жалобы на головную боль».
Fig. 3. Analysis of the RR and OR of the outcome of «complaints of headache».

Таблица 9. Анализ ОР и ОШ исхода «жалобы на шум и тяжесть в голове»**Table 9. Analysis of RR and OR of the outcome of «complaints of noise and heaviness in the head»**

Номер исследования, ссылка	Жалоба	OR	lnOR	RR	LnRR
1. Ивлева И. Ю., 2017 [41], ступенчатая терапия	Шум и тяжесть в голове	11,22	2,42	3,78	1,33
2. Еркебаева С. К., 2012 [37], ступенчатая терапия		21,75	3,08	1,70	0,53
По всем исследованиям (точечная оценка, 95% ДИ)		11,59	2,45	2,51	0,92
		[7,10÷19,11]	[1,96÷2,95]	[1,15÷5,53]	[0,14÷1,71]

Таблица 10. Анализ ОР и ОШ исхода «жалобы на нарушение координации»**Table 10. Analysis of RR and OR of the outcome of «complaints of impaired coordination»**

Номер исследования, ссылка	Жалоба	OR	lnOR	RR	LnRR
1. Ивлева И. Ю., 2017 [41], ступенчатая терапия	Нарушение координации	24,74	3,21	7,03	1,95
3. Белова Л. А., 2013 [24], таблетки		26,25	3,27	6,61	1,89
По всем исследованиям (точечная оценка, 95% ДИ)		24,78	3,21	6,96	1,94
		[13,74÷45,15]	[2,62÷3,81]	[4,35÷11,13]	[1,47÷2,41]

следованиями наблюдается гетерогенность ($I^2=66,29\%$, $p=0,0324$).

Значение ОР почти в 5 раз выше единицы, что свидетельствует о выраженном преимуществе терапии с использованием Цитофлавина в отношении устранения головокружения. Логарифм ОШ, а также 95% доверительный интервал для данного показателя превышает единицу, что свидетельствует о статистической значимости интегральной оценки эффективности Цитофлавина при головокружении.

Данные двух различных исследований были объединены с целью установления влияния Цитофлавина на редукцию симптома «шум и тяжесть в голове». Использовался метод ограниченной максимальной вероятности (REML), модель случайных эффектов. ОР составил 2,51 [1,15÷5,53] (точечная оценка, 95% ДИ), различия между исследуемой группой и группой сравнения статистически значимые ($p=0,0214$). Между исследованиями наблюдается существенная гетерогенность ($I^2=90,64\%$, $p<0,01$), что, по-видимому, связано с недостаточно большим объемом выборки во втором исследовании (табл. 9).

ОШ составило 11,59 [7,10÷19,11], различия между исследуемой группой и группой сравнения статистически значимые ($p<0,0001$). Исследования достаточно однородны по данному параметру ($p=0,554$). Логарифм ОШ, а также 95% доверительный интервал для данного показателя превышает единицу, что свидетельствует о статистической значимости интегральной оценки эффективности Цитофлавина в отношении устранения симптома «шум и тяжесть» в голове. Нижняя граница 95% доверительного интервала для ОР превышает единицу, что свидетельствует о преимуществе терапии с использованием Цитофлавина в отношении устранения шума и тяжести.

Данные двух различных исследований были объединены с целью установления влияния Цитофлавина на редукцию симптома «нарушение координации». Использовался метод ограниченной

максимальной вероятности (REML), модель случайных эффектов. ОР составил 6,96 [4,35÷11,13] (точечная оценка, 95% ДИ), различия между исследуемой группой и группой сравнения статистически значимые ($p<0,0001$) (табл. 10).

ОР составило 24,78 [13,74÷45,15], различия между исследуемой группой и группой сравнения статистически значимые ($p<0,0001$). Исследования достаточно однородны по данному параметру ($p=0,9526$). Нижняя граница 95% доверительного интервала для ОР превышает единицу, что свидетельствует о преимуществе терапии с использованием Цитофлавина в отношении устранения нарушений координации движений. Логарифм ОШ, а также 95% доверительный интервал для данного показателя превышает единицу, что свидетельствует о статистической значимости интегральной оценки эффективности Цитофлавина в отношении устранения симптома «нарушение координации» (рис. 4).

