



Оценка эффективности и безопасности цитофлавина в качестве нейропротектора на основе систематического обзора

Е. К. Красова✉, И. А. Титович, К. О. Сидоров, С. В. Оковитый

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А

✉ Контактное лицо: Красова Елена Константиновна. E-mail: elena.krasova@spcru.ru

ORCID: Е. К. Красова – <https://orcid.org/0000-0001-7785-4256>;
И. А. Титович – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>;
К. О. Сидоров – <https://orcid.org/0000-0002-7573-1719>;
С. В. Оковитый – <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>.

Статья поступила: 14.10.2024

Статья принята в печать: 19.12.2024

Статья опубликована: 20.12.2024

Резюме

Введение. Неврологические заболевания занимают одно из первых мест по показателю DALY (Disability-adjusted life year) и выступают второй причиной смертности в мире. Наблюдается тенденция к омоложению и увеличению заболеваемости этой группы патологий. Лекарственная терапия, направленная на нейропротекцию и улучшение восстановления неврологических функций, согласно клиническим рекомендациям, включает в себя сукцинатсодержащий препарат – Цитофлавин®. Однако эти рекомендации основаны на очень ограниченном количестве исследований (для Цитофлавина® – 4 исследования). В связи с огромным количеством работ в области применения сукцинатсодержащих препаратов в качестве нейропротекторов, отсутствием количественной оценки результатов исследований перспективным представляется проведение систематических обзоров и метаанализов в этой области.

Цель. Оценка эффективности и безопасности применения Цитофлавина® в качестве нейропротектора на основе систематического обзора.

Материалы и методы. Систематический обзор результатов исследований был проведен согласно критериям PRISMA 2020. Поиск публикаций проводили по базам данных PubMed, Medline, а также российским научным электронным библиотекам eLibrary.Ru и РИНЦ. Также осуществляли поиск материалов в системах отечественного и международного реестра клинических исследований.

Результаты и обсуждение. В обзор вошло 18 публикаций, включающих описание терапии 10 патологий неврологического генеза. Наибольшая часть исследований была посвящена терапии ишемического инсульта ($n = 4/18$; 22,22 %) и проявлениям когнитивной дисфункции ($n = 5/18$; 27,78 %). Пул материалов включал в себя разнообразные по дизайну исследования, однако большая часть была представлена открытыми сравнительными рандомизированными/нерандомизированными исследованиями. Анализ источников показал, что положительный эффект при применении Цитофлавина® и целесообразность включения его в схему терапии отмечается во всех публикациях. Однако многие исследования имеют низкую статистическую мощность ввиду маленьких размеров выборок пациентов, их гетерогенности и неполноты представления данных о лечении, отсутствия рандомизации.

Заключение. По результатам большинства клинических исследований показано, что применение Цитофлавина® является безопасным, а его назначение при неврологических заболеваниях различного генеза является целесообразным в связи со снижением частоты неблагоприятных неврологических исходов у пациентов. Для объективного результата исследований требуется проведение метааналитической оценки включенных в обзор публикаций.

Ключевые слова: нейропротекция, систематический обзор, Цитофлавин®, неврологические расстройства

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Е. К. Красова и И. А. Титович осуществляли поиск материалов, проводили скрининг и экстракцию данных, участвовали в написании систематического обзора. С. В. Оковитый отвечал за концепцию обзора, редактирование текста статьи, научное консультирование и утверждение окончательного варианта статьи для публикации. К. О. Сидоров осуществлял редактирование и оформление текста статьи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием оборудования ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России».

Для цитирования: Красова Е. К., Титович И. А., Сидоров К. О., Оковитый С. В. Оценка эффективности и безопасности цитофлавина в качестве нейропротектора на основе систематического обзора. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2025;14(1):285–318. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1948>

Evaluation of the efficacy and safety of cytoflavin as a neuroprotector based on a systematic review

Elena K. Krasova✉, Irina A. Titovich, Kirill O. Sidorov, Sergey V. Okovityi

Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University. 14A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Elena K. Krasova. **E-mail:** elena.krasova@spcpcu.ru

ORCID: Elena K. Krasova – <https://orcid.org/0000-0001-7785-4256>;

Irina A. Titovich – <https://orcid.org/0000-0002-1343-4663>;

Kirill O. Sidorov – <https://orcid.org/0000-0002-7573-1719>;

Sergey V. Okovityi – <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>.

Received: 14.10.2024

Accepted: 19.12.2024

Published: 20.12.2024

Abstract

Introduction. Currently, neurological diseases occupy one of the first places in terms of the DALY (Disability-adjusted life year) index and are the second cause of death in the world. There is a tendency towards rejuvenation and an increase in morbidity. Drug therapy aimed at neuroprotection and improving the restoration of neurological functions according to clinical recommendations includes a succinate-containing drug – Cytoflavin. However, these recommendations are based on a very limited number of studies (4 studies for cytoflavin). Due to the huge amount of work in the field of the use of succinate-containing drugs as neuroprotectors, the lack of quantitative assessment of research results, it seems promising to conduct systematic reviews and meta-analysis in this area.

Aim. Evaluation of the efficacy and safety of cytoflavin as a neuroprotector based on a systematic review.

Materials and methods. A systematic review of the research results was conducted according to the criteria of PRISMA 2020. The search for publications was carried out using PubMed, Medline databases, as well as Russian scientific electronic libraries eLibrary.Ru and RSCI. Materials were also searched in the systems of the national and international registry of clinical trials.

Results and discussion. The review included 18 publications, including a description of the therapy of 10 pathologies of neurological origin. The largest part of the studies was devoted to the treatment of ischemic stroke ($n = 4/18$; 22.22 %) and manifestations of cognitive dysfunction ($n = 5/18$; 27.78 %). The pool of materials included studies of various designs, but most of them were represented by open comparative randomized/non-randomized studies. An analysis of the sources showed that the positive effect of the use of cytoflavin and the expediency of including its therapy regimen is noted in all publications. However, many studies have low statistical power due to the small sample sizes of patients, their heterogeneity and incompleteness of providing treatment data and the lack of randomization.

Conclusion. According to the results of most clinical studies, it has been shown that the use of cytoflavin is safe, and its administration in neurological diseases of various origins is advisable due to a decrease in the frequency of adverse neurological outcomes in patients. For an objective research result, a meta-analytical assessment of the publications included in the review is required.

Keywords: neuroprotection, systematic review, cytoflavin, neurological disorders

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Elena K. Krasova and Irina A. Titovich searched for materials, conducted screening and data extraction, participated in writing a systematic review. Sergey V. Okovityi was responsible for the concept of the review, editing the text of the article, scientific advice and approval of the final version of the article for publication. Kirill O. Sidorov carried out editing and formatting of the text of the article.

Funding. The results of the work were obtained using equipment the Core Shared Research Facilities "Analytical Center" of the Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

For citation: Krasova E. K., Titovich I. A., Sidorov K. O., Okovityi S. V. Evaluation of the efficacy and safety of cytoflavin as a neuroprotector based on a systematic review. *Drug development & registration.* 2025;14(1):285–318. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1948>

ВВЕДЕНИЕ

Доказательная медицина представляет собой раздел медицины, основанный на доказательствах, предполагающий поиск, сравнение, обобщение и широкое распространение полученных доказательств для использования в интересах больных [10]. Основная цель внедрения принципов доказательной медицины в практику здравоохранения – оптимизация качества оказания медицинской помощи с точки зрения безопасности, эффективности, стоимости и других значимых факторов [11]. Оптимизация аналитической оценки доказательной информации может быть проведена при помощи систематического обзора и метаанализа. Эти методы занимают вершину в иерархии доказательств.

Неврологические заболевания, включая столбняк, менингиты, инсульты, черепно-мозговые травмы, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, опухоли центральной нервной системы и др., занимают одно из первых мест по показателю DALY (Disability-adjusted life year) и выступают второй причиной смертности в мире. В 2016 году они были диагностированы у 276 миллионов человек, при этом за последние тридцать лет общее число летальных исходов возросло на 61 % [1, 2]. Также наблюдается тенденция к омоложению и увеличению количества случаев неврологических расстройств [3].

Традиционно с целью терапии неврологических нарушений, например таких, как ишемический инсульт, черепно-мозговая травма, применяется комплексный сукцинатсодержащий препарат – Цитофлавин®, включающий в себя инозин, никотинамид, рибофлавин, янтарную кислоту, обладающий антигипоксическим действием¹ [4].

Янтарная кислота является естественным субстратом сукцинатдегидрогеназы – одного из комплексов дыхательной энерготранспортной цепи, основной функцией которого является восстановление FAD. В условиях гипоксии FAD-зависимое звено цикла трикарбоновых кислот угнетается позже NAD-зависимых оксидаз, поэтому в клетке некоторое время поддерживается энергетический обмен при наличии сукцината, как субстрата для окисления в митохондриях. Янтарная кислота выступает в качестве интермедиата различных биохимических циклов и лиганда специфических рецепторов (SUCNR1, GPR91), расположенных на поверхности цитоплазматической мембраны и сопряженных с G-белками. При активации рецепторов усиливается процесс реабсорбции фосфата и глюкозы, глюконеогенеза, повышается артериальное давление [4, 5]. Рибофлавин, как кофермент, повышает активность сукцинатдегидрогеназы, а также способен восстанавливать глутатион, что оказывает не прямое антиоксидантное действие.

¹ Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. М.: Всероссийское общество неврологов; 2021. 260 с.

Никотинамид, также обладая коферментными свойствами, способствует активации NAD-зависимых ферментных систем, но в меньшей степени, чем NAD. Инозин, входящий в состав, повышает количество пуриновых нуклеотидов, участвующих в ресинтезе макроэргов – АТФ и ГТФ, вторичных мессенджеров – цАМФ и цГМФ, а также нуклеиновых кислот. Исследования также демонстрируют способность инозина несколько снижать активность ксантиноксидазы, что приводит к подавлению продукции высокоактивных форм и соединений кислорода [4].

Стоит отметить, что клинические рекомендации в отношении применения Цитофлавина® основаны на очень ограниченном количестве исследований: всего 4 исследования, из которых два – многоцентровые рандомизированные [6, 7], одно – открытое рандомизированное контролируемое исследование [8], одно – рандомизированное сравнительное исследование [9].

В связи с большим количеством исследований в области применения сукцинатсодержащих препаратов в качестве нейропротекторов, отсутствием количественной оценки степени согласованности или расхождения результатов исследований перспективным представляется проведение систематических обзоров и метаанализа в этой области.

Целью нашего исследования является оценка эффективности и безопасности Цитофлавина® в качестве нейропротектора на основе систематического обзора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор результатов исследований был проведен согласно критериям PRISMA 2020 [12, 13]. Протокол исследования был составлен в октябре 2023 года.

Поиск публикаций проводили по базам данных PubMed, Medline, а также российским научным электронным библиотекам eLibrary.Ru и РИНЦ. Также осуществляли поиск материалов в системах официального реестра клинических исследований Минздрава России² и международного реестра клинических исследований³.

Для поиска информации в базах eLibrary.Ru и РИНЦ были использованы следующие ключевые слова: «Цитофлавин», «клинические исследования», «нейропротектор». Чтобы провести поиск точных словосочетаний, при запросе словосочетание заключали в кавычки. Так, в случае eLibrary.Ru поиск посредством доступной на сайте опции «расширенный поиск» проводили с внесением в диалоговое окно сочетания слов «Цитофлавин» AND «клинические исследования» AND «нейропротектор».

² Государственный реестр клинических исследований. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>. Ссылка активна на 09.10.2023.

³ National Library of Medicine: ClinicalTrials.gov Available at: <https://clinicaltrials.gov/> Accessed: 09.10.2023.

В базах данных PubMed и Medline поиск проводили по ключевым словам: (cytoflavin) AND (clinical studies) AND (neuroprotector). Ограничения по датам и языкам публикаций отсутствовали. При поиске публикаций с использованием разных баз данных часть фильтров в них была идентичной. Вместе с тем некоторые из них имели ограниченные опции выбора, что представляло определенные трудности при обобщении и представлении результатов поиска. Ниже приведен перечень баз данных с указанием использованных фильтров.

Поиск в базах данных PubMed и Medline ограничивали по дизайну исследований, включая такие типы дизайна, как Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Evaluation Study, Multicenter Study, Observational Study, Randomized Controlled Trial. В базе данных eLibrary.Ru и РИНЦ в диалоговом окне «Где искать?» поиск осуществляли по следующим критериям: «в названии», «в аннотации», «в ключевых словах». «Тип публикации» определяли как «статьи в журналах». Дополнительными критериями поиска служили параметры «искать с учетом морфологии» и «искать в публикациях, имеющих полный текст на eLibrary.Ru».

В обзор включались исследования, соответствующие следующим критериям:

1. *Участники*: дети от года и взрослые с диагностированными неврологическими расстройствами.
2. *Концепт*: нейропротекторная терапия неврологических расстройств препаратом Цитофлавин®. В обзор включали публикации, основанные на исследовании по оценке эффективности и безопасности нейропротекции в формате монотерапии по сравнению с отсутствием вмешательства (использование плацебо). Путь введения – внутривенный, пероральный. Вместе с тем добавлялись публикации, имеющие сведения о влиянии на неврологический статус, динамику когнитивных функций у пациентов на фоне терапии, показатель смертности и частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций.
3. *Контекст*: все вмешательства, проводимые у пациентов, выполнялись в условиях стационарных отделений медицинских организаций (отделение реанимации / отделение реанимации и интенсивной терапии).
4. *Источники доказательств*: рандомизированные контролируемые (проспективные) испытания с двойным или тройным слепым контролем, открытые экспериментальные исследования (обсервационные проспективные и ретроспективные), опубликованные в журналах, сборниках трудов конференций; протоколы планирующихся/текущих исследований в реестрах клинических исследований.

Извлечение данных производили с использованием стандартизированных форм, которые включали в себя общую информацию (наименование статьи,

авторы, год, спонсор, цель исследования, заявленная авторами), дизайн исследований, наличие сокрытия распределения, рандомизации, ослепления, критериев включения/исключения, объем выборки, возраст, пол. Дополнительная информация включала полноту представления данных / выборочное представление данных, продолжительность исследований, описание вмешательства, контрольной группы, дозу, продолжительность терапии, нежелательные явления, снижение частоты неблагоприятных неврологических исходов у пациентов, показатель смертности.

Для характеристики включенных в обзор исследований был использован описательный статистический анализ. Полученные результаты аккумулированы в формате таблиц, схем и инфографики (рисунок 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Идентификация, скрининг, включение в обзор доказательств

Алгоритм поэтапного поиска исследований представлен на рисунке 1. На первом этапе было получено следующее количество публикаций, удовлетворяющих совокупным критериям: 1 публикация, индексированная в PubMed и Medline, 220 – в eLibrary.Ru, РИНЦ. Также на этапе предварительного отбора включены 6 клинических исследований из системы официального реестра клинических исследований Минздрава России и 5 – из международного реестра клинических исследований. Материалы, полученные из этих систем, удовлетворяли всем вышеприведенным критериям поиска. Таким образом, на этапе идентификации суммарно пул материалов был представлен 232 исследованиями.

Этап идентификации включал в себя, помимо системного поиска по критериям, отбор по названиям и абстрактам публикаций. На этом этапе два исследователя независимо друг от друга провели скрининг, по результатам которого были удалены нерелевантные публикации ($n = 111$). В случае расхождения мнений о включении публикаций в дальнейший процесс скрининга консенсус был достигнут после обсуждения. Далее проводили исключение дублированных статей (всего было исключено 11 публикаций). По результатам этапа идентификации, число отобранных статей составило 110.

На этапе скрининга в результате независимой работы двух исследователей с абстрактами в совокупности 47 исследований были исключены из обзора. Основные причины исключения включали несоответствие основной теме обзора, возраста популяции, а также те случаи, когда статьи являлись клиническими рекомендациями или клиническими случаями. Далее проводили отбор полнотекстовых версий публикаций и их результатов. В результате было исключено 9 исследований. Дальнейшую оценку на критерии приемлемости проводили для 54 публикаций.

