

Оценка терапевтической эффективности препарата Цитохром С в терапии астении у амбулаторных пациентов (исследование ЦИТРИН)



Лобзин В.Ю.^{1,2}, Емелин А.Ю.¹, Колмакова К.А.¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Астенический синдром встречается при большинстве хронических заболеваний, при этом на амбулаторном приеме врачи сталкиваются с ним как при соматической, так и при неврологической патологии. Для лечения астении используют препараты, нормализующие энергетический обмен, обладающие антиоксидантной активностью и свойствами антигипоксантов.

Цель исследования — оценка терапевтической эффективности применения препарата Цитохром С у пациентов с астенией различного генеза в амбулаторных условиях.

Материал и методы. В исследование были включены 147 амбулаторных пациентов с астенией, получавших Цитохром С по 10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 дней. Оценка исходного уровня проявлений астении и их изменений в динамике осуществлялась с помощью шкал MFI-20, оценки дневной сонливости, оценки усталости (FAS), выраженности симптомов заболевания, динамики состояния по мнению врача и пациента.

Результаты. К 10-му дню терапии отмечалось снижение выраженности астении по шкале MFI-20 с $72,2 \pm 12,7$ до $41,1 \pm 12,3$ балла ($p < 0,01$), в том числе общей (на 45%), физической (на 42%), психической (на 45%) астении по субшкалам MFI-20 ($p < 0,001$), улучшение ночного сна и уменьшение дневной сонливости по шкале Эпворта на 65% — с $9,1 \pm 5,6$ до $4,6 \pm 4,3$ балла ($p < 0,001$), снижение выраженности усталости на 29% ($p < 0,01$). Клинически значимое улучшение сохранялось и к 30-му дню наблюдения — через 3 нед после завершения терапии. В целом, значительное уменьшение симптомов астении отмечалось у 99% пациентов на 10-й день терапии и в 96% случаев на 30-й день наблюдения.

Заключение. Цитохром С показал высокую эффективность у больных с астенией в виде снижения всех ее проявлений, улучшения ночного сна и снижения дневной сонливости.

Ключевые слова: астения; Цитохром С; митохондриальная дисфункция; постковидный синдром; астенический синдром; астеническое расстройство.

Контакты: Владимир Юрьевич Лобзин; vladimirlobzin@mail.ru

Для ссылки: Лобзин ВЮ, Емелин АЮ, Колмакова КА. Оценка терапевтической эффективности препарата Цитохром С в терапии астении у амбулаторных пациентов (исследование ЦИТРИН). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(1):57–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-57-64

Evaluation of the therapeutic efficacy of the drug Cytochrome C in the treatment of asthenia in outpatients (CITRIN study)

Lobzin V.Yu.^{1,2}, Emelin A.Yu.¹, Kolmakova K.A.¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg;

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

¹6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg 194044, Russia; ²41, Kirochnaya St., St. Petersburg 191015, Russia

Asthenic syndrome occurs in most chronic diseases, and doctors encounter it in outpatient appointments for both somatic and neurological pathologies. Drugs that normalize energy metabolism, have an antioxidant effect and antihypoxic properties are used to treat asthenia.

Objective: to investigate the therapeutic efficacy of the drug Cytochrome C in patients with asthenia of various origin in an outpatient setting.

Material and methods. The study included 147 outpatients with asthenia who received Cytochrome C 10 mg intramuscularly daily for 10 days. The assessment of the initial level of asthenia manifestations and their changes in dynamics was carried out using the MFI-20 scales, the assessment of daytime sleepiness, the assessment of fatigue (FAS), the severity of symptoms of the disease and the dynamics of the condition according to the doctor and the patient.

Results. By the 10th day of therapy, there was a decrease in the severity of asthenia on the MFI-20 scale from 72.2 ± 12.7 to 41.1 ± 12.3 points ($p < 0.01$), including general (by 45%), physical (by 42%) and mental (by 45%) asthenia according to the MFI-20 subscales ($p < 0.001$), improvement in night sleep and reduction in daytime sleepiness on the Epworth scale by 65% — from 9.1 ± 5.6 to 4.6 ± 4.3 points ($p < 0.001$), reduction in severity of fatigue by 29% ($p < 0.01$). The clinically significant improvement lasted until the 30th day of observation, 3 weeks after the end of the therapy. Overall, a significant reduction in asthenia symptoms was observed in 99% of patients on day 10 of therapy and in 96% of cases on day 30.

Conclusion. *Cytochrome C has been shown to be very effective in patients with asthenia as it reduces all manifestations of asthenia, improves night sleep and reduces daytime sleepiness.*

Keywords: *asthenia; Cytochrome C; mitochondrial dysfunction; post-COVID syndrome; asthenic syndrome; asthenic disorder.*

Contact: Vladimir Yurievich Lobzin; vladimirlobzin@mail.ru

For reference: Lobzin VYu, Emelin AYu, Kolmakova KA. Evaluation of the therapeutic efficacy of the drug Cytochrome C in the treatment of asthenia in outpatients (CITRIN study). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(1):57–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1-57-64

Астения (от греч. *astheneia* — бессилие, слабость), или синдром хронической усталости, как называют ее в некоторых странах, встречается при большинстве хронических заболеваний и наиболее характерна для пациентов с неврологической, соматической и психиатрической патологией. При этом астения может как быть симптомокомплексом в структуре болезни, так и проявляться в качестве осложнения острого заболевания. Астенический синдром нередко возникает после перенесенной вирусной инфекции, а также в структуре последствий церебрального повреждения, например при черепно-мозговой травме или инсульте.