Полученные данные могут свидетельствовать об эффективности терапии КМН Цитофлавин в отношении выраженности вестибулярно-атактического синдрома по показателям «жалобы на головокружение», «жалобы на шум и тяжесть в голове», «жалобы на нарушение координации».

Методологическое качество исследований, основанное на оценке риска систематической ошибки, принято, как удовлетворительное, уровень доказательности предполагается «IIb», так как в систематический обзор и метаанализ включены данные, полученные в ходе хотя бы одного РКИ и больших не РКИ [6, 7, 10, 11, 42].

Выводы

Данные систематического обзора и метаанализа показали достаточную эффективность применения комплексного метаболического нейропротектора Цитофлавин у пациентов с хронической ишемией головного мозга. Частота до-

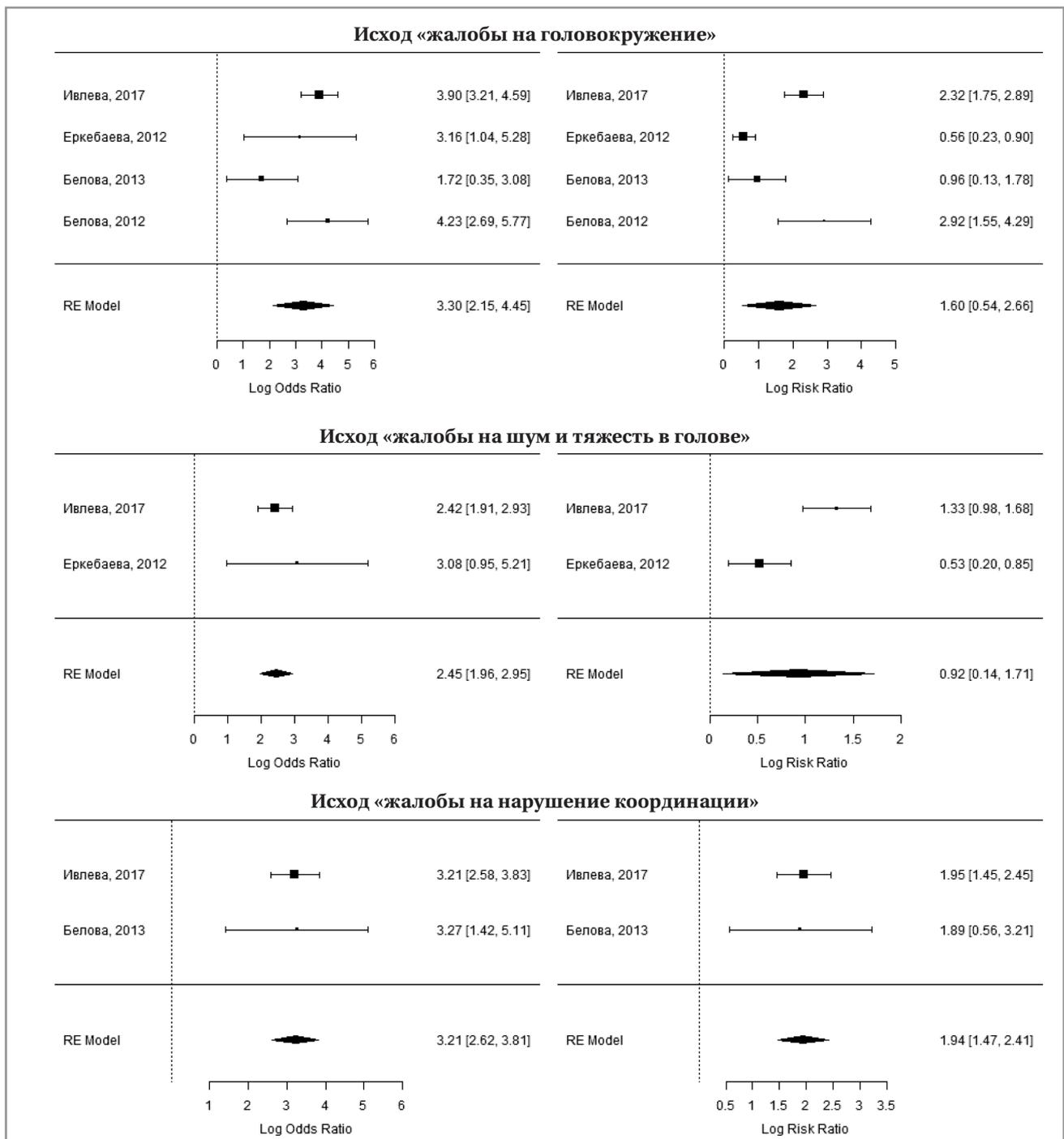


Рис. 4. Анализ ОР и отношения ОР «жалобы на головокружение», «жалобы на шум и тяжесть в голове», «жалобы на нарушение координации» вестибулярно-атактического синдрома.

