

Journal of Cardiovascular Pharmacology

Применение Нафтидрофурила при синдроме перемежающейся хромоты: ретроспективный анализ*

P. Leheret P, S. Comte, S. Gamand S, T.M. Brown

Отделение информатики и статистики, факультет Университета г. Монс, Бельгия.

Резюме: Ретроспективный анализ был выполнен с учетом всех 5 опубликованных клинических испытаний, во время которых пациенты получали нафтидрофурил в дозировке 600 мг ежедневно. Два исследования проводились во Франции, два — в Германии и одно — в Великобритании. Источником данных для анализа, включающих в себя факторы риска, дистанции безболевого ходьбы, серьезные сердечно-сосудистые события, возникавшие во время исследования, послужила документация исследования пациентов. В исследовании участвовали 888 пациентов, из них 447 пациентов получали нафтидрофурил, а остальные 441 — плацебо. Хотя в исследованиях были выявлены существенные различия по некоторым показателям, распределение между группами лечения было сопоставимым, что оправдывало проведение анализа объединенной выборки. Статистический анализ всех рандомизированных пациентов, основанный на результате лечения (успешном либо нет), свидетельствовал в пользу проведения активного лечения ($p=0,003$). О том же говорил анализ изменения дистанции безболевого ходьбы ($p<0,002$). Факторы риска не ока-

зывали значительного влияния на дистанцию безболевого ходьбы. Дальнейший анализ указывал на значительное сокращение случаев серьезных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов, принимавших нафтидрофурил, по сравнению с группой плацебо ($p=0,029$). Поскольку частота возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий была ниже в группе пациентов, показавших лучшие результаты в увеличении дистанции безболевого ходьбы, и поскольку хирургические вмешательства были среди наиболее часто фиксируемых серьезных событий, возможно, что лечение нафтидрофурилом способно привести к уменьшению случаев хирургического вмешательства либо к отсрочке в проведении операций. Подобные результаты могут оказать влияние на ресурсы здравоохранения.

Ключевые слова: Нафтидрофурил — периферическая артериальная болезнь — перемежающаяся хромота — ретроспективный анализ — статистический анализ рандомизированных пациентов — серьезные события.

Нафтидрофурил лицензирован для лечения окклюзионной болезни периферических артерий (ОБПА) во Франции и Германии с 1968 года, а в Великобритании — с 1972 года. Рекомендуемая дозировка препарата — 600 мг в день. Наиболее часто встречающийся симптом ОБПА — перемежающаяся хромота, которая характеризуется болью, судорогами или сильной усталостью. Эти симптомы затрагивают одну или обе нижние конечности и возникают при ходьбе, вынуждая пациента остановиться или замедлить шаг. Симптомы никогда не возникают в состоянии покоя и исчезают, когда пациент останавливается. Основным методом оценки состояния пациента является прохождение им стандартного теста, обычно выполняемого на тренажере «беговая дорожка» с заданной скоростью и наклоном. Обычно за основу берутся два показателя: дистанция безболевого ходьбы (ДБХ), т.е. дистанция, которую пациент преодолевает до появления первого приступа боли, а также максимальная дистанция ходьбы (МДХ), т.е. расстояние, которое пациент может пройти до того момента, когда боль вынуждает его остановиться. ДБХ обычно считается наиболее объективным показателем, поскольку этот параметр в наименьшей степени подвержен сознательному желанию пациента добиться «лучшего результата» либо наоборот. Этот показатель также в меньшей степени подвержен влиянию других заболеваний, которые могут снизить способность пациента пройти тест на тренажере. Подобный метод оценки в настоящее время рекомендуется Руковод-

ством Европейского Сообщества для «Клинических испытаний препаратов, предназначенных для лечения хронических болезней периферических артерий» (1).

Хотя перемежающаяся хромота считается относительно неопасным состоянием, она является проявлением общего атеросклеротического процесса и связана с увеличением количества сердечно-сосудистых заболеваний и случаев смертельного исхода по их причине. Чтобы определить, могут ли быть результаты тестов на тренажере «предикторами» серьезных сердечно-сосудистых событий, и может ли лечение нафтидрофурилом повлиять на возникновение таких событий, мы провели ретроспективный анализ на основании результатов пяти исследований.