Распространенность астении при хронических заболеваниях широко вариabельна и колеблется в пределах 10–45%, в значительной степени увеличиваясь с возрастом (до 66–82%), при этом в амбулаторной практике астения — едва ли не самый частый симптом (до 90%) [1–3]. Женщины подвержены астении приблизительно в 1,8–2,0 раза больше мужчин [4]. Вопросы статистического учета заболеваемости в значительной степени затруднены многообразием кодирования астении как самостоятельного синдрома в Международной классификации болезней 10-го пересмотра [F48.0 — неврастения, F06.6 — органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство, G93.3 — синдром усталости после вирусной инфекции, R53 — неспецифическая астения, Z73.0 — синдром выгорания, F48.8 — психастения], поскольку в большинстве случаев астенические проявления не учитываются в качестве самостоятельной нозологической единицы.

Общепринятого определения астении к настоящему времени не существует, однако в целом наиболее часто астения определяется как «патологическая усталость после нормальной активности, сопровождающаяся снижением энергии, необходимой для обеспечения нормальной жизнедеятельности и внимания» [5]. В клинической картине астении доминируют жалобы и объективные признаки, формирующие «астеническую триаду»: повышенная психическая и физическая истощаемость, соматовегетативные нарушения, диссомнические расстройства.

В отечественной практике астении традиционно делят на физиогенные, психогенные и мультифакториальные [6]. К физиогенным, в свою очередь, относят: цереброгенную, соматогенную, сомато-цереброгенную, адаптационную астению и астению при десинхронозе. В зарубежной практике для определения астении наиболее часто используются термины «синдром хронической усталости» и «миалгический энцефаломиелит».

На ультраструктурном уровне причиной развития астенического синдрома является митохондриальная дисфункция и развивающийся вследствие этого энергодефицит. Угнетение митохондриальной активности может сопровож-

даться появлением «гигантских» митохондрий с нарушенным синтезом аденозинтрифосфата (АТФ) и избыточным выбросом активных форм кислорода, что стимулирует проапоптотические процессы. Отдельно следует рассматривать постковидную астению, развитие которой связывается с тем, что вирус SARS-Cov-2 имеет прямую тропность к митохондриям, которые вначале, в острой фазе заболевания, использует для своего же выживания, действуя аналогично ВИЧ. Впоследствии длительная персистенция вируса приводит к выбросу из митохондрий проапоптотических молекул (Вах, Bad, цитохром С), в результате происходит нарушение синтеза АТФ и гибель митохондрий. Переход на аэробный гликолиз потенцирует выброс лактата, что сопровождается присоединением мышечной слабости [7]. Такие изменения опосредуют развитие продолжительной, труднокурабельной астении с явлениями выраженной общей слабости, нарушений кратковременной памяти и концентрации внимания, разнообразных вегетативных нарушений. Подобные астенические проявления встречаются у 35% перенесших коронавирусную инфекцию пациентов [8] и обозначаются на сегодняшний день термином «синдром дальнотойщика» (син. «постковидный синдром») [9, 10].

Для коррекции энергодефицита используется препарат Цитохром С — оригинальный отечественный препарат с двойным (антиоксидант/антигипоксикант) механизмом действия, представляющий собой гемопептид и важнейший компонент дыхательной цепи, встраивающийся в клетке в мембрану митохондрий, участвующий в переносе электрона по дыхательной цепи митохондрий и, соответственно, повышающий эффективность тканевого дыхания [11]. Препарат корригирует процессы клеточного дыхания, нормализует нарушенные процессы окислительного фосфорилирования и энергообеспечения и восстанавливает иммунологическую активность нейтрофилов [12]. Цитохром С на сегодняшний день нашел широкое применение в клинической практике и используется в комплексной терапии ишемического инсульта, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, хронических нарушений мозгового кровообращения, различных интоксикаций и даже при гипоксии новорожденных [13–16]. Актуально изучение эффективности и безопасности препарата Цитохром С в лечении постковидной астении, что и предопределило возможность проведения настоящего исследования — неинтервенционной наблюдательной программы применения препарата Цитохром С в реальной клинической практике амбулаторного врача (ЦИТРИН).

Цель исследования — оценить эффективность применения препарата Цитохром С и его переносимость в терапии астенического синдрома различного генеза в амбулаторной практике.

Материал и методы. В наблюдательную программу ЦИТРИН вошли 174 пациента (74 мужчины и 100 женщин) в возрасте 20–78 лет (средний возраст – $44,9 \pm 17,9$ года) с астенией различного генеза, что позволило разделить участников на три группы. Первую группу составили пациенты с астеническим синдромом при хроническом цереброваскулярном заболевании (цереброгенная астения), вторую – с постковидной астенией (сомато-цереброгенная), третью – с соматогенно обусловленной астенией. Среди вошедших в исследование 52 пациента были курильщиками со стажем курения более 5 лет, 122 пациента не курили. Полностью завершили участие в программе 172 пациента.

Критерии включения в программу: наличие астенического синдрома (повышенная психическая и физическая истощаемость, соматовегетативные расстройства, диссомнические расстройства), имеющего причинно-следственную связь с заболеванием головного мозга, перенесенной не менее 12 нед назад новой коронавирусной инфекцией, хроническим заболеванием внутренних органов; суммарная оценка по шкале оценки астении MFI-20 более 30 и наличие как минимум 12 баллов по одной из субшкал MFI-20.