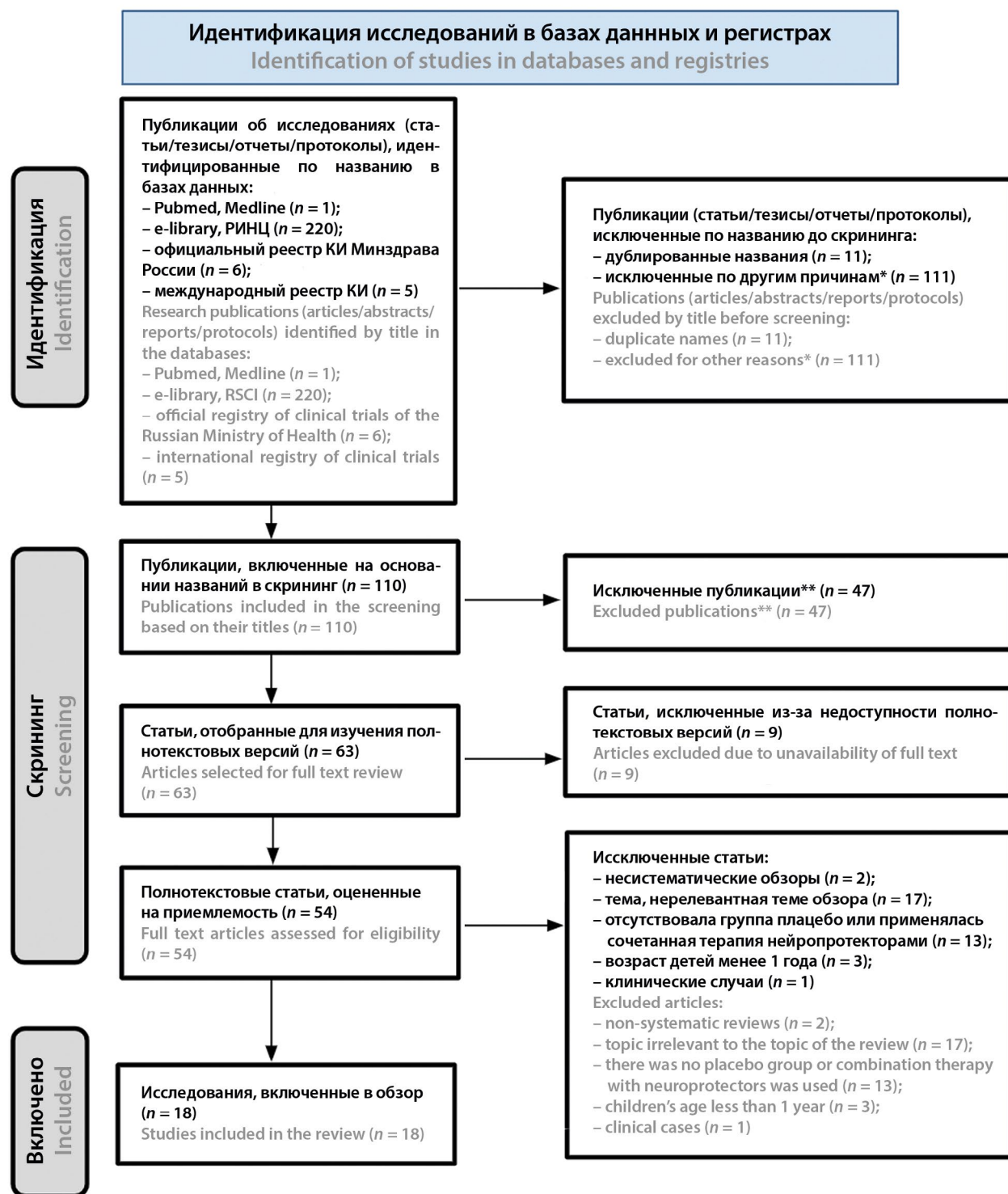


Рисунок 1. Диаграмма систематического обзора. Использован макет PRISMA 2020 [13]

Примечания: * Критерии исключения: не соответствуют основной цели обзора; исследования на животных; является обзором, как заявлен в названии.

** Критерии исключения: тезисы (абстракты) не соответствуют основной цели данного обзора; являются клиническими рекомендациями; являются клиническими случаями; возраст исследуемой популяции не соответствует цели данного обзора

Figure 1. Systematic review diagram. PRISMA 2020 layout used [13]

Notes: * Exclusion criteria: not relevant to the main purpose of the review; animal research; is a review as stated in the title.

** Exclusion criteria: abstracts (abstracts) do not correspond to the main purpose of this review; are clinical recommendations; are clinical cases; The age of the study population is not appropriate for the purpose of this review

В итоге 36 исследований, индексируемых в eLibrary.Ru, РИНЦ, были исключены из обзора, так как представляли собой несистематические обзоры литературы ($n = 2$), клинические случаи ($n = 1$), не соответствовали теме настоящего обзора ($n = 17$), возраст исследуемой популяции был менее 1 года ($n = 3$), в исследовании отсутствовала группа плацебо или применялась сочетанная терапия нейропротекторами ($n = 13$). Всего 18 исследований полностью соответствовали заявленным критериям отбора и были оценены как приемлемые для анализа и обобщения при последующем написании обзора.

Характеристика исследований

Все статьи, вошедшие в обзор, представляют собой исследования, опубликованные в медицинских журналах. Динамика публикаций исследований по годам представлена на рисунке 2. Подавляющее число исследований было выполнено на территории Российской Федерации ($n = 16/18$; 89 %), небольшая часть – в Казахстане ($n = 1/18$; 5,5 %) и Республике Беларусь ($n = 1/18$; 5,5 %). Подробное распределение испытаний по странам и городам приведено на рисунке 3. Среднее количество участников составило более 116 человек. Соотношение между запланированным числом участников и реальным значением сошлось в 94,5 % исследований ($n = 17/18$).

Стоит отметить разнообразный спектр патологий, включенных в обзор. Наибольшая часть исследований была посвящена терапии ишемического инсульта ($n = 4/18$; 22,22 %) и проявлениям когнитивной дисфункции ($n = 5/18$; 27,78 %). В меньшей степени встречались стенозы или окклюзии артерий ($n = 2/18$; 11,11 %). Единичные исследования были посвящены нейропротекторной терапии Цитофла-

вином® при геморрагическом инсульте ($n = 1/18$; 5,56 %), диабетической полинейропатии ($n = 1/18$; 5,56 %), астеническом синдроме ($n = 1/18$; 5,56 %), нейросифилисе ($n = 1/18$; 5,56 %), рассеянном склерозе ($n = 1/18$; 5,56 %), транзиторных ишемических атаках ($n = 1/18$; 5,56 %). Средний возраст пациентов в исследовании составил 47,3 года.

Большая часть исследований была проведена с включением пациентов обоих полов ($n = 13/18$; 72,22 %). В 22,22 % исследований данные о половой принадлежности пациентов отсутствовали.

В 27,78 % публикаций ($n = 5/18$) авторы описывали дизайн как открытое сравнительное исследование (3-я категория). Открытые сравнительные рандомизированные исследования (2-я категория) встречались в 11,11 % ($n = 2/18$). В 4 статьях дизайн был определен как проспективное рандомизированное исследование (22,22 %) (2-я категория). Многоцентровые двойные плацебоконтролируемые рандомизированные исследования встретились в 16,67 % публикаций ($n = 3/18$) (1-я категория). Единично в выборку вошли многоцентровое рандомизированное пострегистрационное контрольно-сравнительное исследование ($n = 1/18$; 5,56 %) (1-я категория), открытое простое проспективное исследование ($n = 1/18$; 5,56 %) (3-я категория), открытое проспективное рандомизированное исследование ($n = 1/18$; 5,56 %) (2-я категория).

Только в 5 исследованиях было дано описание метода рандомизации ($n = 5/18$; 27,78 %). В остальных публикациях описание методологии рандомизации отсутствовало ($n = 7/18$; 38,89 %).

Продолжительность исследований была описана во всех публикациях, вошедших в обзор, и составила в среднем 83 дня (размах: 2 суток – 1 год).

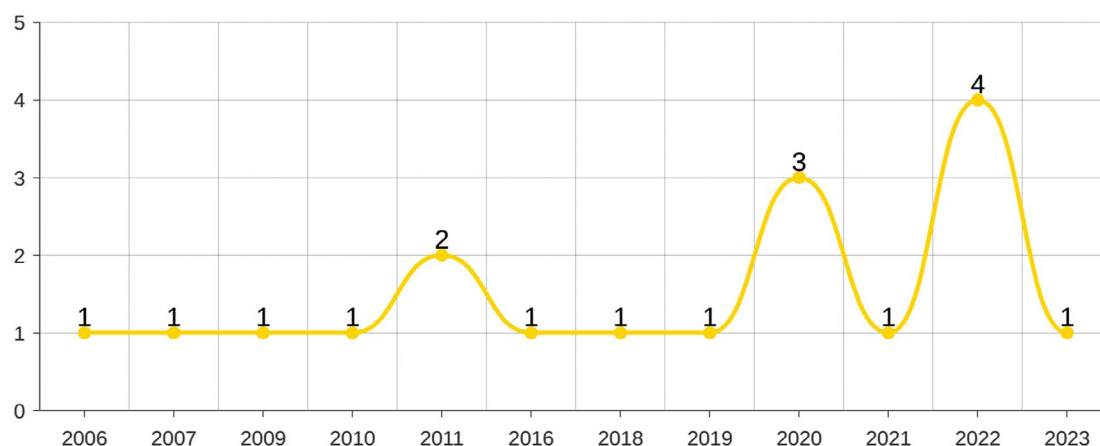


Рисунок 2. Динамика публикаций исследований по годам

Figure 2. Dynamics of research publications by year

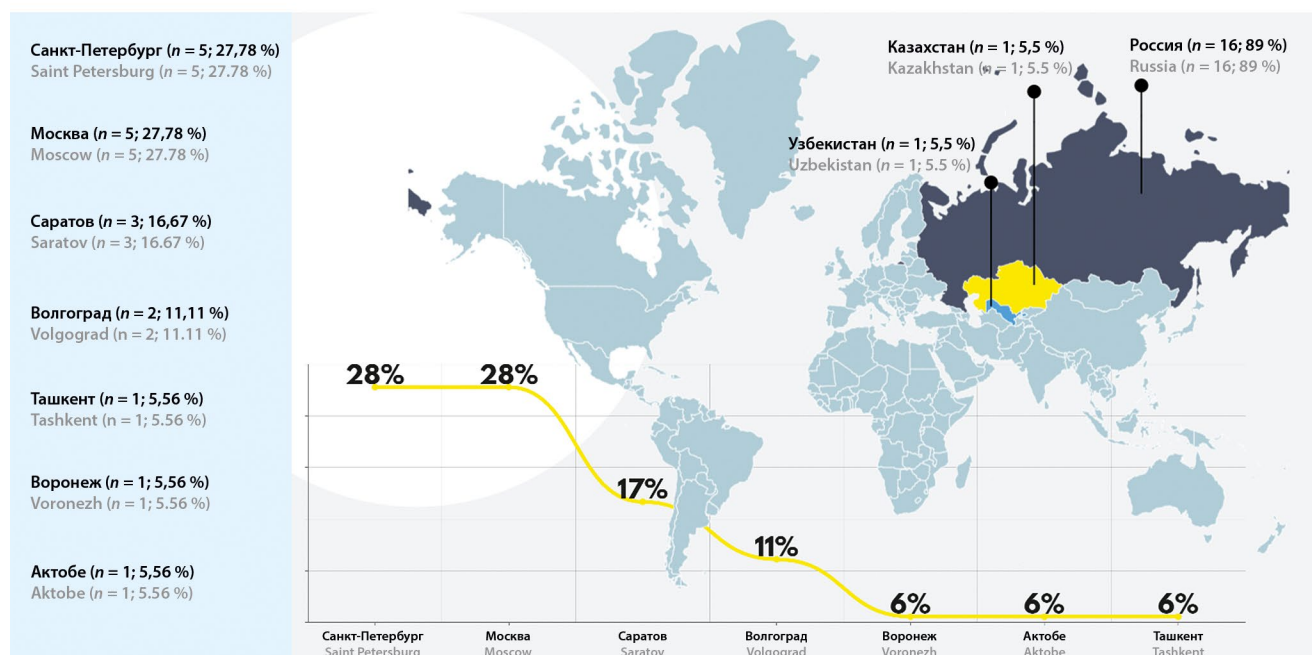


Рисунок 3. Распределение исследований по странам и городам

Figure 3. Distribution of studies by countries and cities

Все исследования, вошедшие в обзор, были разделены на 3 категории в зависимости от дизайна. Краткая характеристика каждого испытания приведена в таблице 1.

Анализ целей вошедших в систематический обзор исследований показал, что в 61,11 % публикаций авторы оценивали только эффективность терапии Цитофлавином® ($n = 11/18$), в 38,89 % – проводилась комплексная оценка эффективности и безопасности применения препарата ($n = 7/18$).

В подавляющем большинстве статей оценивалась динамика неврологического статуса у пациентов ($n = 16/18$; 88,89 %) и когнитивных функций ($n = 6/18$; 33,33 %). С целью оценки неврологического статуса и когнитивных нарушений применялись специализированные тесты и шкалы (MMSE; тест Лурия; МоСА и др.) и осмотры специалистов. Единичные исследования учитывали динамику астенического синдрома ($n = 1/18$; 5,56 %), объема очага острой ишемии ($n = 1/18$; 5,56 %) и показатель летальности ($n = 2/18$; 11,11 %). В 38,89 % публикаций проводилась оценка нежелательных лекарственных реакций на прием Цитофлавина® ($n = 7/18$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается отчетливая тенденция к увеличению числа публикаций по теме нейропротекции, что обуславливает актуальность систематизации полученных в клинических исследованиях результатов и их обобщения путем про-

ведения систематических обзоров и метаанализа для более качественного формирования терапевтических стратегий.

Проведенный систематический обзор включил 18 публикаций в индексируемых базах данных PubMed, eLibrary.Ru, РИНЦ. В источниках было описано 10 патологий неврологического генеза. Во всех публикациях авторами сообщалось о положительном эффекте при применении Цитофлавина® и целесообразности включения его в схему терапии. Полученные результаты согласуются с ранее опубликованным систематическим обзором с метааналитической оценкой применения Цитофлавина® как нейропротектора [32].

Анализ динамики объема очага ишемического поражения проводился в публикации С. А. Румянцевой и соавторов. В исследовании было отмечено положительное влияние Цитофлавина® на морфологическую картину на 21 день терапии. Наблюдалось снижение объема очага на 26 % по сравнению с контрольной группой [22].

Показатель летальности был оценен в 2 публикациях у пациентов с ишемическим инсультом. А. И. Федин и соавторы отмечали снижение смертности в 2,4 раза при введении препарата в период 6–12 ч от начала инсульта, в 1,8 раза – при введении через 12–24 ч [14]. В исследовании О. Юденковой и Жукова В. применение Цитофлавина® в течение 10 дней позволило снизить показатель трехнедельной летальности на 13,5 % по сравнению с больными, получающими только базисную терапию [31].