Fig. 4. Analysis of RR and the ratio of ORs «complaints of dizziness», «complaints of noise and heaviness in the head», «complaints of impaired coordination» of vestibular-atactic syndrome.

стижения ответа на терапию препаратом Цитофлавин в среднем по данным пяти независимых исследований составила 96%, таким образом, можно говорить о высокой клинической эффективности Цитофлавина при лечении ХИГМ. Однако метаанализ выявил существенную гетерогенность между исследованиями. Анализ показателей опросников качества жизни SF-36

и EQ5D также показал эффективность применения препарата при хронической ишемии головного мозга, в том числе ассоциированной с гипертонической болезнью.

Применение КМН Цитофлавин таблетки и ступенчатым курсом устойчиво повышает вероятность наступления позитивного исхода в отношении купирования астенического и вестибу-

лярно-атактического синдромов, применительно к жалобам на повышенную утомляемость, головную боль, головокружение, шум в голове, нарушение координации. Препарат оказывает поло-

жительное влияние при нарушении памяти. КМН Цитофлавин таблетки и примененный по ступенчатой схеме проявляет достаточно высокую переносимость и безопасность.

Литература/References

1. Шукин И.А. Коррекция астенического синдрома. Поликлиника. 2014; 2: 25–30. [Shukin I.A. Correction of asthenic syndrome Poliklinika 2014; 2: 25–30. (in Russian)]
2. Суслина З.А., Румянцева С.А. Нейрометаболическая терапия хронической ишемии мозга. Методическое пособие. М.: 2009. [Suslina Z.A., Rummyantseva S.A. Neurometabolic therapy of chronic cerebral ischemia. Toolkit Moscow: 2009. (in Russian)]
3. Федин А.И., Румянцева С., Пирадов М., Скоромец А., Густов А., Клочева Е., Шоломов И., Никитин О., Жулев Н., Стулин И., Агафина А. Клиническая эффективность цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование). Врач 2006; 13: 52–58 [Fedin A.I., Rummyantseva S., Piradov M., Skoromets A., Gustov A., Klocheva E., Sholomov I., Nikitin O., Zhulev N., Stulin I., Agafina A. Clinical efficacy of cytoflavin in patients with chronic cerebral ischemia (multicenter, placebo-controlled, randomized trial). Vrach. 2006; 13: 52–58. (in Russian)]
4. Инструкция по применению лекарственного препарата Цитофлавин таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Интернет ресурс: http://www.polysan.ru/produksiya/tsitoflavin/ctf_instruksiya_tab.htm. [Instructions for use of the drug Cytoflavin enteric-coated tablets. Интернет ресурс: http://www.polysan.ru/produksiya/tsitoflavin/ctf_instruksiya_tab.htm. (in Russian)]
5. Инструкция по применению лекарственного препарата Цитофлавин раствор для внутривенного введения/ Интернет ресурс: http://www.polysan.ru/produksiya/tsitoflavin/ctf_instruksiya_amp.htm. [Instructions for use of the drug Cytoflavin solution for intravenous administration. Интернет ресурс: http://www.polysan.ru/produksiya/tsitoflavin/ctf_instruksiya_amp.htm. (in Russian)]
6. Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р., Федяева В.К. Методические рекомендации по проведению комплексной оценки лекарственного препарата для принятия решений о возможности его включения в пилотный проект по внедрению в субъектах РФ механизмов закупок лекарственных препаратов по инновационным моделям договоров. М.: 2017, 49. [Avksent'eva M.V. Sura M.V., Khachatryan G.R., Fedyaeva V.K. Methodological recommendations for conducting a comprehensive assessment of a medicinal product for making decisions on the possibility of its inclusion in a pilot project for the introduction of procurement mechanisms for medicinal products in the constituent entities of the Russian Federation according to innovative contract models. Moscow: 2017, 49. (in Russian)]
7. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р., Федяева В.К. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. М.: 2016 г. [Omelyanovskij V.V., Avksent'eva M.V., Sura M.V., Khachatryan G.R., Fedyaeva V.K. Methodological recommendations for assessing the comparative clinical efficacy and safety of a medicinal product. Moscow: 2016. (in Russian)]
8. Von Hippel P.T. The heterogeneity statistic I2 can be biased in small meta-analyses. BMC Med Res Methodol. 2015 Apr 14; 15: 35. doi: 10.1186/s12874-015-0024-z.
9. Мазин П.В., Шешунов И.В., Мазина Н.К. Метааналитическая оценка клинической эффективности цитофлавина при неврологических заболеваниях. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017; 117 (3): 28–39. doi: 10.17116/jnevro201711731. [Mazin P.V., Sheshunov I.V., Mazina N.K. Meta-analytical evaluation of the clinical efficacy of cytoflavin in neurological diseases Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova. 2017; 117(3): 28–39. doi: 10.17116/jnevro201711731. (in Russian)]
10. Sackett D.L., Haynes R.B. Summarising the effects of therapy: a new table and some more terms. ACP J Club 1997; 127: A15–16 PMID: 9232126
11. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р., Федяева В.К. Методические рекомендации по проведению мета-анализа. М.: 2017. [Omelyanovskij V.V., Avksent'eva M.V., Sura M.V., Khachatryan G.R., Fedyaeva V.K. Methodological recommendations for conducting a meta-analysis. Moscow: 2017. (in Russian)]
12. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А., Скоромец А.А., Густов А.В., Клочева Е.Г., Шоломов И.И., Никитин О.Е., Жулев Н.Н., Стулин И.Д., Котов С.В., Агафина А.С. Клиническая эффективность цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование). Главный врач юга России 2007; 4 (12): 29–34. [Fedin A.I., Rummyantseva S.A., Piradov M.A., Skoromets A.A., Gustov A.V., Klocheva E.G., Sholomov I.I., Nikitin O.E., Zhulev N.N., Stulin I.D., Kotov S.V., Agafina A.S. Clinical efficacy of cytoflavin in patients with chronic cerebral ischemia (multicenter, placebo-controlled, randomized trial) Glavnyj vrach yuga Rossii 2007; 4(12): 29–34. (in Russian)]
13. Федин А.И., Румянцева С., Пирадов М., Скоромец А., Густов А., Клочева Е., Шоломов И., Никитин О., Жулев Н., Стулин И., Агафина А. Клиническая эффективность «Цитофлавина» у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование). Медицинская практика. 2009. <http://mfvt.ru/klinicheskaya-effektivnost-citoflavina-u-bolnykh-s-xronicheskoy-ishemiej-golovnogo-mozga-mnogocentrovoe-placebo-kontroliruemoe-randimizirovannoe-issledovanie/> [Fedin A.I., Rummyantseva S., Piradov M., Skoromets A., Gustov A., Klocheva E., Sholomov I., Nikitin O., Zhulev N., Stulin I., Agafina A. Clinical efficacy of «Cytoflavin» in patients with chronic cerebral ischemia (multicenter, placebo-controlled, randomized trial) Meditsinskaya praktika. 2009. <http://mfvt.ru/klinicheskaya-effektivnost-citoflavina-u-bolnykh-s-xronicheskoy-ishemiej-golovnogo-mozga-mnogocentrovoe-placebo-kontroliruemoe-randimizirovannoe-issledovanie/> (in Russian)]
14. Федин А.И., Румянцева С., Пирадов М., Скоромец А., Густов А., Клочева Е., Шоломов И., Никитин О., Жулев Н., Стулин И., Агафина А. Клиническая эффективность «Цитофлавина» у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование). Практическая медицина 2006; 9: <http://pmarchive.ru/klinicheskaya-effektivnost-citoflavina-u-bolnykh-s-xronicheskoy-ishemiej-golovnogo-mozga-mnogocentrovoe-placebo-kontroliruemoe-randimizirovannoe-issledovanie/>. [Fedin A.I., Rummyantseva S., Piradov M., Skoromets A., Gustov A., Klocheva E., Sholomov I., Nikitin O., Zhulev N., Stulin I., Agafina A. Clinical efficacy of «Cytoflavin» in patients with chronic cerebral ischemia (multicenter, placebo-controlled, randomized study <http://pmarchive.ru/klinicheskaya-effektivnost-citoflavina-u-bolnykh-s-xronicheskoy-ishemiej-golovnogo-mozga-mnogocentrovoe-placebo-kontroliruemoe-randimizirovannoe-issledovanie/> (in Russian)]