Критерии не включения: перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения менее 3 мес назад, отказ пациента от соблюдения протокола, выраженные нарушения функции печени или почек, тяжелая сердечная недостаточность, повышенная чувствительность к препарату Цитохром С в анамнезе, неспособность прибыть на все визиты и выполнить все процедуры, предусмотренные программой.

Все пациенты, завершившие участие в программе, данные которых были подвергнуты итоговой обработке, получали Цитохром С по стандартной схеме – 10 мг 1 раз в сутки ежедневно внутримышечно в течение 10 дней. Перед первым введением препарата в обязательном порядке оценивалась индивидуальная чувствительность к препарату с введением 0,1 мл раствора внутривенно с периодом наблюдения до 30 мин. Шесть пациентов получили курс терапии с перерывом на 2 дня (5 дней терапии, 2 дня перерыв, 5 дней терапии).

Для оценки выраженности клинических проявлений астении и последующей эффективности терапии препаратом Цитохром С использовались:

1. Субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) [17], состоящая из 20 вопросов с вариантами ответов от 1 до 5 баллов на каждый. В норме общее количество баллов не должно превышать 20–30.
2. Шкала дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) [18], включающая 8 вопросов, ответ на каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов. Общее количество баллов отображает выраженность дневной сонливости: 1–6 баллов – нормальный сон, 7–8 баллов – умеренная сонливость, 9–24 балла – чрезмерная дневная сонливость.
3. Шкала оценки усталости (Fatigue Assessment Scale, FAS) [19], содержащая 10 вопросов, каждый из которых оценивался по 5-балльной шкале, соответствующей частоте возникновения симптома. Суммарный балл (от 10 до 50) характеризовал выраженность усталости от минимальной до максимальной соответственно.

Оценка по вышеуказанным шкалам производилась непосредственно до начала терапии (1-й визит), на 10-й день лечения (сразу после завершения курса, 2-й визит), на 30-й день наблюдения (20 сут после окончания терапии, 3-й визит; рис. 1).

Кроме того, на 10-й (2-й визит) и 30-й день (3-й визит) производилась оценка завершенности курса лечения, клинической динамики заболевания по шкале оценки динамики состояния (значительное улучшение – улучшение – отсутствие динамики – ухудшение), эффективности терапии препаратом Цитохром С по мнению врача (значительная – средняя – слабая – отсутствует), эффективности терапии по мнению пациента (значительная – средняя – слабая – отсутствует), а также регистрировались возможные нежелательные явления.

Статистический анализ полученных в ходе наблюдения результатов проводили на основе сформированной базы данных в Excel с применением непараметрических методов анализа зависимых переменных из пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты. У включенных в наблюдательную программу пациентов во при первом визите к врачу была отмечена выраженная астения, характеризовавшаяся физическими, психическими, вегетативными и диссомническими проявлениями. Средний суммарный балл по шкале оценки астении MFI-20 составил $72,2 \pm 12,7$. Однако уже к 10-му дню терапии препаратом Цитохром С было отмечено значимое ($p < 0,01$) снижение выраженности астении (табл. 1).

Снижение балла по MFI-20 во время визита 2 было равномерным по всем субшкалам и характеризовало уменьшение проявлений общей, физической и психической астении, повышение мотивации и активности пациентов. Редукция выраженности астенических проявлений сохранилась и на 30-й день наблюдения, когда после 10-дневного курса терапии пациенты не получали лечения в течение 20 дней.

В результате проведенного лечения выраженность проявлений постковидного синдрома в значительной степени снизилась, что нашло отражение в уменьшении суммарного балла по шкале астении MFI-20 в среднем на 27,9–31,1 балла. Динамика выраженности проявлений астении по отдельным субшкалам MFI-20 наглядно представлена на рис. 2.

За 10-дневный курс терапии удалось достичь снижения выраженности общей астении на 45%, регресса пониженной активности на 43%, коррекции снижения изначаль-

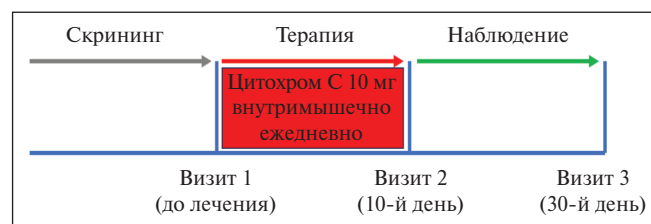


Рис. 1. Графическое отображение дизайна программы ЦИТРИН
Fig. 1. Graphical representation of the design of the CITRIN program

Таблица 1. Средний суммарный балл по шкале MFI-20 и ее субшкалам у всех пациентов до начала терапии, на 10-й и 30-й день ($n=172$), $M \pm SD$

Table 1. Mean total score on the MFI-20 scale and its subscales in all patients before the start of therapy, on the 10th and 30th day of observation ($n=172$), $M \pm SD$

Период наблюдения	Общая астения	Пониженная активность	Снижение мотивации	Физическая астения	Психическая астения	Суммарный балл	p
До начала терапии	15,1 \pm 2,7	14,5 \pm 2,9	13,2 \pm 3,2	14,6 \pm 3,0	14,8 \pm 2,9	72,2 \pm 12,7	
10-й день	8,4 \pm 2,8	8,2 \pm 2,9	7,8 \pm 2,4	8,4 \pm 3,1	8,1 \pm 2,9	41,1 \pm 12,3	<0,001
30-й день	9,2 \pm 2,1	8,9 \pm 2,4	7,8 \pm 2,3	9,3 \pm 2,3	9,1 \pm 2,8	44,3 \pm 10,0	<0,001*

Примечание. * – в сравнении с состоянием до начала терапии.