Таблица 1. Характеристика исследований, вошедших в обзор
Table 1. Characteristics of studies included in the review

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
1 категория 1 category								
10	Оценка эффективности применения Цитофлавина® в качестве метаболического нейропротектора в терапии больных ишемическим инсультом в остром периоде (первые 6–24 ч от начала заболевания) Evaluation of the effectiveness of Cytoflavin® as a metabolic neuroprotector in the treatment of patients with ischemic stroke in the acute period (the first 6–24 hours from the onset of the disease)	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Multicenter, double-blind, placebo-controlled study	600 пациентов (295 мужчин; 305 женщин); возраст 45–60 лет 600 patients (295 men; 305 women); age 45–60 years	Ишемический инсульт в остром периоде Ischemic stroke in the acute period	1 группа – Цитофлавин® вводили 2 р/сут в/в капельно на 400 мл 5 % раствора глюкозы 10 суток на фоне базисной терапии. 2 группа (контрольная) – вводили активное плацебо Group 1 – Cytoflavin® was administered 2 times a day intravenously in 400 ml of 5 % glucose solution for 10 days against the background of basic therapy. Group 2 (control) – active placebo was administered.	Шкала MMSE; шкала NIH; индекс Бартела MMSE scale; NIH scale; Barthel index	1. Применение Цитофлавина® в первые 6–12 ч от начала развития инсульта способствовало более ↑ регрессу очаговых неврологических расстройств и ↓ периода реабилитации. 2. Отмечалось ↓ летальности в 2,4 раза при введении препарата в период 6–12 ч от начала инсульта, в 1,8 раза – при введении через 12–24 ч. 3. Статистически значимые результаты получены по показателю неврологического статуса на 120 суток. Индекс Бартела составлял 78,3 % против 56,82 % у группы плацебо. 4. Нежелательные лекарственные реакции отсутствовали 1. The use of Cytoflavin® in the first 6–12 hours from the onset of stroke contributed to more ↑ regression of focal neurological disorders and ↓ rehabilitation period. 2. There was a ↓ mortality rate of 2.4 times when the drug was administered within 6–12 hours from the onset of stroke, and 1.8 times when administered after 12–24 hours. 3. Statistically significant results were obtained in terms of neurological status on day 120. The Barthel index was 78.3 % versus 56.82 % for the placebo group. 4. There were no adverse drug reactions	[14]

Продолжение таблицы 1

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/ безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
2	Оценка эффективности и безопасности применения Цитофлавина® на фоне базовой терапии больных с рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом в стадии обострения Evaluation of the effectiveness and safety of the use of Cytoflavin® against the background of basic therapy for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the acute stage	Многоцентровое рандомизированное пост-регистрационное контрольно-сравнительное исследование Multicenter randomized post-registration control and comparative study	94 пациента (нет данных о половой принадлежности); возраст 18–55 лет 94 patients (no data on gender); age 18–55 years	Рецидивирующе-ремитирующий и вторично-прогрессирующий рассеянный склероз (РС) в стадии обострения Relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis (MS) in the acute stage	1 группа – Цитофлавин® на фоне базисной терапии РС. 2 группа – только базисная терапия. Через 5 дней терапии на основании результатов кажда- ющей группа была разделена на 2 подгруппы: подгруппа 1А – Цитофлавин® с базисной терапией; подгруппа 1Б – + получала кортикостероиды (КС) (пульс-терапия в течение 3–5 дней); подгруппа 2А – базисная терапия; подгруппа 2Б – + получала КС (пульс-терапия в течение 3–5 дней) Group 1 – Cytoflavin® against the background of basic therapy for MS. Group 2 – basic therapy only. After 5 days of therapy, based on the results, each group was divided into 2 subgroups: subgroup 1A – Cytoflavin® with basic therapy; subgroup 1B – + received corticosteroids (CS) (pulse therapy for 3–5 days); subgroup 2A – basic therapy; subgroup 2B – + received CS (pulse therapy for 3–5 days)	Шкалы EDSS и FS; осмотр офтальмологом; клинический и биохимический анализы крови; опросник когнитивных неудач; тест повторения цифр; шкала MMSE; опросник ИОЖК EDSS and FS scales; examination by an ophthalmologist; clinical and biochemical blood tests; Cognitive Failures Questionnaire; digit repetition test; IQL MMSE scale; IQL questionnaire	1. В группе 1 41,5 % (22 человека) не нуждались в назначении КС по сравнению с группой 2 – 34 % (14 больных) ($p < 0,001$). 2. У 83 из 94 (88,3 %) больных наблюдался частичный ↓ симптомов заболевания и ↓ степени тяжести по шкале EDSS. 3. Применение Цитофлавина® купировало обострение РС и ↓ неврологическую симптоматику у всех больных. 4. В подгруппе 1Б степень инвалидизации по шкале EDSS ↓ примерно на 0,17 балла по сравнению с группой без введения Цитофлавина® 1. In group 1, 41.5 % (22 people) did not need to prescribe CS compared to group 2 – 34 % (14 patients) ($p < 0.001$). 2. 83 out of 94 (88.3 %) patients had partial ↓ symptoms of the disease and ↓ severity on the EDSS scale. 3. The use of Cytoflavin® relieved exacerbation of MS and ↓ neurological symptoms in all patients. 4. In subgroup 1B, the degree of disability on the EDSS scale is ↓ by approximately 0.17 points compared to the group without Cytoflavin® administration	[15]

Продолжение таблицы 1

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/ безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
3	Оценка эффективности и безопасности комбинированного метаболитического препарата, содержащего инозин, никотинамид, рибофлавин и янтарную кислоту, для лечения диабетической нейропатии Evaluation of the effectiveness and safety of a combination metabolic drug containing inosine, nicotinamide, riboflavin and succinic acid for the treatment of diabetic neuropathy	Многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное клиническое исследование Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial	216 пациентов (мужчины и женщины); возраст 45–74 года 216 patients (men and women); age 45–74	Диабетическая полинейропатия (ДПН) Diabetic polyneuropathy (DPN)	1 группа – схема: 1–10 день – Цитофлавин® в/в 1 р/день в дозе 20 мл, разбавленный 200 мл физиологического раствора, со скоростью 3–4 мл/мин; 11–86 день – Цитофлавин® по 2 таблетки 2 р/день п/о (утром и вечером не позднее 18:00). 2 группа – активное плацебо, аналогичная 1 группе схема терапии Group 1 – scheme: days 1–10 – Cytoflavin® IV 1 time per day at a dose of 20 ml, diluted with 200 ml of saline solution, at a rate of 3–4 ml/min; Days 11–86 – Cytoflavin® 2 tablets 2 times a day p/o (morning and evening no later than 18:00). Group 2 – active placebo, treatment regimen similar to group 1	Шкала TSS; шкала NIS-LL; тест зрительного сканирования и рабочей памяти, тест TMT; шкала FAS TSS scale; NIS-LL scale; visual scanning and working memory test; TMT test; FAS scale	1. В группе Цитофлавина® изменение по шкале TSS через 12 недель составило –2,65 (±1,46) против –1,73 (±1,51) в группе плацебо ($p < 0,0001$). 2. Анализ показателей TSS выявил статистически значимые межгрупповые различия в динамике интенсивности парестезии и онемения начиная с 11 дня ($p = 0,035$ и $p = 0,001$). 3. ↓ симптомов ДПН было отмечено в группе Цитофлавина® вне зависимости от уровня компенсации сахарного диабета 2 типа, однако ↑ результаты наблюдались у больных с исходным значением TSS <7,5 балла. 4. К 57 дню статистически значимые межгрупповые различия были выявлены по динамике интенсивности компонента «жжение» ($p = 0,005$). 5. Цитофлавин® показал приемлемый профиль безопасности 1. In the Cytoflavin® group, the change in TSS after 12 weeks was –2.65 (±1.46) versus –1.73 (±1.51) in the placebo group ($p < 0.0001$). 2. Analysis of TSS indicators revealed statistically significant intergroup differences in the dynamics of the intensity of paresthesia and numbness starting from day 11 ($p = 0.035$ and $p = 0.001$). 3. ↓ symptoms of DPN were noted in the Cytoflavin® group, regardless of the level of compensation for type 2 diabetes mellitus; however, ↑ results were observed in patients with an initial TSS value <7.5 points. 4. By day 57, statistically significant intergroup differences were identified in the dynamics of the intensity of the “burning” component ($p = 0.005$). 5. Cytoflavin® showed an acceptable safety profile	[16]

Продолжение таблицы 1

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
4	Оценка возможности профилактики когнитивных расстройств после длительных хирургических операций у пациентов пожилого возраста с помощью оригинального нейрометаболического сукцинатсодержащего препарата Assessing the possibility of preventing cognitive disorders after long-term surgical operations in elderly patients using an original neurometabolic succinate-containing drug	Многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized trial	200 пациентов (мужчины и женщины); 5 пациентов досрочно выбыли из исследования в предоперационный период; возраст 60–80 лет 200 patients (male ranks and women); 5 patients dropped out of the study early during the preoperative period; age 60–80 years	Когнитивные расстройства после длительных хирургических операций Cognitive impairment after long-term surgery	Основная группа – в/в Цитофлавин® по схеме 20 мл в 200 мл натрия хлорида, капельно, 1 р/сут до 5 суток, затем по 2 таблетки за 30 мин до приема пищи 2 р/день. Контрольная группа – плацебо, аналогичная основной группе схемы Main group – IV Cytoflavin® according to the regimen of 20 ml in 200 ml of sodium chloride, drip, 1 time per day for up to 5 days, then 2 tablets 30 minutes before meals 2 rubles/day. Control group – placebo, scheme similar to the main group	Шкала MoCA; оценка частоты нежелательных явлений (НЯ), серьезных нежелательных явлений (СНЯ) MoCA scale; assessment of the frequency of adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs)	1. К концу терапии общий балл по шкале MoCA составил $26,4 \pm 1,96$ в основной группе и $25,0 \pm 2,83$ в контрольной группе ($p < 0,001$). К 31 дню разница между группами по среднему изменению общего балла составила 1,56 балла (95 % ДИ 1,015; 2,113; $p < 0,0001$) в пользу исследуемого препарата. 2. Цитофлавин продемонстрировал приемлемый профиль безопасности 1. By the end of therapy, the total MoCA score was $26,4 \pm 1,96$ in the main group and $25,0 \pm 2,83$ in the control group ($p < 0,001$). By day 31, the difference between groups in the mean change in total score was 1,56 points (95 % CI 1,015, 2,113; $p < 0,0001$) in favor of the study drug. 2. Cytoflavin demonstrated an acceptable safety profile	[17]

Продолжение таблицы 1

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
2 категория 2 category								
5	Оценка эффективности ком- плексной терапии больных нейросифилисом, в кото- рой специфическая проти- восифилитическая терапия была поддержана комби- нированным нейропротек- тором – Цитофлавином® Evaluation of the effective- ness of complex therapy for patients with neurosyphilis, in which specific antisyphi- litic therapy was supported by a combined neuropro- tector - Cytoflavin®	Открытое сравнитель- ное рандомизирован- ное исследование Open comparative ran- domized trial	46 пациентов (26 мужчин; 20 жен- щин); возраст 25– 67 лет 46 patients (26 men; 20 women); age 25– 67 years	Нейросифилис Neurosyphilis	Основная группа – Цито- флавин® в/в инфузии 10 дней в дозе 10 мл на 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия; затем п/о прием по 2 таблетки 2 р/день на про- тяжении 25 дней. Группа «активное плаце- бо» – плацебо вводилось по схеме основной группы Main group – Cytoflavin® intravenous infusion for 10 days at a dose of 10 ml per 100 ml of 0.9 % sodium chloride solution; then p/o take 2 tablets 2 times a day for 25 days. “Active placebo” group – placebo was administered according to the scheme of the main group	Клинические дан- ные в динамике наблюдения; дуп- лексное сканиро- вание церебраль- ных сосудов, МРТ, ЭНМ, нейропсихо- логическое тести- рование Clinical data during observation; duplex scanning of cerebral vessels, MRI, ENM, neuropsychological testing	Динамика жалоб через 6 месяцев после начала терапии у больных основной группы статистически от- личалась от группы 2 в отношении показателей: – головная боль (16,0 % против 33,3 % в группе плацебо, $p = 0,009$); – головокружение (8,0 % против 28,6 % в группе плацебо, $p = 0,032$); – снижение зрения (20,0 % против 28,6 % в группе плацебо, $p = 0,044$); – боль (8,0 % против 33,3 % в группе плацебо, $p = 0,044$), – симптомы невралгии (8,0% против 52,4 % в группе плацебо, $p = 0,004$); – вегетативное расстройство (12,0 % против 57,1 % в группе плацебо, $p = 0,012$) The dynamics of complaints 6 months after the start of therapy in patients of the main group were statistically different from group 2 in terms of indicators: – headache (16.0% versus 33.3 % in the placebo group, $p = 0.009$); – dizziness (8.0 % versus 28.6 % in the placebo group, $p = 0.032$); – decreased vision (20.0 % ver- sus 28.6% in the placebo group, $p = 0.044$); – pain (8.0 % versus 33.3 % in the placebo group, $p = 0.044$), – symptoms of neurasthenia (8.0 % versus 52.4 % in the placebo group, $p = 0.004$); – autonomic disorder (12.0 % versus 57.1 % in the placebo group, $p = 0.012$)	[18]

Продолжение таблицы 1

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
6	Оценка клинической эффективности интраоперационного применения Цитофлавина® в профилактике и коррекции нарушений когнитивных функций у хирургических пациентов с неотложным неврологическим и психосоматическим анамнезом Evaluation of the clinical effectiveness of intraoperative use of Cytoflavin® in the prevention and correction of cognitive impairment in surgical patients with an uncomplicated neurological and psychosomatic history	Перспективное клиническое контролируемое рандомизированное исследование Prospective clinical controlled randomized trial	60 пациентов (женщины); данные о возрасте нет 60 patients (women); no age information	Послеоперационная когнитивная дисфункция Postoperative cognitive dysfunction	Основная группа – за 30 мин до операции больным проводили инфузию 20,0 мл Цитофлавина®, разведенного в 200,0 мл 5 % глюкозы. Контрольная группа – плацебо вводилось по схеме основной группы Main group – 30 minutes before surgery, patients received an infusion of 20.0 ml of Cytoflavin® diluted in 200.0 ml of 5 % glucose. Control group – placebo was administered according to the scheme of the main group	Исследование слухоречевой памяти по Лурии, шкала MMSE, определение интегрального показателя общих умственных способностей по КОТ, таблицы Шульце Study of auditory-verbal memory according to Luria, MMSE scale, determination of the integral indicator of general mental abilities according to CAT, Schulte tables	Применение Цитофлавина® способствовало достоверному ↓ постнаркозной реабилитации в 1,3 раза; ↑ восстановлению исходного когнитивного статуса (результаты по шкале MMSE до операции: в контрольной группе – 28,31 балла, в основной – 27,93 балла; после операции: 27,8 и 28,4 балла соответственно); ↑ уровня концентрации и стойкости внимания The use of Cytoflavin® contributed to a significant ↓ post-anesthesia rehabilitation by 1.3 times; ↑ restoration of the initial cognitive status (results on the MMSE scale before surgery: in the control group - 28.31 points, in the main group - 27.93 points; after surgery: 27.8 and 28.4 points, respectively); ↑ level of concentration and attention span	[19]