15. Суслина З.А., Скоромец А.А., Румянцева С.А., Танашиян М.М., Кравчук А. Энергокорректирующая терапия цитофлавином хронической ишемии головного мозга. Профилактическая и клиническая медицина. Вестник академии им И. И. Мечникова. 2005; 2 (6): 91–95. [Suslina Z.A., Skoromets A.A., Rummyantseva S.A., Tanashyan M.M., Kravchuk A. Energy-correcting therapy with cytoflavin for chronic cerebral ischemia. Profilakticheskaya i Klinicheskaya Meditsina. Vestnik Akademii im I. I. Mechnikova. 2005; 2 (6): 91–95. (in Russian)]
16. Скоромец А., Танашиян М., Румянцева С., Густов А., Клочева Е., Коваленко С., Агафина А., Стулин И., Шоломов И. Астенический синдром у больных с церебральным атеросклерозом: подходы к терапии (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование). Врач. 2006; 14: 31–34. [Skoromets A., Tanashyan M., Rummyantseva S., Gustov A., Klocheva E., Kovalenko S., Agafina A., Stulin I., Sholomov I. Asthenic syndrome in patients with cerebral atherosclerosis: approaches to therapy (multicenter, placebo-controlled, randomized trial) Vrach. 2006; 14: 31–34. (in Russian)]
17. Суслина З.А., Танашиян М.М., Румянцева С.А., Скоромец А.А., Клочева Е.Г., Шоломов И.И., Стулин И.Д., Котов С.В., Густов А.Н. Коррекция астеноневротического синдрома (по материалам многоцентрового рандомизированного исследования). Поликлиника. 2007; 1: 26–30. [Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Rummyantseva S.A., Skoromets A.A., Klocheva E.G., Sholomov I.I., Stulin I.D., Kotov S.V., Gustov A.N. Correction of asthenoneurotic syndrome (based on a multicenter randomized trial). Poliklinika. 2007; 1: 26–30. (in Russian)]
18. Суслина З.А., Танашиян М.М.; Румянцева С.А., Скоромец А.А., Клочева Е.Г., Шоломов И.И., Стулин И.Д., Котов С.В., Густов А.Н. Коррекция астеноневротического синдрома (по материалам многоцентрового рандомизированного исследования). Главный врач. 2007; 2 (10). [Suslina Z.A., Tanashyan M.M.; Rummyantseva S.A., Skoromets A.A., Klocheva E.G., Sholomov I.I., Stulin I.D., Kotov S.V., Gustov A.N. Correction of asthenoneurotic syndrome (based on materials from a multicenter randomized trial) Glavnyj vrach/ 2007; 2 (10). (in Russian)]
19. Суслина З.А., Клочева Е.Г., Пирадов М.А., Румянцева С.А., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Эффективность цитофлавина при хронической ишемии головного мозга. Клиническая медицина. 2010; 3: 50–53. [Suslina Z.A., Klocheva E.G., Piradov M.A., Rummyantseva S.A., Romantsov M.G., Kovalenko A.L. The effectiveness of cytoflavin in chronic cerebral ischemia. Klinicheskaya Meditsina. 2010; 3: 50–53. (in Russian)]
20. Суслина З.А., Румянцева С.А., Танашиян М.М., Скоромец А.А., Клочева Е.Г., Федин А.И., Коваленко А.Л., Силина Е.В., Шоломов И.И. Комплексная энергокоррекция хронической ишемии мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2011; 111 (3): 25–30 [Suslina Z.A., Rummyantseva S.A., Tanashyan M.M., Skoromets A.A., Klocheva E.G., Fedin A.I., Kovalenko A.L., Silina E.V., Sholomov I.I. Complex energy correction of chronic cerebral ischemia. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova, 2011; 111 (3): 25–30. (in Russian)]
21. Суслина З.А., Румянцева С.А., Танашиян М.М., Скоромец А.А., Клочева Е.Г., Федин А.И., Коваленко А.Л., Силина Е.В., Шоломов И.И. Комплексная энергокоррекция хронической ишемии мозга. Поликли-