ного снижения мотивации на 41%, уменьшения физической астении на 42%, психической астении – на 45% (во всех случаях $p < 0,001$).

При анализе изменений по группам было показано, что у всех пациентов (вне зависимости от формы астении), получивших полный курс терапии, отмечался существенный регресс астенических симптомов (табл. 2).

Пациенты как с цереброгенной, так и с соматогенной астенией характеризовались значительным регрессом клинических проявлений по шкале MFI-20 уже к 10-му дню терапии, а клинический эффект сохраняется и к 30-му дню наблюдения. Различий в эффективности между группами показано не было, кроме того, значимый положительный результат был показан в отношении группы пациентов с постковидной астенией (табл. 3).

Большинство пациентов 2-й группы с «синдромом дальнбойщика» (постковидной астенией) характеризовались значительным уменьшением выраженности (на 43%) астенических проявлений к 10-му дню терапии ($p < 0,001$), при этом эффект сохранялся и на 30-й день наблюдения ($p < 0,001$). Положительный опыт использования препарата Цитохром С у пациентов с постковидной астенией в нашей стране ранее был получен и другими исследователями: отмечались выраженный регресс астенической симптоматики, улучшение эмоционального фона, нормализация сна [20].

Одним из проявлений астенической триады является диссомния и, как следствие, избыточная дневная сонливость. В связи с этим в рамках наблюдательной программы производилась оценка в динамике по шкале Эпворта (табл. 4). До начала лечения у всех пациентов отмечалась выраженная чрезмерная дневная сонливость.

Во всех группах пациентов в рамках наблюдательной программы

на фоне терапии препаратом Цитохром С было отмечено значительное уменьшение выраженности чрезмерной дневной сонливости по шкале Эпворта уже к завершению курса введения препарата.

Динамика изменений по Шкале дневной сонливости Эпворта представлена на рис. 3.

В результате терапии к 30-му дню наблюдения удалось достичь значительного снижения выраженности дневной сонливости по шкале Эпворта (на 65%; $p < 0,001$).

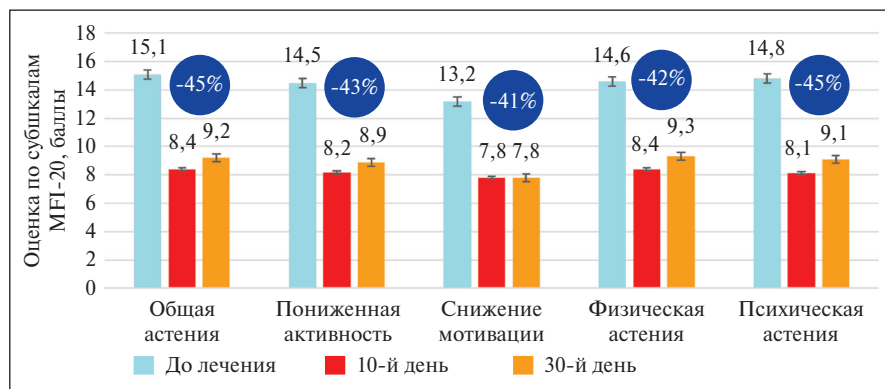


Рис. 2. Динамика выраженности проявлений астении по отдельным субшкалам MFI-20 через 10 дней и 1 мес от начала лечения

Fig. 2. Dynamics of the severity of asthenia manifestations according to the individual subscales of the MFI-20 scale after 10 days and 1 month after the start of treatment

Таблица 2. Оценка динамики астенических проявлений по шкале MFI-20 у пациентов разных групп на фоне терапии ($n=172$), $M \pm SD$

Table 2. Assessment of the dynamics of asthenic manifestations using the MFI-20 scale in patients of different groups during therapy ($n=172$), $M \pm SD$

Клинические группы	Визит 1	Визит 2	Визит 3	p	
				0–10-й день	0–30-й день
Все пациенты	72,2 \pm 12,7	41,1 \pm 12,3	44,3 \pm 10,0	<0,001	<0,001
Цереброгенная астения	70,9 \pm 12,7	40,1 \pm 10,9	46,1 \pm 7,3	<0,001	<0,001
Постковидная астения	74,1 \pm 12,6	42,1 \pm 13,0	42,7 \pm 13,2	<0,001	<0,001
Соматогенная астения	74,6 \pm 12,8	44,0 \pm 20,1	37,2 \pm 14,0	<0,001	<0,001

Таблица 3. Средний суммарный балл по шкале MFI-20 и ее субшкалам у пациентов с астенией после перенесенной ранее коронавирусной инфекции до начала терапии, на 10-й и 30-й день ($n=55$), $M \pm SD$

Table 3. Mean total score on the MFI-20 scale and its subscales in patients with asthenia after a previous coronavirus infection before the start of treatment, on the 10th and 30th day ($n=55$), $M \pm SD$

Период наблюдения	Общая астения	Пониженная активность	Снижение мотивации	Физическая астения	Психическая астения	Суммарный балл	Р
До начала терапии	15,6 \pm 2,9	14,7 \pm 2,7	13,3 \pm 3,1	15,1 \pm 2,9	15,4 \pm 2,8	74,1 \pm 12,6	
10-й день	8,5 \pm 3,3	8,3 \pm 2,9	7,7 \pm 2,4	8,9 \pm 3,3	8,7 \pm 2,7	42,1 \pm 13,0	<0,001
30-й день	8,9 \pm 2,7	8,5 \pm 2,9	7,2 \pm 2,6	8,9 \pm 2,6	9,2 \pm 3,3	42,7 \pm 13,2	<0,001*

Примечание. * — в сравнении с состоянием до начала терапии.