Продолжение таблицы 1

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/ безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
7	Оценка влияния Цитофла- вина® на степень функцио- нального восстановления пациентов при включении его в комплексную тера- пию в раннем и позднем восстановительных пе- риодах ишемического ин- сульта Evaluation of the effect of Cytoflavin® on the degree of functional recovery of patients when included in complex therapy in the ear- ly and late recovery periods of ischemic stroke	Открытое сравнитель- ное рандомизирован- ное исследование Open comparative ran- domized trial	95 пациентов (муж- чины и женщины); возраст 18–70 лет 95 patients (men and women); age 18– 70 years	Ишемический инсульт Ischemic stroke	Основная группа – Цито- флавин® на фоне базисной терапии по схеме: 1–10 день – в/в по 10 мл на 200 мл 0,9 % раствора хло- рида натрия 1 р/день, затем 25 дней п/о по 2 таблетки 2 р/день. Контрольная группа – только базисная терапия Main group – Cytoflavin® against the background of basic therapy according to the scheme: days 1–10 – iv 10 ml per 200 ml of 0.9 % sodium chloride solution 1 time per day, then 25 days po 2 tablets 2 rubles/day. Control group – basic ther- apy only	Оригинальная анке- та для оценки кли- нических симпто- мов, шкала NIHSS и Ранкина; Ноттин- гемская шкала; ин- декс Бартела Original Clinical Sym- ptom Questionnaire, NIHSS and Rankin Scale; Nottingham scale; Barthel index	1. Отмечена позитивная динамика от терапии Цитофлавином®. Шкала NIHSS: основная группа: до лече- ния – 12,3 ± 6,3 балла, после лече- ния – 7,4 ± 3,2; у контроля: 11,9 ± 4,7 и 9,5 ± 4,3 (p < 0,05). 2. По шкале Бартела: 42,5 ± 7,5 балла до лечения и 68,3 ± 6,2 балла после курса терапии в основной группе против 43,7 ± 4,5 и 52,8 ± 5,7 балла в контрольной группе (p < 0,05). 3. У пациентов основной группы после проведенной терапии наблю- дались достоверно ↓ показатели времени центрального моторного проведения при исследовании верх- них и нижних конечностей с помо- щью транскраниальной магнитной стимуляции, центрального времени проведения N9–N20 и латентных периодов N20 и N30 при исследо- вании верхних конечностей с помо- щью коротколатентных соматосен- сорных вызванных потенциалов 1. Positive dynamics from Cytoflavin® therapy were noted. NIHSS scale: main group: before treatment – 12.3 ± 6.3 points; after treatment – 7.4 ± 3.2; in the control: 11.9 ± 4.7 and 9.5 ± 4.3 (p < 0.05). 2. According to the Barthel scale: 42.5 ± 7.5 points before treatment and 68.3 ± 6.2 points after the course of therapy in the main group versus 43.7 ± 4.5 and 52.8 ± 5.7 points in the control group (p < 0.05). 3. In patients of the main group after therapy, there were significantly ↓ in- dicators of central motor conduction time when studying the upper and lower extremities using transcranial magnetic stimulation, central con- duction time N9–N20 and latent peri- ods N20 and N30 when studying the upper extremities using short-latency somatosensory evoked potentials	[20]

Продолжение таблицы 1

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/ безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
8	Оценка эффективности и безопасности применения препарата Цитофлавин® в комплексной терапии пациентов, перенесших среднетяжелую форму COVID-19, с развитием легких когнитивных расстройств в исходе патологии Evaluation of the effectiveness and safety of the use of the drug Cytoflavin® in complex therapy of patients who have suffered a moderate form of COVID-19 with the development of mild cognitive impairment as a result of the pathology	Открытое проспективное рандомизированное исследование Open-label, prospective, randomized study	54 пациента (30 мужчин и 24 женщины); возраст 40–60 лет 54 patients (30 men and 24 women); age 40–60 years	Среднетяжелая форма COVID-19 с развитием легких когнитивных расстройств в исходе патологии Moderate form of COVID-19 with the development of mild cognitive impairment as a result of pathology	Основная группа – Цитофлавин® в дозе 10 мл на 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в/в капельно 10 дней. Группа сравнения – «активное плацебо» по схеме основной группы Main group – Cytoflavin® at a dose of 10 ml per 100 ml of 0.9 % sodium chloride solution intravenously for 10 days. The comparison group was “active placebo” according to the scheme of the main group	Шкалы MoCA; опросник SF-36 MoCA scales; SF-36 questionnaire	1. Через 10 дней терапии у пациентов основной группы исследования отмечено ↓ частоты жалоб на головные боли, головокружение и ↓ умственной работоспособности ($p < 0,05$). 2. В основной группе балл по шкале MoCA был на 7,1 % ($p < 0,05$) ↑, чем у группы сравнения. Достоверные результаты получены для показателей «регуляторные навыки», «зрительно-пространственные навыки», «внимания», «литеральные ассоциации», «повторение фразы». 3. По итогам исследования с применением опросника SF-36 (сравнение до терапии и через 10 дней) достоверные результаты получены в отношении ↑ показателей физического функционирования и общего состояния (в 1,3 и 1,2 раза соответственно) в группе Цитофлавина®. 1. After 10 days of therapy, patients in the main study group showed ↓ frequency of complaints of headaches, dizziness and ↓ mental performance ($p < 0,05$). 2. In the main group, the MoCA score was 7.1 % ($p < 0,05$) ↑ than that of the comparison group. Reliable results were obtained for the indicators “regulatory skills”, “visuospatial skills”, “attention”, “literal associations”, “phrase repetition”. 3. Based on the results of the study using the SF-36 questionnaire (comparison before therapy and after 10 days), reliable results were obtained in relation to ↑ indicators of physical functioning and general condition (1.3 and 1.2 times, respectively) in the Cytoflavin® group	[21]

Продолжение таблицы 1

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/ безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
9	Оценка эффективности применения ступенчатой схемы приема Цитофлавина® в качестве энергостимулятора, антиоксиданта и нейротропного средства в остром периоде ишемического инсульта в аспекте ее сопряженности с динамикой очаговой неврологической симптоматики, морфологических изменений мозга, свободнорадикальных и других клинико-лабораторных показателей, а также функционального исхода заболевания	Рандомизированное сравнительное проспективное клинико-инструментальное исследование Randomized comparative prospective clinical and instrumental study	30 пациентов (нет данных о половой принадлежности); возраст 44–75 лет 30 patients (no data on gender); age 44–75 years	Ишемический инсульт Ischemic stroke	1 (основная) группа – Цитофлавин® на фоне базисной терапии по схеме: 1–10 суток – по 20 мл/сут в/в капельно на 400 мл 5–10 % раствора глюкозы или физраствора; далее 11–35 суток – по 2 таблетки 2 р/сут. 2 группа (сравнения) – только базисная терапия 1 (main) group – Cytoflavin® against the background of basic therapy according to the scheme: days 1–10 – 20 ml/day intravenously in 400 ml of 5–10% glucose solution or saline; further 11–35 days – 2 tablets 2 times a day. Group 2 (comparison) – basic therapy only	Общий и неврологический осмотр; МРТ головного мозга; исследование оксидантного стресса; ЭКГ; шкала комы Глазго и NIH-NIHSS; индекс Бартела; модифицированная шкала Ранкина; шкала MMSE General and neurological examination; MRI of the brain; oxidative stress research; ECG; Glasgow Coma Scale and NIH-NIHSS; Barthel index; modified Rankin scale; MMSE scale	1. К 21 суткам отмечено статистически значимое уменьшение объема ишемии ($p < 0,05$) по сравнению с группой 2. 2. К 35 суткам по шкале комы Глазго более ↑ регресс сознания и неврологической недостаточности (шкала NIH) в основной группе ($p < 0,05$) по сравнению с группой 2. 3. На 35 сутки наблюдалось улучшение ментально-психических функций при исследовании по шкале MMSE в основной группе – $24,5 \pm 3,5$ балла и в контрольной – $17,4 \pm 8,7$ ($p < 0,05$). 4. Снижение инвалидизации на 23,2 % (21 сутки). На 35 сутки у 43,8 % пациентов регистрировали 100 баллов по индексу Бартела 1. By day 21, a statistically significant decrease in the volume of ischemia was noted ($p < 0,05$) compared to group 2. 2. By day 35, according to the Glasgow Coma Scale, there was more ↑ regression of consciousness and neurological impairment (NIH scale) in the main group ($p < 0,05$) compared to group 2. 3. On day 35, there was an improvement in mental and psychological functions when examined on the MMSE scale in the main group – $24,5 \pm 3,5$ points and in the control group – $17,4 \pm 8,7$ ($p < 0,05$). 4. Reduction in disability by 23.2 % (21 days). On day 35, 43.8 % of patients recorded 100 points on the Barthel index	[22]

Продолжение таблицы 1

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
10	Оценка частоты нарушения когнитивных функций у детей от 3 до 7 лет после перенесенной интраоперационной комбинированной сбалансированной анестезии и возможность их профилактики препаратом Цитофлавин® Assessment of the frequency of cognitive impairment in children aged 3 to 7 years after undergoing intraoperative combined balanced anesthesia and the possibility of their prevention with the drug Cytoflavin®	Перспективное рандомизированное исследование Prospective randomized study	85 пациентов; возраст 3–7 лет 85 patients; age 3–7 years	Послеоперационная когнитивная дисфункция Postoperative cognitive dysfunction	Основная группа – пациенты получали однократную инфузию Цитофлавина® интраоперационно (режим дозирования не описан). Контрольная группа – хирургическое вмешательство проводилось без введения Цитофлавина® The main group – patients received a single infusion of Cytoflavin® intraoperatively (dosage regimen not described). Control group – surgery was performed without the administration of Cytoflavin®	Тестирование с использованием матрицы Равена; корректурные пробы; шкала MMSE; тесты на механический и ассоциативный компоненты памяти Testing using Raven matrices; correction tests; MMSE scale; tests on mechanical and associative memory components	1. В исследовании наблюдалось снижение следующих показателей через 1 сутки после операции по сравнению с исходным уровнем: – снижение внимания у 7,1 % пациентов по результатам 3 тестов; – снижение памяти на 20 % по 2 тестам у 6% детей. 2. Через месяц практически у всех детей проявления когнитивных нарушений нивелировались. Статистически значимых отличий между группами пациентов не было, что может быть связано с размерами выборки 1. The study observed a decrease in the following indicators 1 day after surgery compared to the baseline: – decreased attention in 7.1 % of patients according to the results of 3 tests; – memory decline by 20 % on 2 tests in 6% of children. 2. After a month, in almost all children, the manifestations of cognitive impairment were leveled out. There were no statistically significant differences between the patient groups, which may be due to sample sizes	[23]

Продолжение таблицы 1

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/ безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
11	Оценка эффективности и безопасности применения препарата Цитофлавин® у пациентов с астеническим синдромом после перенесенной COVID-19-ассоциированной пневмонией Evaluation of the effectiveness and safety of the drug Cytoflavin® in patients with asthenic syndrome after COVID-19-associated pneumonia	Перспективное рандомизированное исследование Prospective randomized study	40 пациентов (15 мужчин и 25 женщин); возраст 35–68 лет 40 patients (15 men and 25 women); age 35–68 years	Астенический синдром Asthenic syndrome	Основная группа – стандартное лечение, направленное на устранение остаточных симптомов COVID-19-ассоциированной пневмонии, с Цитофлавином® по схеме: 1–10 день – в/в капельно по 20 мг/сут в разведении на 200 мл 5 % р-ра глюкозы; затем п/о форма по 2 таблетки 2 р/день 25 дней. Контрольная группа получала только стандартную терапию The main group is standard treatment aimed at eliminating residual symptoms of COVID-19-associated pneumonia, with Cytoflavin® according to the following scheme: days 1–10 – IV drip of 20 mg/day diluted in 200 ml of 5 % glucose solution; then p/o form, 2 tablets 2 times a day for 25 days. The control group received only standard therapy	Шкала ШАС; шкала MFI-20; шкала MMSE; тест «10 слов» Лурья, тест «Таблицы Шульце», шкала HADS, опросник качества жизни EQ-5 D и питтсбургский опросник SHAS scale; MFI-20 scale; MMSE scale; Luria 10 Word Test; Schulte Table test; HADS scale, EQ-5 D quality of life questionnaire and Pittsburgh questionnaire	В исследовании у основной группы по сравнению с контрольной группой наблюдалось: ↓ выраженности астении в 2,57 раза по шкале ШАС и 2,2 раза по MFI-20 ($p < 0,05$); ↑ улучшение основных когнитивных функций в 1,12 раза (по шкале MMSE); ↑ повышение объема краткосрочной (на 15 %, $p < 0,05$) и долгосрочной (на 25 %, $p < 0,05$) памяти по тесту Лурья; ↑ в 1,35 раза скорости сенсомоторных реакций по таблицам Шульце ($p < 0,05$); ↓ выраженности тревожности в 4,5 раза и депрессии в 4,8 раза, $p < 0,05$ (по шкале HADS); ↑ качества жизни по шкале EQ-5D в 1,5 раза и сна – в 3,85 раза по шкале PSQI ($p < 0,05$) In the study, in the main group compared to the control group, the following was observed: ↓ the severity of asthenia is 2.57 times according to the SHAS scale and 2.2 times according to MFI-20 ($p < 0.05$); ↑ improvement in basic cognitive functions by 1.12 times (on the MMSE scale); ↑ increase in the volume of short-term (by 15 %, $p < 0.05$) and long-term (by 25 %, $p < 0.05$) memory according to the Luria test; ↑ 1.35 times the speed of sensorimotor reactions according to Schulte tables ($p < 0.05$); ↓ severity of anxiety by 4.5 times and depression by 4.8 times, $p < 0.05$ (according to the HADS scale); ↑ quality of life on the EQ-5D scale by 1.5 times and sleep by 3.85 times on the PSQI scale ($p < 0.05$)	[24]

Продолжение таблицы 1

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
3 категория 3 category								
12	Анализ эффективности применения антиоксиданта Цитофлавина® в качестве метаболического нейропротектора при проведении аортокоронарного шунтирования (АКШ) и операций протезирования сердечных клапанов в системе мер по пред- и послеоперационной защите головного мозга Analysis of the effectiveness of the use of the antioxidant Cytoflavin® as a metabolic neuroprotector during coronary artery bypass grafting (CABG) and heart valve replacement operations in a system of measures for pre- and postoperative brain protection	Перспективное контролируемое безвыборочное исследование Prospective, controlled, unselected study	103 пациента (94 мужчины и 9 женщин); возраст: 1-я группа – средний возраст 55,7 ± 7,9 года; 2-я группа – 48,2 ± 12,6 года; 3-я – 53,1 ± 8,4 года; 4-я – 48,2 ± 12,6 года 103 patients (94 men and 9 women); age: group 1 – average age 55.7 ± 7.9 years; Group 2 – 48.2 ± 12.6 years; 3rd – 53.1 ± 8.4 years; 4th – 48.2 ± 12.6 years	ИБС и приобретенные пороки сердца IHD and acquired heart defects	1 группа (ИБС) – Цитофлавин® за 3 суток до операции и в течение 3 дней после в дозировке 20 мл на 200 мл физраствора. 2 группа (ИБС) – Цитофлавин® не вводился. 3 группа (протезирование клапанов) – Цитофлавин® вводили по аналогичной 1 группе схеме. 4 группа (протезирование клапанов) – Цитофлавин® не вводился Group 1 (IHD) – Cytoflavin® 3 days before surgery and for 3 days after at a dosage of 20 ml per 200 ml of saline solution. Group 2 (IHD) – Cytoflavin® was not administered. Group 3 (valve replacement) – Cytoflavin® was administered according to a scheme similar to Group 1. Group 4 (valve replacement) – Cytoflavin® was not administered	Исследование когнитивных вызванных потенциалов R300; нейропсихологическое тестирование (шкала Ж. М. Глозман; анализ по А. Лурия) Study of cognitive evoked potentials P300; neuropsychological testing (Zh. M. Glozman scale; analysis according to A. Luria)	1. Через месяц при исследовании когнитивных вызванных потенциалов R300 после операции по сравнению с исходным уровнем у 1 группы отмечалось ↓ латентности пика P300 с 356 мс до 342 мс с ↑ амплитуды с 5,9 мкВ до 6,7 мкВ. У 2 группы показатели не изменились. Результаты не являлись достоверными, причиной мог послужить маленький размер выборки. В группах 3 и 4 также не было статистически значимых результатов, что может быть связано с низким числом повторений исследований вследствие наличия инородных пациентов. 2. Через месяц в нейропсихологическом исследовании были получены достоверные результаты в отношении показателей динамической составляющей психической деятельности, оперативной памяти и долговременной памяти (у 1 группы по сравнению со 2) ($p < 0,05$). Позитивная динамика наблюдалась у 3 группы по сравнению с 4. 1. A month later, when studying cognitive evoked potentials P300 after surgery, compared with the baseline, group 1 showed ↓ latency of the P300 peak from 356 ms to 342 ms with ↑ amplitude from 5.9 μV to 6.7 μV. In group 2, the indicators did not change. The results were not reliable, which may have been due to the small sample size. There were also no statistically significant results in groups 3 and 4, which may be due to the low number of study repetitions due to the presence of out-of-town patients. 2. A month later, in a neuropsychological study, reliable results were obtained regarding indicators of the dynamic component of mental activity, operative memory and long-term memory (in group 1 compared to group 2) ($p < 0.05$). Positive dynamics were observed in group 3 compared to group 4	[25]