- ника. 2012; 1: 144–149. [Suslina Z.A., Romyantseva S.A., Tanashyan M.M., Skoromets A.A., Klocheva E.G., Fedin A.I., Kovalenko A.L., Silina E.V., Sholomov I.I. Complex energy correction of chronic cerebral ischemia. *Poliklinika* 2012; 1: 144–149. (in Russian)]
22. Силлина Е.В., Румянцева С.А., Афанасьев В.В., Ступин В.А., Комаров А.Н., Тамбоева Н.А., Белевич С.Б., Алексеенко Ю.В. Антиоксидантная энергокоррекция при острой и хронической цереброваскулярной патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2013; 113 (10): 88–94. [Silina E.V., Romyantseva S.A., Afanas'ev V.V., Stupin V.A., Kotarov A.N., Gambueva N.A., Bolevich S.B., Alekseenko YU.V. Antioxidant energy correction in acute and chronic cerebrovascular pathology. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S. S. Korsakova*. 2013; 113 (10): 88–94. (in Russian)]
 23. Белова Л.А., Машин В.В., Колотик-Каменева О.Ю., Белова Н.В., Бырина А.В., Евстигнеева А.Ю., Абрамова В.В. Эффективность цитофлавина у больных с гипертонической энцефалопатией и конституциональной венозной недостаточностью. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2012; 112 (8): 21–26. [Belova L.A., Mashin V.V., Kolotik-Kameneva O.Yu., Belova N.V., Byrina A.V., Evstigneeva A.YU., Abramova V.V. Effectiveness of cytoflavin in patients with hypertensive encephalopathy and constitutional venous insufficiency. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S. S. Korsakova*. 2012; 112 (8): 21–26. (in Russian)]
 24. Белова Л.А., Машин В.В., Колотик-Каменева О.Ю., Белова Н.В., Бырина А.В., Евстигнеева А.Ю., Абрамова В.В. Эффективность цитофлавина у больных с гипертонической энцефалопатией и конституциональной венозной недостаточностью. *Поликлиника*. 2013; 2: 26–31. [Belova L.A., Mashin V.V., Kolotik-Kameneva O.Yu., Belova N.V., Byrina A.V., Evstigneeva A.Yu., Abramova V.V. The effectiveness of cytoflavin in patients with hypertensive encephalopathy and constitutional venous insufficiency. *Poliklinika*. 2013; 2: 26–31. (in Russian)]
 25. Колотик-Каменева О.Ю., Белова Л.А. Динамика астенических расстройств у больных гипертонической энцефалопатией с конституциональной венозной недостаточностью в процессе нейропротективной коррекции. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2013; 1: 15–21. [Kolotik-Kameneva O.Yu., Belova L.A. Dynamics of asthenic disorders in patients with hypertensive encephalopathy with constitutional venous insufficiency during neuroprotective correction. *Ul'yanovskij Mediko-Biologicheskij Zhurnal*. 2013; 1: 15–21. (in Russian)]
 26. Белова Л.А., Колотик-Каменева О.Ю., Машин В.В., Сапрыгина Л.В., Машин Е.В. Эффективность энергокорректора цитофлавина при лечении больных гипертонической энцефалопатией. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (9): 65–70. [Belova L.A., Kolotik-Kameneva O.Yu., Mashin V.V., Saprygina L.V., Mashin E.V. The effectiveness of the energy corrector Cytoflavin in the treatment of patients with hypertensive encephalopathy. *Terapevticheskij Arkhiv*. 2014; 86 (9): 65–70. (in Russian)]
 27. Белова Л.А., Машин В.В., Колотик-Каменева О.Ю., Прошин А.Н. Влияние терапии Цитофлавином на функцию эндотелия и церебральную гемодинамику у больных гипертонической энцефалопатией. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014; 59 (7–8): 30–36. [Belova L.A., Mashin V.V., Kolotik-Kameneva O.Yu., Proshin A.N. Influence of Cytoflavin therapy on endothelial function and cerebral hemodynamics in patients with hypertensive encephalopathy. *Antibiotiki i Khimioter* 2014; 59 (7–8): 30–36. (in Russian)]
 28. Белова Л.А., Машин В.В., Колотик-Каменева О.Ю., Белова Н.В., Анжели Скудери, Пьер Луджи Антингани. Влияние цитофлавина на клинические и вегетативно-психологические проявления гипертонической болезни. *Терапевтический архив*. 2016; 5: 55–61. doi: 10.17116/terarkh201688555-61. [Belova L.A., Mashin V.V., Kolotik-Kameneva O.Yu., Belova N.V., Anzhelo Skuderi, P'er Luidzhi Antignani. The effect of cytoflavin on clinical and autonomic-psychological manifestations of hypertension. *Terapevticheskij Arkhiv*. 2016; 5: 55–61. doi: 10.17116/terarkh201688555-61. (in Russian)]