Таблица 4. Оценка динамики избыточной дневной сонливости по шкале Эпворта у пациентов разных групп на фоне терапии ($n=172$), $M \pm SD$

Table 4. Assessment of the dynamics of excessive daytime sleepiness using the Epworth scale in patients of different groups during therapy ($n=172$), $M \pm SD$

Клинические группы	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Р	
				0–10-й день	0–30-й день
Все пациенты	9,1 \pm 5,6	4,6 \pm 4,3	3,2 \pm 2,3	<0,001	<0,001
Церебροгенная астения	8,9 \pm 5,6	4,9 \pm 4,2	2,9 \pm 2,2	<0,001	<0,001
Постковидная астения	9,2 \pm 5,8	4,3 \pm 4,8	3,5 \pm 2,6	<0,01	<0,01
Соматогенная астения	10,3 \pm 4,4	4,3 \pm 3,5	5,0 \pm 1,4	<0,05	0,07

По шкале оценки усталости FAS до начала терапии регистрировалась чрезмерно высокая усталость у пациентов всех групп, вне зависимости от этиопатогенетического варианта астении (табл. 5).

Пациенты всех групп наблюдения на фоне проводимой терапии отмечали субъективное уменьшение выраженности усталости, что было подтверждено оценкой по шкале FAS на 10-й и 30-й день наблюдения. В большей степени это

наблюдалось у пациентов с хроническим цереброваскулярным заболеванием и пациентов с постковидной астенией. Стойкий эффект от проведенного лечения сохранился и через 1 мес (рис. 4).

Снижение балла по шкале оценки усталости в ходе настоящего исследования достигало 29% ($p<0,01$) и сохранялось спустя 20 дней после завершения лечения.

При оценке клинической динамики симптомов астении на 10-й день терапии в 51% наблюдений изменение состояния пациента характеризовалось как «значительное улучшение», 48% охарактеризовали его как «улучшение», и в 1% случаев динамики не

наблюдалось (рис. 5, а). Интересно, что на 30-й день наблюдения значительное улучшение наблюдали у 64% пациентов, в 33% случаев было отмечено улучшение, в то время как отсутствие динамики по мнению врача было отмечено у 4% пациентов (рис. 5, б).

По шкале оценки динамики состояния на 10-й день терапии у 60% пациентов эффективность терапии была охарактеризована как значительная, у 35% — как средняя, 4% — как слабая и в 1% случаев эффективность отсутствовала (рис. 6, а). К 30-му дню наблюдения у 53% завершивших участие в программе можно было оценить эффективность как значительную, у 40% — как среднюю, у 5% — как слабую и в 2% случаев — как отсутствующую (рис. 6, б).

В ходе программы также проводилась оценка удовлетворенности пациента проведенным лечением — субъективной эффективности завершенного курса терапии. Непосредственно после окончания курса терапии 57% пациентов отметили его значительную эффективность, 36% охарактеризовали ее как среднюю, 6% — как слабую и 1% пациентов отметили отсутствие эффекта. К 30-му дню наблюдения отмечалась сходная картина: 56% завершивших 10-дневный курс отметили его значительную эффективность, 33% — среднюю, 9% — слабую, а 2% заявили об отсутствии эффекта (рис. 7).

В процессе наблюдения за пациентами была отмечена хорошая переносимость препарата: лишь в трех случаях из 172 была зафиксирована аллергическая реакция на повторное введение препарата (развившаяся легкая крапивница на

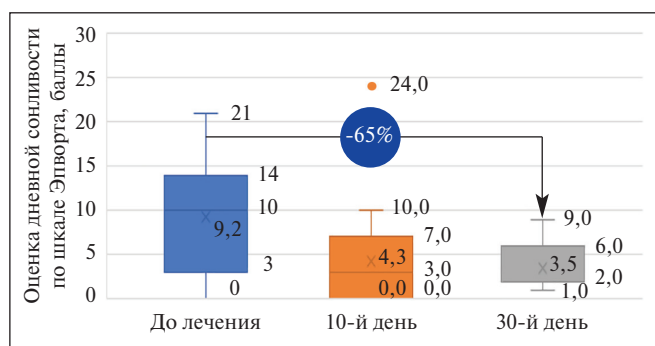


Рис. 3. Снижение выраженности избыточной дневной сонливости по шкале Эпворта у всех пациентов во время 1, 2, 3-го визитов

Fig. 3. Reduction in the severity of excessive daytime sleepiness according to the Epworth scale in all patients during visits 1, 2, 3

Таблица 5. Оценка динамики выраженности усталости по шкале FAS у пациентов разных групп на фоне терапии (n=172), M±SD

Table 5. Assessment of the dynamics of fatigue severity according to the FAS scale in patients of different groups during therapy (n=172), M±SD

Клинические группы	Визит 1	Визит 2	Визит 3	p	
				0–10-й день	0–30-й день
Все пациенты	33,7±5,5	22,7±4,5	23,8±5,0	<0,001	<0,001
Церебровая астенция	33,3±5,1	23,7±4,6	24,6±3,8	<0,001	<0,001
Постковидная астенция	35,1±5,9	21,2±3,8	23,6±6,8	<0,01	<0,01
Соматогенная астенция	31,5±5,7	21,1±3,5	18,8±3,9	<0,05	<0,05

2-й день введения). В остальном все участники наблюдательной программы отмечали хорошую переносимость препарата.