Эти исследования были опубликованы в 1984 — 1994 гг. и было установлено, что при лечении нафтидрофурилом у пациентов с перемежающейся хромотой наблюдается увеличение дистанций безболевого ходьбы на тренажерах (2-6).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для анализа использовали результаты пяти исследований: два были проведены во Франции (F1 и F2) (2,3), два в Германии (D1 и D2) (4,5) и одно в Великобритании (GB) (6). Все исследования были двойными слепыми плацебо-контролируемыми рандомизированными исследованиями на параллельных группах.

**Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis.*

В двух немецких исследованиях период лечения составлял 3 месяца; в других исследованиях — 6 месяцев. Для всех пациентов, участвовавших в этих исследованиях, были разработаны новые индивидуальные регистрационные карты (ИРК) на основании оригинальных файлов пациентов. В эти новые ИРК были включены демографические данные пациентов, в том числе пол, возраст, масса тела, рост и продолжительность болезни. Кроме того, регистрировали наличие таких факторов риска как курение, ожирение, гипертония, стенокардия, диабет и гиперлипидемия. Также определяли ДБХ пациента, максимальную дистанцию ходьбы, систолическое давление в области голеностопного сустава и давление в плечевой артерии, соотношение между этими двумя измерениями, а также соотношение результатов измерений давления в области голеностопного сустава/руки, проведенных во время рандомизации и во время последнего визита.

Любые серьезные события, возникавшие во время исследования, регистрировались. Их классифицировали как местные проявления ухудшения состояния, в том числе наличие боли в покое, появление трофических язв или гангрены; или как сердечно-сосудистые клинические состояния, например, фатальный и не фатальный инфаркт миокарда, впервые диагностированная стенокардия, инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения или внезапная смерть, или как хирургические вмешательства, независимо от того, проводились они во время исследования или сразу после завершения курса лечения. Если лечение по каким-либо причинам было приостановлено, это также указывали.

Все эти данные регистрировали слепым методом; лица, заполнявшие карты, не знали, получал пациент активное лечение или плацебо.

Компьютерная обработка данных и статистический анализ проводили с помощью статистического программного обеспечения SPSS-X (версия 3.1) в операционной системе VAX-VMS в университете Монс, Бельгия. Общую эффективность нафтидрофурила оценивали с помощью критерия Мантеля-Гензеля (7), учитывая неоднородность исследований. Линейно-логарифмическую иерархическую модель (8) использовали для сравнения подгрупп лечения в исследовании с учетом факторов риска, а анализ логистической ре-

грессии (9) использовали для оценки роли прогностических факторов в возникновении серьезных событий. И наконец, взаимосвязь дистанций ходьбы и клинических результатов изучали с помощью общего неортогонального дисперсионного анализа по методу наименьших квадратов (ANOVA) (10) посредством представления исследования в качестве группировочного фактора (блок-фактора).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего анализировали данные по 888 пациентам, из них 447 пациентов получали активный препарат и 441 пациент — плацебо. Данные по пяти исследованиям представлены в таблице 1. В некоторых исследованиях общее количество пациентов превышает количество пациентов, указанное в опубликованных материалах по исследованиям. Это различие объясняется тем, что данный ретроспективный анализ проводился с учетом пациентов, включенных в исследование и начавших проходить лечение (то есть рандомизированных), в то время как анализ «процесса лечения» включал только тех пациентов, которые соблюдали требования протокола.

ТАБЛИЦА 1. Распределение пациентов по группам лечения и исследованиям

	Активное лечение	Плацебо	Всего
F1	81	65	146
F2	93	89	182
D1	74	68	142
D2	111	124	235
GB	88	95	183
Всего	447	441	888

F — Франция; D — Германия; GB — Великобритания.

Демографические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 2. Совершенно очевидно, что разные исследования отличаются, и значительные различия касаются возраста, пола, распределения, массы тела и продолжительности заболевания. Поэтому средний возраст в исследованиях был в диапазоне от 57 лет в D1 до 63 лет в Великобритании, и доля женщин в этих двух исследованиях составляла 6 % и 25 % соответственно. Средняя масса тела пациен-

ТАБЛИЦА 2. Демографические данные пациентов

	Соотношение полов (% женщин)	Возраст (лет)		Масса тела (кг)		Рост (см)		Продолжительность болезни (лет)	
		среднее значение ± станд. отклонение	станд. отклонение	среднее значение ± станд. отклонение	станд. отклонение				
F1	13,01	59,29	8,57	69,35	9,51	168,27	8,96	9,85	4,09
F2	8,24	60,89	8,43	69,54	9,28	170,71	6,51	7,19	4,34
D1	6,38	57,05	8,46	75,92	9,79	171,88	6,82	2,25	2,42
D2	17,87	61,59	8,87	73,85	11,48	169,75	7,44	2,27	2,67
GB	25,27	63,00	8,95	70,12	10,47	168,58	9,04	3,34	3,08
Всего	14,79	60,63	8,88	71,90	10,58	169,94	7,86	4,76	4,47

F — Франция; D — Германия; GB — Великобритания.