Продолжение таблицы 1

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/ безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
13	Сравнительный анализ возможностей стандарт- ного анестезиологическо- го пособия и комбинации с популярными цитопро- текторами – мексидолом, актовегином и Цитофла- вином® Comparative analysis of the capabilities of standard anes- thesia and combination with popular cytoprotectors – Mexidol, Actovegin and Cy- toflavin®	Открытое простое про- спективное исследова- ние Open-label, single-arm prospective study	153 пациента (нет данных о половой принадлежности и возрасте) 153 patients (no data on gender and age)	Стенозы / окклюзии экстрацеребральных артерий с различны- ми проявлениями со- судисто-мозговой не- достаточности после каротидной эндарте- рэктомии без исполь- зования внутреннего шунта Stenosis/occlusion of extracerebral arteries with various manifesta- tions of cerebrovascular insufficiency after caro- tid endarterectomy with- out the use of an internal shunt	1 группа (контрольная) – пациентам назначали стан- дартную терапию для профи- лактики интраоперационных ишемических расстройств (барбитураты 1 г). 2 группа – вводили мекси- дол. 3 группа – вводили акто- вегин. 4 группа – вводили Цито- флавин®. Данные о дозах препаратов и длительности терапии от- сутствуют. Group 1 (control) – patients were prescribed standard therapy for the prevention of intraoperative ischemic disorders (barbiturates 1 g). Group 2 – Mexidol was ad- ministered. Group 3 – Actovegin was administered. Group 4 – Cytoflavin® was administered. Data on drug doses and duration of therapy are not available	Шкала MMSE; ба- тарея лобной дис- функции; шкала общего ухудшения (Global Deteriora- tion Rating); индекс Бартела MMSE scale; Frontal Dysfunction Bate- ry; Global Deterio- ration Rating scale; Barthel index	В группе Цитофлавина® достовер- ные результаты терапии наблюда- лись через 24 ч после операции по сравнению с группами актовегина и мексидола: 1. В группе Цитофлавина® средний балл по шкале MMSE составил 24 против 22 и 29 в группах мексидо- ла и актовегина соответственно ($p0.05 > 1.64$). 2. В исследовании «батарея лобной дисфункции» в группе Цитофла- вина® средний балл составил 31 (p $0.05 > 1.64$), у мексидола – 33; у акто- вегина – 42. По итогам исследования авторы отмечали улучшение неврологиче- ских показателей во всех группах нейропротекторов In the Cytoflavin® group, significant results of therapy were observed 24 hours after surgery compared with the Actovegin and Mexidol groups: 1. In the Cytoflavin® group, the average MMSE score was 24 versus 22 and 29 in the Mexidol and Actovegin groups, respectively (p $0.05 > 1.64$). 2. In the “frontal dysfunction battery” study, the average score in the Cyto- flavin® group was 31 ($p0.05 > 1.64$), in Mexidol – 33; Actovegin has 42. Based on the results of the study, the authors noted an improvement in neurological parameters in all groups of neuroprotectors	[26]

Продолжение таблицы 1

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/ безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
14	Оценка возможности ней- ропротективной терапии при ишемии – реперфузии головного мозга во время операций на сонных арте- риях с использованием ак- товегина и Цитофлавина® Evaluation of the possibility of neuroprotective therapy for cerebral ischemia-reper- fusion during operations on the carotid arteries using Actovegin and Cytoflavin®	Открытое сравнитель- ное исследование Open comparative study	143 пациента (дан- ные о половой при- надлежности отсут- ствуют); средний воз- раст в 1-й группе – 62,37 ± 3,45 года, во 2-й – 63,17 ± 4,71 го- да, в 3-й – 61,54 ± 3,74 года ($p > 0,05$) 143 patients (no da- ta on gender); the av- erage age in the 1st group was 62.37 ± 3.45 years, in the 2nd group – 63.17 ± 4.71 years, in the 3rd group – 61.54 ± 3.74 years ($p > 0.05$)	Атеросклеротический стеноз. Проведена ка- ротидная эндартерэк- томия без использова- ния внутреннего шунта Atherosclerotic stenosis. Carotid endarterectomy was performed without the use of an internal shunt	1 группа – стандартная терапия (краниальная ги- потермия, барбитураты, медикаментозная артери- альная гипертензия). 2 группа – дополнительно вводили актовегин 1000 мг (инфузия после пережатия сосуда). 3 группа – Цитофлавин® в объеме 10 мл вводился по схеме аналогично 2-й группе Group 1 – standard therapy (cranial hypothermia, barbi- turates, drug-induced arteri- al hypertension). Group 2 – Actovegin 1000 mg was additionally administered (infusion after clamping the vessel). Group 3 – Cytoflavin® in volume of 10 ml was ad- ministered according to the scheme similar to the 2nd group	Европейская шка- ла инсульта; шкала MMSE European Stroke Scale; MMSE scale	1. При изучении динамики невро- логического дефицита отмечено от- сутствие отрицательной тенденции в группах 2 и 3. 2. В исследовании с использованием шкалы MMSE на 1 сутки после опе- рации в группе 3 средний балл со- ставил $18,1 \pm 3,21$ против $17,4 \pm 3,27$ и $15,5 \pm 3,32$ в группе 2 и 1 соот- ветственно. На 7 сутки: $20,1 \pm 2,44$ (группа 3); $19,2 \pm 3,56$ (группа 2); $17,4 \pm 3,71$ (группа 1). 3. В исследовании с использовани- ем европейской шкалы инсульта баллы в группах были следующие: в 3 группе – от $70,1 \pm 6,1$ до $72,1 \pm 6,4$; во 2 группе – от $69,4 \pm 5,2$ до $71,3 \pm$ $5,6$; в 1 группе – от $65,3 \pm 7,2$ до $70,1 \pm 7,4$ на 1 и 7 сутки после опера- ции соответственно. 4. Авторами отмечена наибольшая нейропротекторная эффективность Цитофлавина®. У актовегина наблю- далось умеренное действие 1. When studying the dynamics of neurological deficit, the absence of a negative trend in groups 2 and 3 was noted. 2. In a study using the MMSE scale on day 1 after surgery in group 3, the average score was 18.1 ± 3.21 versus 17.4 ± 3.27 and 15.5 ± 3.32 in groups 2 and 1, respectively. On day 7: 20.1 ± 2.44 (group 3); 19.2 ± 3.56 (group 2); 17.4 ± 3.71 (group 1). 3. In a study using the European Stroke Scale, the scores in the groups were as follows: in group 3 – from 70.1 ± 6.1 to 72.1 ± 6.4 ; in group 2 – from 69.4 ± 5.2 to 71.3 ± 5.6 ; in group 1 – from 65.3 ± 7.2 to 70.1 ± 7.4 on days 1 and 7 after surgery, respectively. 4. The authors noted the greatest neu- roprotective effectiveness of Cytofla- vin®, Actovegin had a moderate effect	[27]

Продолжение таблицы 1

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/ безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
15	Оценка влияния включения в схему терапии препарата Цитофлавин® на динамику показателей АМИ различной этиологии у детей Evaluation of the impact of inclusion of the drug Cytoflavin® in the treatment regimen on the dynamics of AIS indicators of various etiologies in children	Открытое сравнительное исследование Open comparative study	47 (29 мальчиков и 18 девочек); возраст 3–17 лет 47 (29 boys and 18 girls); age 3–17 years	Острый артериальный ишемический инсульт (АМИ) Acute arterial ischemic stroke (AIS)	Основная группа – базисная терапия с Цитофлавином по схеме: в/в капельно по 5 мл на 10 мл физиологического раствора в течение 10 дней. Через 2,6 месяца и 1 год пациенты дополнительно получали Цитофлавин® п/о по схеме 2 р/день 25 дней. Контрольная группа – только базисная терапия The main group is basic therapy with Cytoflavin according to the scheme: 5 ml IV drip per 10 ml saline solution for 10 days. After 2.6 months and 1 year, patients additionally received Cytoflavin® p/o according to the regimen 2 times a day for 25 days. Control group – basic therapy only	Шкала redNIHSS; шкала PSOM-SNE; шкала NHS3; шкала Глазго pedNIHSS scale; PSOM-SNE scale; Glasgow Coma Scale	1. При выписке в основной группе наблюдалось ↓ баллов с $13,9 \pm 4,3$ до $10,1 \pm 4,1$, а в контрольной – с $13,5 \pm 3,8$ до $10,7 \pm 3,7$ ($p < 0,05$) по шкале redNIHSS. 2. В исследовании с использованием шкалы PSOM-SNE были получены следующие результаты: в группе Цитофлавина® при выписке средний балл составлял 1,9 по сравнению с 2,5 баллами в контрольной группе. 3. Нежелательных лекарственных реакций не было отмечено. 4. В группе Цитофлавина® отмечено положительное влияние на гемодинамику [28] 1. At discharge in the main group there was a ↓ score from $13,9 \pm 4,3$ to $10,1 \pm 4,1$, and in the control group – from $13,5 \pm 3,8$ to $10,7 \pm 3,7$ ($p < 0,05$) according to the pedNIHSS scale. 2. In a study using the PSOM-SNE scale, the following results were obtained: in the Cytoflavin® group at discharge the mean score was 1.9 compared to 2.5 points in the control group. 3. No adverse drug reactions were noted. 4. In the Cytoflavin® group, a positive effect on hemodynamics was noted	

Продолжение таблицы 1

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/ безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
16	Оценить эффективность применения Цитофлавина® в дозе 10 мл/сут в рамках комплексной медикаментозной терапии больных в остром периоде геморрагического инсульта To evaluate the effectiveness of using Cytoflavin® at a dose of 10 ml/day as part of complex drug therapy for patients in the acute period of hemorrhagic stroke	Открытое сравнительное исследование Open comparative study	60 пациентов (29 женщин и 31 мужчина); возраст 45–85 лет 60 patients (29 women and 31 men); age 45–85 years	Острый период геморрагического инсульта Acute period of hemorrhagic stroke	Основная группа – стандартная терапия с Цитофлавином® по схеме 10,0 в/в капельно 1 р/сут в течение 10 суток. Группа сравнения – только стандартная терапия The main group is standard therapy with Cytoflavin® according to the regimen of 10.0 IV drips 1 time per day for 10 days. Comparison group – standard therapy only	Шкала NIHSS, индекс Ривермида, шкала Рэнкина; индекс Бартеля NIHSS scale, Rivermead index, Rankin scale; Barthel index	1. При оценке динамики выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS на 11–16 сутки балл в группе Цитофлавина® составил 6,4±0,1 против 7,7 ± 0,2 в группе сравнения ($p < 0,05$). 2. На 11–16 сутки при изучении индекса мобильности средний балл в группе Цитофлавина® составлял 7,7 ± 0,1, а в группе сравнения – 5,7 ± 0,1 ($p < 0,05$). 3. В исследовании по шкале Рэнкина наблюдалось ↓ среднего балла в обеих группах. 4. По шкале Бартеля было отмечено на 11–16 сутки в группе сравнения 50,2 ± 0,2 и в основной группе 56,5 ± 0,1 ($p < 0,05$) 1. When assessing the dynamics of the severity of neurological deficit on the NIHSS scale on days 11–16, the score in the Cytoflavin® group was 6.4 ± 0.1 versus 7.7 ± 0.2 in the comparison group ($p < 0.05$). 2. On days 11–16, when studying the mobility index, the average score in the Cytoflavin® group was 7.7 ± 0.1, and in the comparison group – 5.7 ± 0.1 ($p < 0.05$). 3. In the study, the Rankin Scale score was ↓ in both groups. 4. According to the Barthel scale, on days 11–16 it was 50.2 ± 0.2 in the comparison group and 56.5 ± 0.1 in the main group ($p < 0.05$)	[29]

Продолжение таблицы 1

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/ безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
17	Оценка эффективности комплексной терапии больных с легким когнитивным расстройством в исходе среднетяжелых форм инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с использованием Цитофлавина® Evaluation of the effectiveness of complex therapy of patients with mild cognitive impairment in the outcome of moderate forms of infection caused by SARS-CoV-2 using Cytoflavin®	Открытое сравнительное исследование Open comparative study	50 (28 мужчин и 22 женщины); возраст 40–60 лет 50 (28 men and 22 women); age 40–60 years	Когнитивные расстройства Cognitive disorders	1 группа – Цитофлавин® в/в 10 дней в дозе 10 мл на 100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида 10 дней. 2 группа (сравнения) – в/в по схеме 1 группы Group 1 – Cytoflavin® IV 10 days at a dose of 10 ml per 100 ml of 0.9 % sodium chloride solution for 10 days. Group 2 (comparisons) – “active placebo” was administered according to the scheme of group 1	Шкала MoCA; опросник SF-36 MoCA scale; SF-36 questionnaire	1. По сравнению с активным плацебо применение Цитофлавина ↓ число жалоб на головокружение, головную боль, снижение умственной работоспособности в среднем на 32 % ($p \leq 0,05$). 2. В исследовании по шкале MoCA наблюдалось ↑ большинства когнитивных функций в среднем на 20,3 % ($p \leq 0,05$). 3. По результатам опросника SF-36: ↑ качество жизни за счет физического функционирования и физического состояния, интенсивности боли, общего состояния, жизненной активности, показателей психического здоровья в среднем на 19,5 % ($p \leq 0,05$). 4. Нежелательных лекарственных реакций при применении Цитофлавина® не было отмечено. 1. Compared with active placebo, the use of Cytoflavin ↓ the number of complaints of dizziness, headache, and decreased mental performance by an average of 32 % ($p \leq 0.05$). 2. In the study, the MoCA scale showed ↑ of most cognitive functions by an average of 20.3 % ($p \leq 0.05$). 3. According to the results of the SF-36 questionnaire: ↑ quality of life due to physical functioning and physical condition, pain intensity, general condition, vital activity, mental health indicators by an average of 19.5 % ($p \leq 0.05$). 4. No adverse drug reactions were observed when using Cytoflavin®.	[30]

Окончание таблицы 1

№	Цель исследования Purpose of the study	Дизайн исследования Study design	Пациенты Patients	Патология Pathology	Вмешательство Intervention	Методы оценки эффективности/безопасности Methods for assessing efficacy/safety	Результаты Results	Литература References
18	Эффективность применения Цитофлавина® в первые часы ОЦВИ (ОНМК, транзиторные ишемические атаки либо «инсультподобные» декомпенсации ЦВБ при различной степени тяжести состояния пациентов) The effectiveness of the use of Cytoflavin® in the first hours of CVVI (stroke, transient ischemic attacks or "stroke-like" decompensation of CVB with varying degrees of severity of the patient's condition)	Открытое сравнительное исследование Open comparative study	99 (74 женщины и 25 мужчин); данные по возрасту приведены не в полном объеме 99 (74 women and 25 men); Age data is not provided in full	Ишемические чешский инсульт / транзиторная ишемическая атака / декомпенсация ЦВБ на фоне энцефалопатии Ischemic stroke / transient ischemic attack / decompensation of CVB due to encephalopathy	Основная группа – Цитофлавин® по схеме на фоне базисной терапии: в/в вводили 45–60 мин 10 мл препарата в 250 мл 5%-го раствора глюкозы или 0,9%-го раствора натрия хлорида курсом 10 дней. Контрольная группа – получала только базисную терапию The main group - Cytoflavin® according to the scheme against the background of basic therapy: 10 ml of the drug was administered intravenously for 45–60 min in 250 ml of a 5% glucose solution or 0.9% sodium chloride solution for a course of 10 days. The control group received only basic therapy	Показатель летальности и отклика на терапию соматических «витальных» функций; перемены в уровне депрессии сознания; динамики неврологической очаговой и общемозговой симптоматики Mortality rate and response to therapy of somatic "vital" functions; changes in the level of depression of consciousness; dynamics of neurological focal and cerebral symptoms	Назначение Цитофлавина® снижало смертность на 13,5 % по сравнению с контрольной группой. Введение препарата у пациентов с угнетением сознания от сопора до оглушения оказывало «пробуждающий эффект». У пациентов группы Цитофлавина® отмечалось снижение жалоб на головную боль, тошноту и неустойчивое головокружение. Нежелательные лекарственные реакции проявились у 6,1 % пациентов в виде кожных реакций, диспепсических расстройств, артериальной гипертензии Administration of Cytoflavin® reduced mortality by 13.5 % compared to the control group. Administration of the drug to patients with depression of consciousness from stupor to stupor had an "awakening effect." Patients in the Cytoflavin® group showed a decrease in complaints of headache, nausea and non-systemic dizziness. Adverse drug reactions occurred in 6.1 % of patients in the form of skin reactions, dyspeptic disorders, arterial hypertension	[31]

С целью оценки влияния Цитофлавина® на динамику и исход инсульта в исследованиях использовались шкалы NIHSS ($n = 4$), pedNIHSS ($n = 1$), ESS ($n = 1$), Рэнкина ($n = 2$). Шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) представляет собой тестирование, направленное на анализ основных функций, которые нарушаются вследствие церебрального поражения [33]. При сумме баллов ≤ 10 прогноз считается благоприятным, при сумме баллов > 20 – неблагоприятным. В 4 исследованиях, вошедших в систематический обзор, была проведена оценка неврологического статуса по шкале NIHSS после инсульта. Во всех группах, где вводился Цитофлавин®, были достигнуты референсные значения. А. И. Федин и соавторы отмечали статистически значимое улучшение показателя у пациентов в группе с введением Цитофлавина® в 1,4 раза и в группе контроля в 1,3 раза к 120 дню ($p < 0,05$) [14]. В публикации Е. В. Екушевой на 35 день терапии результаты в группе, получавшей Цитофлавин®, снизились в 1,7 раза ($p < 0,05$), у контрольной группы – в 1,3 раза [20]. С. А. Румянцева и соавторы отмечали также достоверное снижение неврологической симптоматики на 35 сутки терапии в среднем на 7,5 баллов в группе с введением Цитофлавина® и на 6,3 балла в контроле ($p < 0,05$) [22]. В исследовании И. Э. Сазонова по шкале NIHSS на 11–16 сутки балл в группе нейропротекторной терапии снизился на 3,3 и на 2,5 – в группе сравнения ($p < 0,05$) [29].