Обсуждение. На сегодняшний день очевидно, что астенический синдром — это гетерогенное состояние [21]. Многообразие причин его развития не позволяет говорить об унификации подходов к определению нозологической принадлежности астении как самостоятельного заболевания. Однако общность патогенеза, включающая митохондриальную дисфункцию, предопределяет возможность применения в качестве основного терапевтического направления антигипоксанта-энергетических корректоров, в том числе препарата Цитохром С [11–13]. Результаты настоящего исследования показали, что применение препарата Цитохром С в амбулаторной практике у пациентов с астеническим синдромом различного генеза в существенной степени уменьшает проявления астении: общей (на 45%), физической (на 42%), психической (на 45%) по субшкалам MFI-20. У пациентов, завершивших участие в программе, отмечено улучшение ночного сна и уменьшение дневной сонливости по шкале Эпворта на 65%, снижение выраженности усталости на 29%. Улучшение было стойким и сохранялось в том числе и к 30-му дню наблюдения — через 3 нед после завершения терапии.

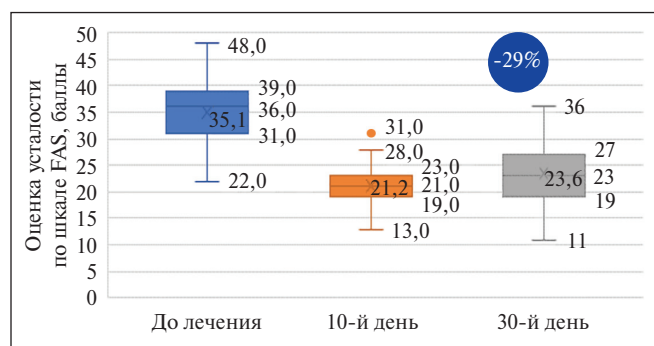


Рис. 4. Динамика уменьшения выраженности усталости по шкале FAS на 10-й и 30-й день наблюдения

Fig. 4. Dynamics of the reduction in the severity of fatigue on the FAS scale on the 10th and 30th day of observation

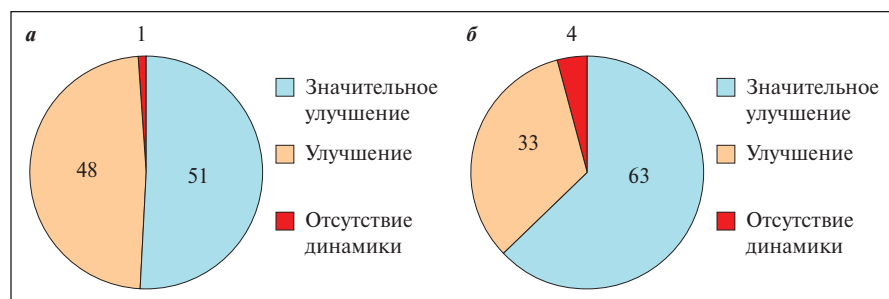


Рис. 5. Клиническая динамика симптомов астении на 10-й (а) и 30-й (б) день заболевания, %

Fig. 5. Clinical dynamics of asthenia symptoms on the 10th (a) and 30th (b) day of the disease, %

риальную дисфункцию, предопределяет возможность применения в качестве основного терапевтического направления антигипоксанта-энергетических корректоров, в том числе препарата Цитохром С [11–13]. Результаты настоящего исследования показали, что применение препарата Цитохром С в амбулаторной практике у пациентов с астеническим синдромом различного генеза в существенной степени уменьшает проявления астении: общей (на 45%), физической (на 42%), психической (на 45%) по субшкалам MFI-20. У пациентов, завершивших участие в программе, отмечено улучшение ночного сна и уменьшение дневной сонливости по шкале Эпворта

на 65%, снижение выраженности усталости на 29%. Улучшение было стойким и сохранялось в том числе и к 30-му дню наблюдения — через 3 нед после завершения терапии.

Отдельно проанализированы результаты терапии у пациентов с астенией после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Положительный опыт использования препарата Цитохром С у пациентов с постковидной астенией в нашей стране ранее был получен и другими исследователями: отмечались выраженный регресс астенической симптоматики, улучшение психоэмоционального фона, нормализация сна [20]. В исследовании ЦИТРИН отмечено уменьшение выраженности проявлений астении по шкале MFI-20 на 43% уже к 10-му дню терапии, при этом эффект сохранялся и на 30-й день наблюдения.

В группе пациентов с соматогенной астенией в большей степени яркий клинический эффект по шкале MFI-20 был получен у пациентов, страдавших хронической обструктивной болезнью легких (по субшкалам «Общая астения», «Физическая астения»), а также у курильщиков в сравнении с остальными пациентами как этой, так и других групп. Известно, что при курении скорость деградации и последующей утраты митохондрий выше в несколько раз, в особенности в мышечной ткани [22]. Вероятно, Цитохром С, обладая не только антиоксидантными свойствами, но и антигипоксантами активностью, наилучшим образом проявлял свои терапевтические свойства именно в условиях хронической гипоксии.