 29. Belova L. A., Kolotik-Kameneva O.Yu., Mashin V.V., Belova N.V., Scuderi A., Antignani P.L. The influence of Cytoflavin therapy on the cerebral hemodynamics condition in patients with various stages of hypertensive disease. *Journal of Non Invasive Vascular Investigation*. 2016; Aug 15 <https://medi.ru/info/13720/> doi: 10.24966/NIVI-7400/100001.
 30. Белова Л.А., Машин В.В., Колотик-Каменева О.Ю., Белова Н.В., Скудери А., Антингани П.Л. Влияние терапии препаратом цитофлавина на состояние церебральной гемодинамики при различных стадиях гипертонической болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017; 7: 28–35. doi: 10.17116/jnevro20171177128-35. [Belova L.A., Mashin V.V., Kolotik-Kameneva O.YU., Belova N.V., Skuderi A., Antignani P.L. The effect of therapy with Cytoflavin on the state of cerebral hemodynamics at various stages of hypertension. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S. S. Korsakova*. 2017; 7: 28–35. doi: 10.17116/jnevro20171177128-35. (in Russian)]
 31. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д., Байтурсунова Ж.М. Динамика проявлений хронической ишемии мозга в процессе лечения цитофлавином. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012; 112 (9): 57–62. [Madzhidova Yo.N., Usmanova D.D., Bajtursunova Zh.M. Dynamics of manifestations of chronic cerebral ischemia during treatment with cytoflavin. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S. S. Korsakova*. 2012; 112 (9): 57–62. (in Russian)]
 32. Маджидова Ё.Н., Усманова Д.Д., Байтурсунова Ж.М. Терапия основных клинических проявлений хронической ишемии мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2011; 111 (8): 60–62. [Madzhidova Yo.N., Usmanova D.D., Bajtursunova Zh.M. Therapy of the main clinical manifestations of chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S. S. Korsakova*. 2011; 111 (8): 60–62. (in Russian)]
 33. Маджидова Ё.Н., Хайдарова Д.К., Ходжаева Д.Т. Вызванные потенциалы мозга у больных с умеренными когнитивными сосудистыми расстройствами при лечении цитофлавином. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2013; 113 (8): 42–45. [Madzhidova Yo.N., Khajdarova D.K., Khodzhaeva D.T. Evoked brain potentials in patients with moderate cognitive vascular disorders treated with Cytoflavin. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S. S. Korsakova* 2013; 113 (8): 42–45. (in Russian)]
 34. Гацких И.В., Петрова М.М., Шалда Т.П., Варыгина Е.Л., Кузнецов М.Н., Наркевич А.Н. Динамика когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на фоне метаболической терапии. *Клиническая медицина*. 2016; 94 (7): 533–539. doi:10.18821/0023-2149-2016-94-7-533-539. [Gatskikh I.V., Petrova M.M., Shalda T.P., Varygina E.L., Kuznetsov M.N. Dynamics of cognitive impairments in patients with type 2 diabetes mellitus during metabolic therapy. *Klinicheskaya Meditsina*. 2016; 94 (7): 533–539. doi.10.18821/0023-2149-2016-94-7-533-539. (in Russian)]
 35. Гацких И.В., Брикман И., Шалда Т., Попова Т., Веселова О., Петрова М. Коррекция когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Врач*. 2015; 8: 24–27. [Gatskikh I.V., Brikmann I., Shalda T., Popova T., Veselova O., Petrova M.M. Correction of cognitive impairments in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vrach*. 2015; 8: 24–27. (in Russian)]
 36. Гацких И.В., Веселова О.Ф., Брикман И.Н., Шалда Т.П., Варыгина Е.Л., Кузнецов М.Н., Шульмин А.А., Петрова М.М. Эффективность препарата цитофлавин при коррекции когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015; 78 (11): 21–25. [Gatskikh I.V., Veselova O.F., Brikmann I.N., Shalda T.P., Varygina E.L., Kuznetsov M.N., Shul'min A.A., Petrova M.M. The efficacy of Cytoflavin in the correction of cognitive impairments in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ehksperimental' naya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2015; 78 (11): 21–25. (in Russian)]