Шкала PedNIHSS (Pediatric NIH Stroke Scale) используется для оценки тяжести инсульта у детей. Чем больше баллов набирает пациент в тестировании, тем более тяжелым считается перенесенный инсульт [34]. В исследовании Я. Н. Маджидовой и соавторов у пациентов с ишемическим инсультом, получавших Цитофлавин®, на момент выписки наблюдалось снижение неврологического дефицита с $13,9 \pm 4,3$ до $10,1 \pm 4,1$ баллов, в контрольной – с $13,5 \pm 3,8$ до $10,7 \pm 3,7$ баллов ($p < 0,05$) [28].

Европейская шкала инсульта (ESS, European Stroke Scale) применяется для пациентов с инсультом, локализованным в бассейне среднемозговой артерии, с целью оценки эффективности проводимой терапии [35]. В исследовании Э. А. Пономарева и соавторов в группе, получавшей Цитофлавин®, баллы в 1 сутки после операции составили $70,1 \pm 6,1$, на 7 сутки – $72,1 \pm 6,4$, в контрольной группе – $65,3 \pm 7,2$ и $70,1 \pm 7,4$ соответственно. Авторами отмечен высокий терапевтический потенциал препарата [27].

Шкала Рэнкина используется для оценки исходов пациентов, перенесших инсульт. При отсутствии симптомов выставляется 0 баллов, при тяжелом нарушении – 5 [36]. В исследовании И. Э. Сазонова и соавторов у пациентов с геморрагическим инсультом до терапии в обеих группах средний балл составлял 5,0. На 11–16 сутки в группах с введением Цитофлавина® и контроля были получены достоверные данные $2,9 \pm 0,1$ и $3,1 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) [29].

Шкала TSS (Total Symptoms Score) была использована в публикации Т. Харитоновой и соавторов

для оценки выраженности симптомов нейропатии по 4 составляющим – боль, жжение, онемение, парестезии – у пациентов с сахарным диабетом. Минимальный балл – 0 выставляется при полном отсутствии симптомов. Максимальный балл – 14,64 устанавливается, когда все симптомы максимально выражены [37]. Применение Цитофлавина® достоверно снижало выраженность парестезий ($p = 0,004$) и онемения ($p = 0,003$), а также интенсивность жгучей боли при длительном приеме ($p < 0,01$). В процессе исследования было отмечено, что препарат не влияет на стреляющую боль [16].

При оценке мобильности пациентов с геморрагическим инсультом И. Э. Сазонов и соавторы использовали шкалу Ривермид [29]. Этот опросник состоит из 15 пунктов, каждый из которых оценивается в 1 балл. При значении 0 баллов пациент полностью не способен передвигаться самостоятельно, а при 15 может пробежать до 10 метров [38]. В исследовании у пациентов с геморрагическим инсультом в 1 сутки после терапии средний балл в группе, получавшей Цитофлавин®, был равен $1,1 \pm 0,1$, в группе контроля – $1,0 \pm 0,1$, а на 11–16 сутки – $7,7 \pm 0,1$ и $5,7 \pm 0,1$ соответственно ($p < 0,05$).

С целью анализа сенсорного дефицита была применена модифицированная Ноттингемская шкала, учитывающая нарушения тактильной чувствительности, стереогноза и кинестезии [39]. В публикации Е. В. Екушевой у пациентов с ишемическим инсультом в группе с введением Цитофлавина® после терапии снизился уровень пареза на обеих сторонах тела, спастичности и гемипареза по сравнению с пациентами контрольной группы. На 35 день терапии отмечалось достоверное улучшение статолокомоторных и постуральных функций по сравнению с пациентами контрольной группы [20].

Специфическая шкала Куртцке (EDSS, Expanded Disability Status Scale) используется для оценки неврологических нарушений при рассеянном склерозе. Балльная шкала предполагает оценивание результатов от 0 до 7, где 0 баллов выставляется при полной независимости пациента от помощи окружающих, 7 и более баллов устанавливается при глубокой степени инвалидизации [40]. В исследовании Г. Н. Бисаги и соавторов у 88,3 % пациентов с рассеянным склерозом отмечался частичный регресс симптомов рассеянного склероза и снижение степени тяжести по шкале EDSS на фоне приема Цитофлавина®. В группах без нейропротекторной терапии изменений не наблюдалось [15].

Шкала NIS-LL (Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs) – шкала, количественно оценивающая неврологические нарушения при диабетической полинейропатии [41]. В публикации Т. Харитоновой и соавторов в группе, получавшей Цитофлавин®, практически не отмечали снижение сухожильных рефлексов в ногах, уменьшение мышечной силы, нарушение чувствительности различных модальностей [16].

Оценка влияния нейропротекторной терапии Цитофлавином® на когнитивную функцию проводилась по шкалам MMSE ($n = 8$), MoCA ($n = 3$), матрице Равена ($n = 1$) и исследованию вызванных потенциалов P300 ($n = 1$).

MMSE (Mini-mental State Examination) представляет собой бумажное тестирование с максимальным баллом 30, при этом более низкие баллы указывают на более серьезные когнитивные нарушения. Как правило, «нормальная» когнитивная функция определяется на уровне 24 баллов и выше [42]. В исследованиях, вошедших в обзор, средний балл в группе контроля составлял 21,4 до лечения, 22,7 – после. В группе, получавшей Цитофлавин®, – 21,9 и 25,4 балла соответственно. Стоит отметить исходно более низкие баллы в исследованиях у пациентов с ишемическим инсультом, что обусловлено более тяжелым поражением головного мозга по сравнению с другими патологиями, вошедшими в обзор [14, 22]. При анализе публикаций существенным недостатком являлся разброс времени проведения тестирования. Так, в 2 исследованиях тест по шкале MMSE проводился на 35 сутки лечения, в остальных случаях диапазон составлял от 1 суток до 6 месяцев. В публикации Л. С. Золотаревой и соавторов у пациентов с когнитивными нарушениями в послеоперационном периоде не было получено статистических различий между показателями до и после операции в группе с введением Цитофлавина®, однако прослеживалась тенденция к увеличению значений ($p = 0,051$). В контрольной группе наблюдалась схожая ситуация [23]. По мнению авторов, отсутствие достоверных результатов может быть обусловлено низкой чувствительностью шкалы MMSE на выборке исследования. В остальных 7 публикациях Цитофлавин® значительно увеличивал показатель, в среднем на 3,5 балла, по сравнению с исходными значениями до терапии против 1,7 балла в контрольной группе [14, 19, 22–24, 26, 27]. В 4 публикациях авторы отмечали улучшение по показателям внимания и памяти в группах терапии Цитофлавином® [14, 19, 22, 23].

Когнитивный тест (MoCA, Montreal Cognitive Assessment) – 10-минутное тестирование, обладающее высокой чувствительностью и специфичностью, для обнаружения легкой когнитивной дисфункции [43]. В настоящее время MoCA используют для лиц, у которых в тесте по шкале MMSE не было выявлено отклонений и балл составил более 24. Максимальный балл в тестировании MoCA составляет 30, норма устанавливается при 26 баллах и выше. Во всех 3 публикациях, вошедших в обзор, были получены достоверные результаты в исследуемых группах пациентов [17, 21, 30]. А. Л. Коваленко и соавторы проводили терапию послеоперационных когнитивных нарушений [17]. Статистически значимые результаты были получены на 31 день терапии: $25,0 \pm 2,83$ (контроль) и $26,4 \pm 1,96$ (основная группа) ($p < 0,001$). К 91 дню сохранялась динамика к увеличению бал-

лов в группах, однако статистической достоверности не было ($p = 0,299$). Авторы отмечают, что у пациентов с исходно более низкими баллами по шкале MoCA (< 23 баллов) наблюдалось более выраженное действие препарата. Этот факт мог повлиять на результаты в исследуемой группе к моменту окончания исследования. В двух других исследованиях терапия Цитофлавином® оценивалась в отношении когнитивных расстройств, ассоциированных с COVID-19 [21, 30]. Важно подчеркнуть исходно более высокие баллы в этих группах, что объясняется додементным уровнем нарушений. Лечение Цитофлавином® улучшило как общее самочувствие пациентов, так и когнитивные функции в 20,3% случаев по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Исследование вызванных потенциалов P300 используется как метод диагностики когнитивных нарушений при неврологических патологиях, а также для оценки эффективности проводимой терапии. В настоящее время данное тестирование является одним из немногочисленных способов объективной оценки когнитивных расстройств [44]. В исследовании З. А. Суслиной у пациентов через месяц после аортокоронарного шунтирования и протезирования клапанов сердца в группе терапии Цитофлавином® наблюдалось снижение латентности пика P300 наряду с увеличением амплитуды. У контрольной группы показатели не изменились. Результаты не являлись достоверными, причиной чего мог стать маленький размер выборки, а также небольшое количество повторений исследований из-за иногородних пациентов [25].

Матрица Равена является скринингом нарушений умственного развития. При прохождении тестирования задействуются сразу несколько компонентов когнитива: внимание, память, образное мышление [45]. В публикации Л. С. Золотаревой и соавторов у пациентов с когнитивными нарушениями в послеоперационном периоде через месяц после терапии в группе с введением Цитофлавина® результат тестирования был лучше, чем до операции, в 1,6 раза, а в контрольной группе – в 1,4 раза [23]. Статистически значимых результатов не было получено, причиной чего могла стать низкая чувствительность тестирования на данной выборке.

С целью оценки эффективности Цитофлавина® были использованы нейропсихологические тесты, такие как «10 слов» А. Р. Лурия ($n = 2$) и «Таблицы Шульте» ($n = 2$), способные выявлять изменения психической деятельности, оперативной и долговременной памяти, а также устойчивости внимания и динамики работоспособности [46]. В исследовании А. С. Агафьиной и соавторов, посвященном лечению пациентов с когнитивными нарушениями после COVID-19, на 35 день терапии в тесте по А. Лурия в группе, получавшей Цитофлавин®, показатель по непосредственному воспроизведению слов был выше на 39,6 % по сравнению с исходными значениями, а в контрольной группе – на 3,9 % ($p < 0,05$) [24].

М.А. Алиакбаров и соавторы в исследовании по профилактике и коррекции когнитивных нарушений после общей анестезии отмечали статистически значимое уменьшение темпов запоминания и воспроизведения слов у пациентов контрольной группы ($p < 0,05$). В отношении группы терапии Цитофлавином® не было получено достоверных значений, однако положительная динамика присутствовала на протяжении всего времени исследования (48 часов). Ко 2-м суткам показатели немедленной и отсроченной памяти почти полностью восстанавливались [19]. Существенным недостатком для обобщения результатов теста «10 слов» являлась неполнота представления данных в исследовании, однако четко прослеживалась тенденция к улучшению показателей оперативной и долговременной памяти в группах, получавших нейропротекторную терапию Цитофлавином®. Нейропсихологическое тестирование было также проведено у пациентов, имеющих осложнения в виде послеоперационной когнитивной дисфункции, при проведении аортокоронарного шунтирования. Больным были предложены пробы по концепции А.Р. Лурия с целью оценки нейродинамических характеристик, в частности показателей памяти, внимания, умственной работоспособности, оцениваемых по трехбалльной шкале. В группах пациентов, получавших нейропротектор, наблюдалось статистически значимое улучшение оперативной и долговременной памяти по сравнению с контрольными группами ($p < 0,05$), где отмечалось значимое ухудшение всех показателей через месяц после операции ($p = 0,028$) [25].

Тест «Таблицы Шульте» проводился в 2 исследованиях. М.А. Алиакбаров и соавторы отмечали стойкое снижение скорости сенсомоторных реакций через 6 ч после операции. Через 48 ч показатель в группе с введением Цитофлавина® был выше в 1,2 раза, в то время как в контрольной группе практически отсутствовали изменения ($p > 0,05$) [19]. А.С. Агафьева и соавторы отмечали полное восстановление скорости сенсомоторных реакций к 35 дню терапии у 41,2 % пациентов группы, получавшей Цитофлавин®, в контрольной группе динамика отсутствовала ($p < 0,05$). Несмотря на недостигнутые референсные значения у 58,8 % в группе, получавшей нейропротекторную терапию, у пациентов наблюдалось улучшение скорости сенсомоторных реакций [24].

Оценка качества жизни и повседневной активности проводилась в исследованиях, вошедших в обзор, с помощью опросников SF-36 ($n = 1$), EQ-5D ($n = 1$), PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index, Питтсбургский опросник качества сна) ($n = 1$), а также индекса Бартела ($n = 5$).

Опросник SF-36 (Short Form-36) является неспецифическим и состоит из 36 вопросов, объединенных в 8 шкал, отражающих как общее и физическое состояние пациента, так и эмоциональное и психическое. Максимальное значение по каждой шкале равно 100, минимальное – 0. Чем больше баллов

пациент набирает по всем шкалам, тем выше считается качество жизни [47]. Н.В. Филипова и соавторы в исследовании у пациентов с когнитивными расстройствами после COVID-19 получили достоверные результаты в отношении шкал физического функционирования и общего состояния на 10 день терапии Цитофлавином®. Баллы по этим показателям были выше, чем в группе контроля, в 1,3 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,05$). Данные в группе, получавшей нейропротектор, в среднем были выше, чем в контрольной группе, на 19,5 % по всем шкалам ($p < 0,05$) [21].