Положительное влияние препарата Цитохром С на коррекцию дневной сонливости в клинических исследованиях ранее не изучалось и было показано в настоящем исследовании. Отмечался существенный регресс выраженности дневной сонливости — на 65%. В целом, стойкий эффект в отношении диссомнических проявлений сохранился и к 30-му дню наблюдения во всех группах, за исключением пациентов с соматогенной астенией, вероятно, из-за наличия сопутствующей соматической патологии, вызывающей расстройства сна, однако непосред-

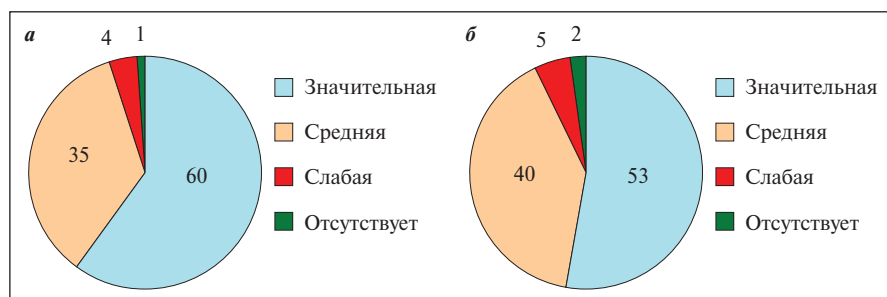


Рис. 6. Оценка эффективности терапии препаратом Цитохром С по шкале оценки динамики на 10-й (а) и 30-й (б) день терапии

Fig. 6. Evaluation of the efficacy of therapy with the drug Cytochrome C on the 10th (a) and 30th (b) day of therapy

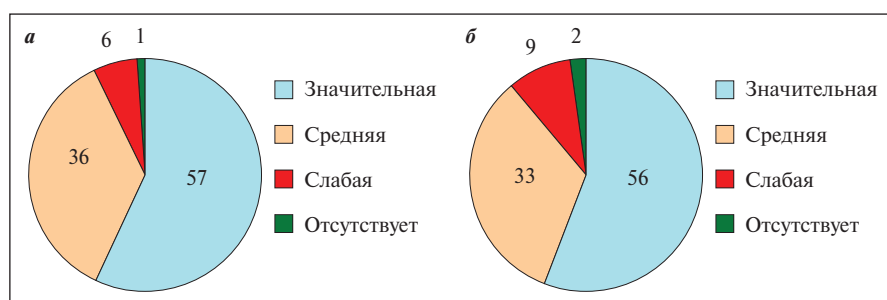


Рис. 7. Оценка эффективности проведенной терапии по мнению пациента после окончания терапии и на 30-й день наблюдения

Fig. 7. Evaluation of the efficacy of the therapy according to the patient after the end of therapy and on the 30th day of observation

ственные причины в рамках текущей программы не анализировались.

Представляет интерес сопоставление данных о субъективной эффективности по мнению пациента и врача. Нетрудно заметить, что в настоящем исследовании показатели, отражающие положительную динамику, были сопоставимы, что говорит не только о высокой эффективности, но и о приверженности терапии. В целом, значительное уменьшение симптомов астении отмечалось у 99% пациентов на 10-й день терапии и в 96% случаев на 30-й день наблюдения.

Закключение. Препарат Цитохром С показал высокую эффективность в терапии астении в амбулаторной практике в виде снижения всех ее проявлений, улучшения ночного сна и снижения дневной сонливости. В проведенном исследовании уже к 10-му дню терапии отмечались регресс большинства жалоб, нормализация сна, уменьшение усталости почти до нормальных значений. Препарат может быть рекомендован большинству пациентов с цереброгенной, соматогенной и смешанной астенией для применения в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Акарачкова ЕС. Хроническая усталость и подходы к ее лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(11-2):48-54. [Akarachkova ES. Chronic fatigue syndrome and an approach to its treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(11-2):48-54 (In Russ.).]
- Котова ОВ, Акарачкова ЕС. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача. *РМЖ*. 2016;(13):824-9. [Kotova OV, Akarachkova ES. Asthenic syndrome in the practice of a neurologist and family doctor. *RMJ*. 2016;(13):824-9 (In Russ.).]
- Vincent A, Brimmer DJ, Whipple MO, et al. Prevalence, incidence, and classification of chronic fatigue syndrome in Olmsted County, Minnesota, as estimated using the Rochester Epidemiology Project. *Mayo Clin Proc*. 2012 Dec;87(12):1145-52. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.08.015. Epub 2012 Nov 8.
- Bretherick AD, McGrath SJ, Devereux-Cooke A, et al. Typing myalgic encephalomyelitis by infection at onset: A DecodeME study [version 4; peer review: 2 approved]. *NIHR Open Res*. 2023;3:20.
- Чутко ЛС, Сурушкина СЮ. Астенические расстройства. История и современность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6):131-6. doi: 10.17116/jnevro2020120061131 [Chutko LS, Surushkina SYu. Asthenic disorders. History and modernity. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6):131-6. doi: 10.17116/jnevro2020120061131 (In Russ.).]
- Лобзин ВС. Систематика и дифференциация астенических состояний. *Журнал невропатологии и психиатрии*. 1989;(11):7-12. [Lobzin VS. Systematics and differentiation of asthenic conditions. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii*. 1989;(11):7-12 (In Russ.).]
- Gottschalk CG, Peterson D, Armstrong J, et al. Potential molecular mechanisms of chronic fatigue in long haul COVID and other viral diseases. *Infect Agent Cancer*. 2023 Feb 7;18(1):7. doi: 10.1186/s13027-023-00485-z. Erratum in: *Infect Agent Cancer*. 2023 Apr 24;18(1):23.
- O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022 Dec 1;55:101762. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101762. Erratum in: *EClinicalMedicine*. 2023 May;59:101959.
- Путилина МВ, Мутовина ЗЮ, Курушина ОВ и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):84-90. doi: 10.17116/jnevro202212201184 [Putilina MV, Mutovina ZYu, Kurushina OV, et al. Determination of the prevalence of postcovid syndrome and assessment of the effectiveness of the drug Cortexin in the treatment of neurological disorders in patients with postcovid syndrome. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program CORTEX. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):84-90. doi: 10.17116/jnevro202212201184 (In Russ.).]
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601-5. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z. Epub 2021 Mar 22.