ТАБЛИЦА 3. Распространенность факторов риска (%)

	Курение	Ожирение	Гипертония	Стенокардия	Диабет	Гиперлипидемия
F1	58,22	16,43	31,94	16,31	15,11	32,37
F2	54,40	13,64	26,55	11,73	17,51	35,63
D1	61,27	24,65	37,59	7,14	15,49	42,%
D2	—	34,47	30,15	10,05	11,21	43,35
GB	55,25	22,65	32,42	17,03	8,79	—
Всего	56,99	23,34	31,44	12,46	13,30	39,17

F — Франция; D — Германия; GB — Великобритания

тов в двух немецких исследованиях была больше, чем средняя масса тела пациентов в других исследованиях, и средняя продолжительность заболевания была значительно больше в двух французских исследованиях, чем в немецких или британских.

Информация о наличии факторов риска представлена в таблице 3. Имелись различия в данных каждого исследования, так, например, о курении не сообщалось в исследовании D2, а наличие гиперлипидемии не указывали в исследовании GB. Определенные различия в исследованиях были очевидны, например, значительно больше пациентов с ожирением было выявлено в британских и немецких исследованиях по сравнению с французскими, меньшее количество пациентов со стенокардией отмечалось в немецких исследованиях, и меньше всего пациентов с диабетом было установлено в британском исследовании.

Информация о результатах тестов пациентов на тренажере, данные по давлению в области голеностопного сустава и соотношению показателей давления голеностопный сустав/рука представлены в таблице 4. Максимальную дистанцию ходьбы (МДХ) не определяли в F1. Можно видеть, что в исследованиях имелись заметные различия, касающиеся дистанций ходьбы — ДБХ от 60 м в GB до 223 м в F1 и максимальная дистанция ходьбы от 111 м в GB до 277 м в F2. Такие различия были в большей степени статистически значимыми. Хотя имелись также различия по показателям давления в области голеностопного сустава и по соотношению давлений, не было прямой зависимости между этими показателями и дистанциями ходьбы на тренажере. Так, например, самое низкое давление в области голеностопных суста-

вов и соотношение давлений голеностопный сустав/рука отмечались в двух немецких исследованиях, в то время как в британских исследованиях были зарегистрированы самые высокие показатели.

Несмотря на различия в данных исследованиях, в отношении всех параметров, представленных в таблицах 2-4, распределение между группами активного лечения и плацебо было сопоставимым (линейная зависимость лечения и эффекта лечения пациентов в исследовании нафтидрофурила). Вследствие такой однородности проводимого лечения в исследованиях анализ лечения и эффективности с использованием всей объединенной выборки был признан действительным.

Влияние лечения нафтидрофурилом на дистанцию безболевого ходьбы оценивали тремя способами. Во-первых, результаты рассматривали с учетом принципа анализа в зависимости от назначенного лечения, лечение признавали успешным, если пациенты прошли полный курс лечения, с ними не был потерян контакт для последующего наблюдения, и дистанция безболевого ходьбы увеличивалась более чем на 50 %. Другие результаты с точки зрения терапевтической эффективности рассматривались как неудачные. На основании такого подхода лечение нафтидрофурилом 174 субъектов из 447 или 39 % от всех пациентов было признано эффективным в сравнении с 129/441 или 29 % пациентов, получавших плацебо (2, $p=0,003$). Критерий Мантеля-Гензеля с учетом группировочного эффекта исследования подтвердил эту достоверную разницу ($p=0,008$).