 37. Еркебаева С.К., Нургужаев Е.С., Гафуров Б.Г., Туksанбаева Г.У. Профилактическая терапия инсульта у больных дисциркуляторной энцефалопатией с депрессивным синдромом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2012; 11: 32–36. [Erkebaeva S.K., Nurguzhaev E.S., Gafurov B.G., Tuksanbaeva G.U. Preventive therapy of stroke in patients with discirculatory encephalopathy with depressive syndrome. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S. S. Korsakova*. 2012; 11: 32–36. (in Russian)]
 38. Еркебаева С.К. Клиническая эффективность профилактической энергокорректирующей терапии у больных с транзиторными ишемическими атаками. *Вестник КазНМУ*. 2013; 5. [Erkebaeva S.K. Clinical efficacy of prophylactic energy-correcting therapy in patients with transient ischemic attacks. *Vestnik KazNMU* 2013; 5.] <https://kaznmu.kz/press/2013/05/23/>.
 39. Гудкова А.Н., Осиновская Н.А., Полунина А.Г., Гехт А.Б. Исследование влияния цитофлавина на симптомы депрессии и вегетативные нарушения у пациентов с органическим депрессивным расстройством. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2013; 12: 50–55. [Gudkova A.N., Osinovskaya N.A., Polunina A.G., Gekht A.B. Study of the effect of cytoflavin on depression symptoms and autonomic disorders in patients with organic depressive disorder. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S.Korsakova* 2013; 12: 50–55. (in Russian)]
 40. Полунина А.Г., Осиновская Н.А., Гудкова А.Н., Гехт А.Б. Влияние цитофлавина на симптомы астении, эмоциональное состояние и вегетативную регуляцию у пациентов с органическим астеническим расстройством. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2014; 114 (2): 28–33. [Polunina A.G., Osinovskaya N.A., Gudkova A.N., Gekht A.B. The effect of cytoflavin on asthenia symptoms, emotional state and autonomic regulation in patients with organic asthenic disorder. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S. S. Korsakova*. 2014; 114 (2): 28–33. (in Russian)]
 41. Ивлева И.Ю., Смирнов В.Е. Применение препарата цитофлавин при хронической ишемии головного мозга в условиях дневного стационара. *Журнал международной медицины*. 2017; 2 (25): 61–64. [Ivleva I.Yu., Smirnov V.E. The use of the drug Cytoflavin in chronic cerebral ischemia in a day hospital. *Zhurnal mezhdunarodnoj meditsiny*. 2017; 2 (25): 61–64. (in Russian)]
 42. Реброва О.Ю., Федяева В.К. Оценка риска систематических ошибок в одномоментных исследованиях диагностических тестов: русскоязычная версия вопроса QUADAS. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2017; 1: 11–14. [Rebrova O. Yu., Fedyeva V.K. Assessment of the risk of bias in cross-sectional studies of diagnostic tests: Russian version of the QUADAS questionnaire. *Meditsinskie Tekhnologii. Otsenka i Vybor* 2017; 1: 11–14. (in Russian)]

Информация об авторах

Журавлева Марина Владимировна — д. м. н., профессор, зам. директора ЦКФ, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-9198-8661

Городецкая Галина Ивановна — ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-7322-3323

Резникова Татьяна Сергеевна — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-2667-6167

Васюкова Наталия Сергеевна — ФГБНУ «Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской академии наук», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-9482-4497

Архипов Владимир Владимирович — д. м. н., профессор, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1441-3418

Сереброва Светлана Юрьевна — д. м. н., профессор, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-7163-7119

About the authors

Marina V. Zhuravleva — D. Sc. in medicine, Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-9198-8661

Galina I. Gorodetskaya — Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-7322-3323

Tatiana S. Reznikova — I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Research Institute for Healthcare and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-2667-6167

Natalia S. Vasyukova — All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Scriabin and Y. R. Kovalenko (Federal Scientific Center) of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-9482-4497

Vladimir V. Arkhipov — D.Sc. in medicine, Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1441-3418

Svetlana Yu. Serebrova — D.Sc. in medicine, Professor, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-7163-7119