11. Шукин ИА. Возможности коррекции церебральной ишемии с помощью ключевого метаболита дыхательной цепи митохондрий — цитохрома С. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(26):14-22. [Shchukin IA. Possibilities of correction of cerebral ischemia with the help of a key metabolite of the mitochondrial respiratory chain Cytochrome C. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(26):14-22. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-26-14-22 (In Russ.)].
12. Вашенко ВИ, Хансон КП, Шабанов ПД. Цитохром С как лекарственное средство: прошлое, настоящее и будущее. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2005;4(1):27-37. [Vashchenko VI, Hanson KP, Shabanov PD. Cytochrome C as a medicine: past, present and future. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2005;4(1):27-37 (In Russ.)].
13. Зинченко ВА. Терапия гипоксических нарушений при расстройствах мозгового кровообращения и применение цитохрома С в их коррекции. В кн.: Цитохром С и его клиническое применение. Ленинград: ЛНИИГиПК; 1990. [Zinchenko VA. Therapy of hypoxic disorders in cerebrovascular disorders. and the use of cytochrome C in their correction. In: *Tsitokhrom S i yego klinicheskoye primeneniye* [Cytochrome C and its clinical application]. Leningrad: LNIIGiPK; 1990 (In Russ.)].
14. Ивкин ДЮ, Оковитый СВ. Цитохром С как средство комплексной патогенетической терапии различных заболеваний. *Современная медицина*. 2017;4(8):81-4. [Ivkin DYU, Okovityy SV. Cytochrome C as a means of complex pathogenetic therapy of various diseases. *Sovremennaya meditsina*. 2017;4(8):81-4 (In Russ.)].
15. Юлдашев КЮ, Самандаров МЯ, Велизаде ЭМ. Влияние цитохрома с на показатели Центральной гемодинамики при остром инфаркте миокарда. *Поликлиника*. 2010;(2):57-8. [Yuldashev KY, Samandarov MY, Velizade EM. The influence of cytochrome c on central hemodynamic parameters in acute myocardial infarction. *Poliklinika*. 2010;(2):57-8 (In Russ.)].
16. Яковлев ГМ, Ардашев ВН. Применение препарата цитохрома С для превентивной терапии осложнений острого инфаркта миокарда. В сб.: Цитохром С и его клиническое применение: Сб. научных трудов. Ленинград; 1990. С. 37. [Yakovlev GM, Ardashev VN. The use of the drug cytochrome C for the preventive treatment of complications of acute myocardial infarction. In: *Tsitokhrom S i yego klinicheskoye primeneniye: Sb. nauchnykh trudov* [Cytochrome C and its clinical application: Collection of scientific works]. Leningrad; 1990. P. 37 (In Russ.)].
17. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995 Apr;39(3):315-25. doi: 10.1016/0022-3999(94)00125-0
18. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540
19. Michielsen HJ, De Vries J, Van Heck GL. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale. *J Psychosom Res*. 2003 Apr;54(4):345-52. doi: 10.1016/s0022-3999(02)00392-6
20. Путилина МВ. Опыт применения препарата Цитохром С у пациента с постковидной астенией. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(23):28-32. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-23-28-32 [Putilina MV. Experience of using the drug Cytochrome C in a patient with post-COVID asthenia. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(23):28-33. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-23-28-32 (In Russ.)].
21. Емелин АЮ, Лобзин ВЮ. Возможности комбинированного применения пептидов в терапии постинсультной астении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(5):117-24. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-117-124 [Emelin AYU, Lobzin VYu. Possibilities of combined use of peptides in the treatment of post-stroke asthenia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(5):117-24. doi: 10.14412/2074-2711-2023-5-117-124 (In Russ.)].
22. Kaisari S, Rom O, Aizenbud D, Reznick AZ. Involvement of NF- κ B and muscle specific E3 ubiquitin ligase MuRF1 in cigarette smoke-induced catabolism in C2 myotubes. *Adv Exp Med Biol*. 2013;788:7-17. doi: 10.1007/978-94-007-6627-3_2

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.11.2023/25.01.2024/26.01.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Самсон-Мед». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Samson-Med. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Лобзин В.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-3109-8795>

Емелин А.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5801-1480>

Колмакова К.А. <https://orcid.org/0000-0001-8657-1901>