Опросник EQ-5D (EuroQol-5D) состоит из 5 компонентов, учитывающих подвижность пациента, его способность к самообслуживанию, боль, беспокойство и депрессию [48]. Питтсбургский опросник используется с целью оценки качества сна пациента в течение месяца и состоит из 19 вопросов. Разброс баллов лежит в интервале от 0 до 21. При 5 баллах и ниже выставляется высокая оценка качества сна, при 6 и выше – низкая [49]. В публикации А.С. Агафьиной и соавторов, также посвященной коррекции когнитивной дисфункции, ассоциированной с COVID-19, при исследовании с использованием опросника EQ-5D оценка проводилась в процентах, от 0 до 100. У 62,5 % пациентов до терапии результаты опроса показывали удовлетворенность качеством жизни менее чем на 50 %, у 37,5 % – от 50 до 70 %. После терапии Цитофлавином® у всех пациентов в группе показатель был выше 70 %, а у половины из них – выше 90 %. В контрольной группе только 1 пациент оценивал степень удовлетворенности качеством жизни более 70 %, остальные – 45–65 %. В тестировании с использованием Питтсбургского опросника отмечено, что в группе, получавшей нейропротектор, результаты были достоверно выше в 3,9 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной, где динамика практически отсутствовала [24].

В 5 публикациях динамика повседневной активности оценивалась по индексу Бартела. Это тестирование позволяет определить реальный уровень функционирования пациента. Суммарный балл равен 100. Принято считать, что пациенты с уровнем 0–20 баллов полностью зависимы от помощи окружающих; 21–60 баллов – имеют выраженную зависимость; 61–90 – умеренную зависимость; 91–99 баллов – легкую зависимость [50]. В исследовании А.И. Федина и соавторов у 78,3 % пациентов, перенесших ишемический инсульт, к 120 суткам в группе, получавшей Цитофлавин®, наблюдалась легкая зависимость от помощи, в то время как в 56,82 % случаев в группе плацебо была выраженная зависимость ($p < 0,05$) [14]. В публикации Е.В. Екушевой, также посвященной терапии ишемического инсульта, в группе с введением Цитофлавина® наблюдалась выраженная динамика функциональной зависимости пациентов: до лечения – $42,5 \pm 7,5$, после – $68,3 \pm 6,2$ балла против $43,7 \pm 4,5$ и $52,8 \pm 5,7$ соответственно в контрольной группе ($p < 0,05$) [20]. С.А. Румянцева и соавторы в публикации, посвященной оценке эффективности

Цитофлавина® при ишемическом инсульте в острой фазе, сообщали о 37,5 % пациентов в основной группе и 14,3 % в группе сравнения, имевших 100 баллов к моменту выписки [22]. В исследовании Э. А. Пономарева и соавторов по цитопротекции головного мозга при каротидной энтертерэктомии через 6 месяцев терапии средний балл в группе, получавшей Цитофлавин®, составлял 49, а в контрольной – 28 ($p < 0,05$) [27]. При геморрагическом инсульте И. Э. Сазонов и соавторы в публикации отмечали также выраженную динамику в группе, получавшей нейропротекторную терапию Цитофлавином®. К 11–16 дням лечения были достигнуты показатели: $50,2 \pm 0,2$ – в группе контроля и $56,5 \pm 0,1$ – в основной группе ($p < 0,05$) [29].

Влияние Цитофлавина® на коррекцию астенического синдрома оценивали по субъективной шкале оценки астении MFI-20 ($n = 1$) и шкале астенического состояния (ШАС) ($n = 1$).

MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory-20) представляет собой опросник, включающий 20 вопросов. Максимальный балл в тестировании – 100. При таком значении диагностируется выраженный уровень астении [51]. ШАС является экспресс-тестированием, состоящим из 30 пунктов. При уровне баллов 101–120 у пациента наблюдается также сильный астенический синдром [52]. В исследовании А. С. Агафьиной и соавторов пациенты с астенизацией после перенесенного COVID-19 получали нейропротекторную терапию. В группе с введением Цитофлавина® наблюдалась выраженная динамика по обеим шкалам. Так, к 35 дню лечения средний балл по шкале MFI-20 снизился на 53,7 %, достигнув референсных значений, а в группе контроля – на 17,7 % ($p < 0,05$). В этом же исследовании при тестировании по ШАС показатели в группе нейропротектора были достоверно ниже в 2,6 раза, а в контроле – в 1,3 раза по сравнению с исходными значениями [24].

Влияние Цитофлавина® на уровень депрессии и тревоги было изучено в публикации А. С. Агафьиной и соавторов. Шкала HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) представляет собой скрининг, состоящий из 14 вопросов. Норма устанавливается при значении 0–7 баллов, при 11 баллах и выше диагностируется клинически значимый уровень тревоги и стресса [53]. Так, применение Цитофлавина® в течение 35 дней способствовало снижению тревоги в 4,47 раза и депрессии в 4,85 раза, а в группе контроля – в 1,12 и 1,1 раза соответственно по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$) [24].

При анализе публикаций была отмечена сложность в оценке практического вклада большинства исследований, причиной чего являлась слабость методологической разработки дизайна исследований.

Многие из вошедших в обзор исследований имеют низкую статистическую мощность по причине маленьких размеров выборок пациентов, их гетерогенности, неполноты представления данных о проводимой терапии и отсутствия рандомизации в исследуемых группах.

Кроме того, в 11,11 % публикаций ($n = 2$) авторы заявляли об отсутствии достоверных результатов в отношении эффективности применения Цитофлавина®, объясняя это маленьким объемом выборки и низким количеством повторений исследований в связи с наличием иногородних пациентов, однако отмечали общую позитивную тенденцию от терапии [23, 25].

Также стоит отметить, что 2 из 4 многоцентровых плацебоконтролируемых исследований имели финансирование со стороны ООО «НТФФ «Полисан».

Ограничения выполненного исследования:

- при поиске источников в реестрах клинических исследований ряд материалов был исключен по причине отсутствия протокола и результатов испытаний, в связи с чем есть упущение в виде ряда новых, релевантных к теме обзора публикаций;
- в обзоре отсутствует критическая оценка материалов, в связи с чем перспективным представляется проведение метааналитического исследования вошедших в обзор публикаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате использования методологии создания систематического обзора по оценке эффективности и безопасности применения сукцинатсодержащего препарата Цитофлавин® в качестве нейропротектора было отобрано 18 полнотекстовых статей, приемлемых для обзора согласно критериям PRISMA 2020. Это позволило:

- провести системный поиск и описание результатов в соответствии с международными рекомендациями;
- протоколу исследования не ограничиваться временными рамками, в связи с чем в обзор вошли наиболее современные испытания;
- осуществить поиск исследований, помимо общепринятых баз данных, дополнительно в отечественных и международных реестрах клинических испытаний.

В исследованиях Цитофлавин® продемонстрировал эффективность как в отношении показателя летальности, так и в отношении снижения объема очага поражения головного мозга при ишемическом инсульте.

Результаты тестирований в группах пациентов, получающих терапию Цитофлавином®, по шкалам NIHSS, PedNIHSS, NISLL, ESS показали достоверное уменьшение неврологического дефицита. В исследованиях со специфическими шкалами для оценки мобильности больных, такими как шкала Рэнкина, Ривермид, EDSS, был также отмечен высокий уровень терапевтической активности. Цитофлавин® статистически значимо снижал инвалидизацию пациентов. По шкале TSS оценивалась динамика выраженности нейропатии. Показано, что препарат достоверно способствует регрессу симптомов.

Обобщая полученные результаты когнитивного скрининга, стоит отметить, что при терапии Цитофлавином® в группах наблюдалось достоверное повышение баллов по шкале МоСА и MMSE по сравнению с базисной терапией, что связано с влиянием препарата на оптимизацию функций когнитивной сферы. Препарат снижал латентность пика P300 наряду с увеличением амплитуды.

В нейропсихологических тестах «10 слов» и «Таблицы Шульте» Цитофлавин® оказывал воздействие сразу на несколько составляющих: оперативную и долговременную память, внимание и сенсомоторные реакции.

Стоит отметить, что терапия Цитофлавином® положительно сказывалась на состоянии пациентов, достоверно повышая качество жизни и сна. Недостатком служило весьма ограниченное количество исследований с использованием шкал SF-36, EQ-5D, PSQI для оценки этих параметров, что существенно препятствует обобщению и интерпретации результатов. Цитофлавин® значимо увеличивал показатели в индексе Бартела, в среднем от выраженной до умеренной степени функциональной зависимости пациента от помощи, а при более длительной терапии (120 суток) – до легкой зависимости.

Цитофлавин® снижал симптомы астенического синдрома у пациентов в тестах MFI-20 и ШАС, а также способствовал уменьшению тревоги и стресса по результатам опросника HADS.

По результатам большинства клинических исследований показано, что применение Цитофлавина® является безопасным, а его назначение при неврологических заболеваниях различного генеза является целесообразным в связи со снижением частоты неблагоприятных неврологических исходов у пациентов. Для объективного результата исследований требуется проведение метааналитической оценки включенных в обзор публикаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(5):459–480. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
2. Feigin V.L. The Evolution of Neuroepidemiology: marking the 40-year anniversary of publishing studies on epidemiology of neurological disorders. *Neuroepidemiology*. 2022;56(1):2–3. DOI: 10.1159/000521586.
3. Feigin V.L., Vos T., Nichols E., Owolabi M.O., Carroll W.M., Dichgans M., Deuschl G., Parmar P., Brainin M., Murray C. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *The Lancet Neurology*. 2020;19(3):255–265. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30411-9.
4. Шишкова В.Н., Приходько В.А., Оковитый С.В. Выбор современного нейропротекторного препарата как базовая стратегия в терапии хронических цереброваскулярных заболеваний. *Медицинский совет*. 2023;17(10):41–49. DOI: 10.21518/ms2023-232.
5. Okovityi S.V., Rad'ko S.V., Shustov E.B. Succinate Receptors (SUCNR1) as a Potential Target for Pharmacotherapy. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(9):573–577. DOI: 10.1007/s11094-015-1331-8.
6. Агафьина А., Коваленко А., Румянцева С., Скоромец А., Клочева Е., Суслина З., Кухтеев И., Шоломов И., Белоголов М. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина у больных, перенесших ишемический инсульт, в раннем восстановительном периоде (многоцентровое рандомизированное исследование). *Врач*. 2006;1:60–65.
7. Одинак М.М., Скворцова В.И., Вознюк И.А. и др. Оценка эффективности цитофлавина у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(12):29–36.
8. Сазонов И.Э., Кудинов А.А., Федотова Е.П. Изучение дозозависимого эффекта цитофлавина в терапии острого периода ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;2:64–67. DOI: 10.17116/jnevro20171172164-67.
9. Муратов Ф.Х., Шермухамедова Ф.К., Батоцыренов Б.В., Харитонов Т.В. Мультимодальное действие цитофлавина при остром мозговом инсульте, развившемся на фоне метаболического синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(12):44–47. DOI: 10.17116/jnevro201611612144-47.
10. Starr M., Chalmers I., Clarke M., Oxman A.D. The origins, evolution, and future of The Cochrane Database of Systematic Reviews. *International journal of technology assessment in health care*. 2009;25(1):182–195. DOI: 10.1017/S026646230909062X.
11. Калинин А.Л., Литвин А.А., Тризна Н.М. Использование данных доказательной медицины в клинической практике. *Проблемы здоровья и экологии*. 2008;(2):27–32. DOI: 10.51523/2708-6011.2008-5-2-6.
12. Page M.J., Moher D., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., McKenzie J.E. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. DOI: 10.1136/bmj.n160.
13. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
14. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др. Эффективность нейрометаболического протектора цитофлавина при инфарктах мозга (многоцентровое рандомизированное исследование). *Главный врач Юга России*. 2007;1(9):15–17.
15. Бисага Г.Н., Одинак М.М., Бойко А.Н. и др. Возможности лечения обострений рассеянного склероза без применения кортикостероидов: роль метаболической и антиоксидантной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(2):44–48.

16. Kharitonova T., Shvarts Y. G., Verbovoy A. F. Orlova N. S., Puzyreva V. P., Stokov I. A. Efficacy and safety of the combined metabolic medication, containing inosine, nicotinamide, riboflavin and succinic acid, for the treatment of diabetic neuropathy: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial (CYLINDER). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(3):e002785. DOI: 10.1136/bmjdr-2022-002785.
17. Коваленко А. Л., Нагибович О. А., Вишневский А. Ю. Белехов Г. А., Губайдуллин Р. Р., Попов Д. В., Агафьина А. С. Применение препарата, влияющего на нейрометаболизм, для профилактики послеоперационных когнитивных расстройств. *Общая реаниматология*. 2022;18(2):12–21. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-2-12-21.
18. Колоколов О. В., Шульдяков А. А., Бакулев А. Л., Колоколова А. М., Барыльник Ю. Б., Рамазанова К. Х. Нейропротективная и метаболическая поддержка антимикробной терапии у больных с нейросифилисом. *Инфекционные болезни*. 2020;18(3):159–166. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-159-166.
19. Алиакбаров М. А., Инербаева-Бегимова М. С., Муратбаев А. Ж., Турсунов Ж. С., Шомансуров Ш. Ш., Кайратулы Н. Профилактика и коррекция когнитивных нарушений после общей анестезии. *Интернаука*. 2022;21(244):26–28. DOI: 10.32743/26870142.2022.21.244.341806.
20. Екушева Е. В. Постинсультная реабилитация: процессы нейропластичности и возможности повышения функционального восстановления. *Фарматека*. 2019;26(3):57–64. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.3.57-64.
21. Филиппова Н. В., Шульдяков А. А., Еремин В. И., Барыльник Ю. Б., Рамазанова К. Х., Смагина А. Н., Шешина Н. А., Жук А. А. Реабилитация пациентов, перенесших COVID-19 с легкими (додементными) когнитивными расстройствами. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;2:93. DOI: 10.17513/spno.32564.
22. Румянцева С. А., Федин А. И., Болевич С. Б., Силина Е. В., Васильев Ю. Д., Меньшова Н. И., Илюхина О. А., Голузова Ю. Н. Влияние ранней коррекции энергетического и свободнорадикального гомеостаза на клиническую и морфологическую картину инфаркта мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2010;110(8):16–21.
23. Золотарева Л. С., Папонов О. Н., Степаненко С. М., Адлер А. В., Федулеева Е. С., Силина Е. В. Профилактика когнитивных нарушений в послеоперационном периоде у детей дошкольного возраста. *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(4):92–99. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-92-99.
24. Агафьина А. С., Макарына Е. С., Усикова Е. В., Щербак С. Г., Минеев К. К. Нейропротекторная терапия в реабилитации пациентов, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2022;85(1):7–12. DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-1-7-12.
25. Суслина З. А., Бокерия Л. А., Пирадов М. А., Малашенков А. И., Ахмаджонув Н. А., Федин П. А., Родионова Ю. В., Реброва О. Ю., Кротенкова М. В., Лагутин А. В., Клочков А. С. Нейропротекция в кардиохирургии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2009;3(1):4–8.
26. Стрепетов Н. Н., Пономарев Э. А., Маскин С. С. Интраоперационная цитопротекция головного мозга при каротидной эндартерэктомии. *Современные проблемы науки и образования*. 2006;2:49.
27. Пономарев Э. А., Маскин С. С., Стрепетов Н. Н., Мочайло Ю. А., ПЧелинцев К. Э. Фармакологическая нейропротекция головного мозга при операциях на сонных артериях. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2011;111(6):70–72.
28. Маджидова Я. Н., Халилова А. Э. Влияние препарата цитофлавина на исход артериального ишемического инсульта у детей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(1–2):38–43. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-1-2-38-43.
29. Сазонов И. Э., Клементенко Т. Д., Кудинов А. А., Авраменко М. А., Ярмонов С. Н. Использование цитофлавина в остром периоде геморрагического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2018;118(2):23–26. DOI: 10.17116/jnevro20181182123-26.
30. Филиппова Н. В., Шульдяков А. А., Барыльник Ю. Б., Ляпина Е. П., Колоколов О. В., Колоколова А. М., Рамазанова К. Х., Решетников А. А., Федоров А. А. Метаболическая поддержка пациентов с легкими (додементными) когнитивными расстройствами, перенесших COVID-19. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(12):3–8. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-12-3-8.
31. Юденкова О., Жуков В. Применение цитофлавина в первые часы развития острой цереброваскулярной ишемии. *Врач*. 2006;5:67–70.
32. 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/jnevro20171173128-39.
33. Spilker J., Kongable G., Barch C., Braimah J., Brattina P., Daley S., Donnarumma R., Rapp K., Sailor S. Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. *Journal of Neuroscience Nursing*. 1997;29(6):384–92.
34. Ichord R. N., Bastian R., Abraham L., Askalan R., Benedict S., Bernard T. J., Beslow L., deVeber G., Dowling M., Friedman N., Fullerton H., Jordan L., Kan L., Kirton A., Amlie-Lefond C., Licht D., Lo W., McClure C., Pavlakis S., Smith S. E., Tan M., Kasner S., Jawad A. F. Interrater Reliability of the Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale (PedNIHSS) in a Multicenter Study. *Stroke*. 2011;42(3):613–617. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.607192.
35. Hantson L., De Weerd W., De Keyser J., Diener H. C., Franke C., Palm R., Van Orshoven M., Schoonderwaldt H., De Klippel N., Herroelen L. The European Stroke Scale. *Stroke*. 1994;25(11):2215–2219. DOI: 10.1161/01.str.25.11.2215.
36. Pożarowski N., Kurkowska-Jastrzębska I., Sarzyńska-Długosz I., Nowak M., Karliński M. Reliability of the modified Rankin Scale in clinical practice of stroke units and rehabilitation wards. *Front Neurol*. 2023;14:1064642. DOI: 10.3389/fneur.2023.1064642.
37. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J., Meissner H. P., Lobisch M., Schütte K., Gries F. A. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995;38(12):1425–33. DOI: 10.1007/BF00400603.
38. Collen F. M., Wade D. T., Robb G. F., Bradshaw C. M. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment. *Int Disabil Stud*. 1991;13(2):50–54. DOI: 10.3109/03790799109166684.
39. Semrau J. A., Herter T. M., Scott S. H., Dukelow S. P. Robotic identification of kinesthetic deficits after stroke. *Stroke*. 2013;44(4):3414–3421. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002058.

40. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444–1452.
41. Bril V. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Neurology*. 1999;41(Suppl.1):8–13. DOI: 10.1159/000052074.
42. Creavin S.T., Wisniewski S., Noel-Storr A.H., Trevelyan C.M., Hampton T., Rayment D., Thom V.M., Nash K.J.E., Elhamoui H., Milligan R., Patel A.S., Tsivos D.V., Wing T., Phillips E., Kellman S.M., Shackleton H.L., Singleton G.F., Neale B.E., Watton M.E., Cullum S. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;1:CD011145. DOI: 10.1002/14651858.CD011145.pub2.
43. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(4):695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
44. Жарикова А.В., Пономарев В.В. Возможности применения когнитивного вызванного потенциала Р300 в клинической практике. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2012;2:105–116.
45. Raven J. The Raven's Progressive Matrices: Change and Stability over Culture and Time. *Cognitive Psychology*. 2000;41(1):1–48. DOI: 10.1006/cogp.1999.0735.
46. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 1975;12(3):189–98. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
47. Ware J.E. Jr., Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1998;51(11):903–912. DOI: 10.1016/S0895-4356(98)00081-x.
48. Rabin R., de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine*. 2001;33(5):337–343. DOI: 10.3109/07853890109002087.
49. Buysse D.J., Reynolds C.F., Monk T.H., Berman S.R., Kupfer D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*. 1989;28(2):193–213. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
50. Collin C., Wade D.T., Davies S., Horne V. The Bartel ADL Index a reliability study. *International disability studies*. 1988;10(2):64–67.
51. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes. J.C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*. 1995;39(3):15–25. DOI: 10.1016/0022-3999(94)00125-o.
52. Шабров А.В., Соловьева С.Л. Астенические расстройства в терапевтической практике. СПб.: ИнформМед; 2010. 379 с.
53. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1983;67(6):361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
2. Feigin V.L. The Evolution of Neuroepidemiology: marking the 40-year anniversary of publishing studies on epidemiology of neurological disorders. *Neuroepidemiology*. 2022;56(1):2–3. DOI: 10.1159/000521586.
3. Feigin V.L., Vos T., Nichols E., Owolabi M.O., Carroll W.M., Dichgans M., Deuschl G., Parmar P., Brainin M., Murray C. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *The Lancet Neurology*. 2020;19(3):255–265. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30411-9.
4. Shishkova V.N., Prikhodko V.A., Okovityi S.V. The choice of a modern neuroprotective drug as a basic strategy in the treatment of chronic cerebrovascular diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(10):41–49. (In Russ.) DOI: 10.21518/ms2023-232.
5. Okovityi S.V., Rad'ko S.V., Shustov E.B. Succinate Receptors (SUCNR1) as a Potential Target for Pharmacotherapy. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2015;49(9):573–577. DOI: 10.1007/s11094-015-1331-8.
6. Agaf'ina A., Kovalenko A., Rumjanceva S., Skoromets A., Klocheva E., Suslina Z., Kukhtsevich I., Sholomov I., Belonogov M. Efficacy of the neurometabolic protector Cytoflavin in patients with ischemic stroke in the early recovery period (multicenter randomized trial). *Vrach*. 2006;1:60–65 (In Russ.)
7. Odinak M.M., Skvortsova V.I., Vozniuk I.A. et al. Efficacy of cytoflavin in patients in the acute ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(12):29–36 (In Russ.)
8. Sazonov I.E., Kudinov A.A., Fedotova E.P. Study cytoflavin dose-dependent effect in the treatment of acute ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;2:64–67. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20171172164-67.
9. Muratov F.H., Shermuhamedova F.K., Batocyrenov B.V., Haritonova T.V. Influence of multimodal effect of cytoflavin in the acute brain stroke in patients with metabolic syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;116(12):44–47. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201611612144-47.
10. Starr M., Chalmers I., Clarke M., Oxman A.D. The origins, evolution, and future of The Cochrane Database of Systematic Reviews. *International journal of technology assessment in health care*. 2009;25(1):182–195. DOI: 10.1017/S026646230909062X.
11. Kalinin A.L., Litvin A.A., Trizna N.M. Use of data of evidence based medicine in clinical practice (literature review). *Health and Ecology Issues*. 2008;(2):27–32. (In Russ.) DOI: 10.51523/2708-6011.2008-5-2-6.
12. Page M.J., Moher D., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., McKenzie J.E. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. DOI: 10.1136/bmj.n160.
13. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., Chou R., Glanville J., Grimshaw J.M., Hróbjartsson A., Lalu M.M., Li T., Loder E.W., Mayo-Wilson E., McDonald S., McGuinness L.A., Stewart L.A., Thomas J., Tricco A.C., Welch V.A., Whiting P., Moher D.

REFERENCES

- The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
14. Fedin A. I., Rumjanceva S. A., Piradov M. A. et al. Efficacy of the neurometabolic protector cytoflavin in cerebral infarctions (multicenter randomized trial). *Glavnyi vrach Yuga Rossii*. 2007;1(9):15–17 (In Russ.)
 15. Bisaga G. N., Odinak M. M., Boyko A. N. et al. Possibilities of treating exacerbations of multiple sclerosis without the use of corticosteroids: the role of metabolic and antioxidant therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(2):44–48. (In Russ.)
 16. Kharitonova T., Shvarts Y. G., Verbovoy A. F., Orlova N. S., Puzyreva V. P., Stokov I. A. Efficacy and safety of the combined metabolic medication, containing inosine, nicotinamide, riboflavin and succinic acid, for the treatment of diabetic neuropathy: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial (CYLINDER). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2022;10(3):e002785. DOI: 10.1136/bmjdr-2022-002785.
 17. Kovalenko A. L., Nagibovich O. A., Vishnevsky A. Yu., Belekho G. A., Gubaidullin R. R., Popov D. V., Agafina A. S. Use of a Neurometabolism-Targeting Drug in Prevention of Postoperative Cognitive Dysfunction. *General Reanimatology*. 2022;18(2):12–21. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-2-12-21.
 18. Kolokolov O. V., Shuldyakov A. A., Bakulev A. L., Kolokolova A. M., Barylnik Yu. B., Ramazanova K. Kh. Neuroprotective and metabolic support of antimicrobial therapy in patients with neurosyphilis. *Infectious diseases*. 2020;18(3):159–166. (In Russ.) DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-159-166.
 19. Aliakbarov M. A., Inerbaeva-Begimova M. S., Muratbaev A. Zh., Tursunov Zh. S., Shomansurov Sh. Sh., Kairatuly N. Prevention and correction of cognitive impairment after general anesthesia. *Internauka*. 2022;21(244):26–28. (In Russ.) DOI: 10.32743/26870142.2022.21.244.341806.
 20. Ekusheva E. V. Post-stroke rehabilitation: processes of neuroplasticity and the possibility of increasing functional recovery. *Farmateka*. 2019;26(3):57–64. (In Russ.) DOI: 10.18565/pharmateca.2019.3.57-64.
 21. Filippova N. V., Shul'dyakov A. A., Eremin V. I., Barylnik Yu. B., Ramazanova K. H., Smagina A. N., Sheshina N. A., Zhuk A. A. Rehabilitation of patients, COVID-19 survivors with mild (pre-dementia) cognitive impairment. Modern problems of science and education. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2023;2:93. (In Russ.) DOI: 10.17513/spno.32564.
 22. Rumjanceva S. A., Fedin A. I., Bolevich S. B., Silina E. V., Vasil'ev Iu. D., Men'shova N. I., Iliukhina O. A., Goluzova Iu. N. Effect of early correction of energy and free-radical homeostasis on the clinical-morphological presentation of cerebral infarction. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(8):16–21. (In Russ.)
 23. Zolotareva L. S., Paponov O. N., Stepanenko S. M., Adler A. V., Feduleeva E. S., Silina E. V. Prevention of cognitive disorders in the postoperative period in preschoolers. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2020;15(4):92–99. (In Russ.) DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-92-99.
 24. Agafina A. S., Makarina E. S., Usikova E. V., Shcherbak S. G., Mineev K. K. Neuroprotective therapy in rehabilitation of patients with COVID-19 associated pneumonia. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2022;85(1):7–12. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2022-85-1-7-12.
 25. Suslina Z. A., Bokeriya L. A., Piradov M. A., Malashenkov A. I., Akhmadzhonova N. A., Fedin P. A., Rodionova Yu. V., Rebrova O. Yu., Krotchenkova M. V., Lagutin A. V., Klovkov A. S. Neuroprotection in cardiosurgery. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2009;3(1):4–8. (In Russ.)
 26. Strepetov N. N., Ponomarev E. A., Maskin S. S. Intraoperative cytoprotection of brain carotid during endarterectomy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2006;2:49. (In Russ.)
 27. Ponomarev E. A., Maskin S. S., Strepetov N. N., Mochailo Yu. A., Pchelintsev K. E. Pharmacologic neuroprotection of the brain in carotid artery surgeries. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2011;111(6):70–72. (In Russ.)
 28. Madzhidova Ya. N., Halilova A. E. The Effect of Cytoflavin on the Outcome of Ischemic Stroke in Children. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(1–2):38–43. (In Russ.) DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-1-2-38-43.
 29. Sazonov I. E., Klementenko T. D., Kudinov A. A., Avramenko M. A., Yarmonov S. N. The use of cytoflavin in the acute period of hemorrhagic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(2):23–26. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20181182123-26.
 30. Filippova N. V., Shuldyakov A. A., Baryl'nik Y. B., Lyapina E. P., Kolokolov O. V., Kolokolova A. M., Ramazanova K. Kh., Reshetnikov A. A., Fedorov A. A. Metabolic support for patients with mild cognitive (dodecamental) impairment in the outcome of COVID-19. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021;84(12):3–8. (In Russ.) DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-12-3-8.
 31. Yudenkova O., Zhukov V. Use of cytoflavin in the first hours of the development of acute cerebrovascular ischemia. *Vrach*. 2006;5:67–70. (In Russ.)
 32. Mazin P. V., Sheshunov I. V., Mazina N. K. Meta-analytic assessment of parenteral cytoflavin effectiveness in different neurologic disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2017;117(3):28–39. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20171173128-39.
 33. Spilker J., Kongable G., Barch C., Braimah J., Brattina P., Daley S., Donnarumma R., Rapp K., Sailor S. Using the NIH Stroke Scale to assess stroke patients. The NINDS rt-PA Stroke Study Group. *Journal of Neuroscience Nursing*. 1997;29(6):384–92.
 34. Ichord R. N., Bastian R., Abraham L., Askalan R., Benedict S., Bernard T. J., Beslow L., deVeber G., Dowling M., Friedman N., Fullerton H., Jordan L., Kan L., Kirton A., Amlie-Lefond C., Licht D., Lo W., McClure C., Pavlakis S., Smith S. E., Tan M., Kasner S., Jawad A. F. Interrater Reliability of the Pediatric National Institutes of Health Stroke Scale (PedNIHSS) in a Multicenter Study. *Stroke*. 2011;42(3):613–617. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.607192.
 35. Hantson L., De Weerd W., De Keyser J., Diener H. C., Franke C., Palm R., Van Orshoven M., Schoonderwalt H., De Klippel N., Herroelen L. The European Stroke Scale. *Stroke*. 1994;25(11):2215–2219. DOI: 10.1161/01.str.25.11.2215.
 36. Pożarowski N., Kurkowska-Jastrzębska I., Sarzyńska-Długosz I., Nowak M., Karliński M. Reliability of the modified Rankin Scale in clinical practice of stroke units and rehabilitation wards. *Front Neurol*. 2023;14:1064642. DOI: 10.3389/fneur.2023.1064642.
 37. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J., Meissner H. P., Lobisch M., Schütte K., Gries F. A. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995;38(12):1425–33. DOI: 10.1007/BF00400603.

38. Collen F.M., Wade D.T., Robb G.F., Bradshaw C.M. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment. *Int Disabil Stud.* 1991;13(2):50–54. DOI: 10.3109/03790799109166684.
39. Semrau J.A., Herter T.M., Scott S.H., Dukelow S.P. Robotic identification of kinesthetic deficits after stroke. *Stroke.* 2013;44(4):3414–3421. DOI: 0.1161/STROKEAHA.113.002058.
40. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444–1452.
41. Bril V. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Neurology.* 1999;41(Suppl.1):8–13. DOI: 10.1159/000052074.
42. Creavin S.T., Wisniewski S., Noel-Storr A.H., Trevelyan C.M., Hampton T., Rayment D., Thom V.M., Nash K.J.E., Elhamoui H., Milligan R., Patel A.S., Tsivos D.V., Wing T., Phillips E., Kellman S.M., Shackleton H.L., Singleton G.F., Neale B.E., Watton M.E., Cullum S. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;1:CD011145. DOI: 10.1002/14651858.CD011145.pub2.
43. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2005;53(4):695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
44. Zharikova A.V., Ponomarev V.V. Possibilities of using the cognitive evoked potential P300 in clinical practice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, medical series.* 2012;2:105–116. (In Russ.)
45. Raven J. The Raven's Progressive Matrices: Change and Stability over Culture and Time. *Cognitive Psychology.* 2000;41(1):1–48. DOI: 10.1006/cogp.1999.0735.
46. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research.* 1975;12(3):189–98. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
47. Ware J.E. Jr., Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1998;51(11):903–912. DOI: 10.1016/s0895-4356(98)00081-x.
48. Rabin R., de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine.* 2001;33(5):337–343. DOI: 10.3109/07853890109002087.
49. Buysse D.J., Reynolds C.F., Monk T.H., Berman S.R., Kupfer D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research.* 1989;28(2):193–213. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
50. Collin C., Wade D.T., Davies S., Horne V. The Bartel ADL Index a reliability study. *International disability studies.* 1988;10(2):64–67.
51. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes. J.C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research.* 1995;39(3):15–25. DOI: 10.1016/0022-3999(94)00125-o.
52. Shabrov A.V., Solov'eva S.L. Asthenic disorders in therapeutic practice. St. Petersburg: InformMed; 2010. 379 p. (In Russ.)
53. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1983;67(6):361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.