С помощью второго метода анализа исследовали изменения дистанции ходьбы, учитывали начальные и

ТАБЛИЦА 4. Дистанции ходьбы на тренажере и давление в области голеностопного сустава

	ДБХ (м)		МДХ (м)		Давление в обл. голен. сустава		Соотношение давления	
	среднее ± станд. откл.		среднее ± станд. откл.		среднее ± станд. откл.		голен. сустав/рука	среднее ± станд. откл.
F1	222,77	67,33	-		103,07	25,49	0,70	0,15
F2	194,90	71,58	277,22	114,55	97,61	26,77	0,67	0,20
D1	136,70	49,44	215,46	108,60	96,94	21,56	0,64	0,15
D2	124,05	82,09	221,97	171,75	88,37	16,34	0,59	0,11
GB	60,31	37,16	110,34	64,13	110,95	27,60	0,70	0,16
Всего	143,70	85,79	206,35	139,27	98,39	24,62	0,65	0,16

ДБХ — дистанция безболевого ходьбы; МДХ — максимальная дистанция ходьбы; F — Франция; D — Германия; GB — Великобритания

ТАБЛИЦА 5. Изменение дистанции ходьбы (начальные и итоговые измерения)

	Активное лечение		Плацебо		Всего	
	среднее ± станд. откл.	среднее ± станд. откл.	среднее ± станд. откл.	среднее ± станд. откл.	среднее ± станд. откл.	среднее ± станд. откл.
F1	148,57	192,46	114,03	183,43	132,69	188,47
F2	114,00	128,76	78,08	143,70	96,59	136,97
D1	79,80	142,32	45,50	65,99	63,42	113,43
D2	75,57	113,20	73,64	142,11	74,55	128,96
GB	40,74	135,34	34,12	135,43	37,32	135,05
Всего	89,64	146,04	67,42	141,29	78,58	144,04

F — Франция; D — Германия; GB — Великобритания.

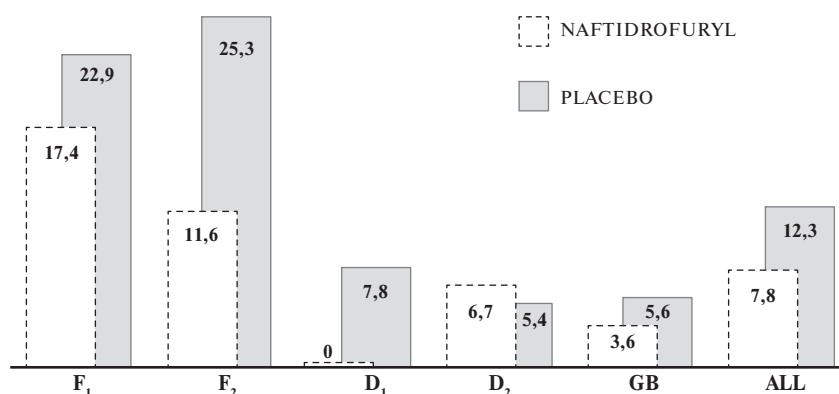
итоговые измерения независимо от того, когда были получены данные — в конце полного курса лечения или во время последнего визита до окончания лечения. Всего 834 пациента с итоговыми измерениями учитывались для анализа, 419 субъектов получали активное лечение и 415 субъектов — плацебо. Изменение ДБХ (начальные и итоговые измерения) показано в таблице 5. Можно видеть, что между исследованиями имеются значительные различия. Есть также доказательства наличия пропорциональной зависимости между средними значениями и их стандартными отклонениями; и чтобы соответствовать требованиям модели ANOVA, было проведено логарифмическое преобразование. Двухфакторный дисперсионный анализ показал высоко значимый эффект лечения ($p < 0,002$), значимый группировочный эффект исследования ($p < 0,05$), но не значимую взаимосвязь между эффектом лечения и исследованием. С помощью ковариационного анализа не удалось доказать значительное влияние различных факторов риска, рассматриваемых в этом исследовании, на логарифмически преобразованные данные по изменениям дистанций безболевого ходьбы.

С помощью третьего метода анализа изучали влияние лечения на возникновение серьезных событий, связанных с сердечно-сосудистой системой. Из 888 пациентов, включенных в эти пять исследований, у 83 пациентов наблюдалось по крайней мере одно серьезное событие во время периода лечения: два пациента умерли, один от инфаркта миокарда, а второй по неуказанной причине; у 20 пациентов отмечалось ухудшение периферического кровообращения; у 14 пациентов наблюдалось серьезное сердечно-сосудистое событие; 60 пациентам проводили процедуры на сосудах, у 12 из них регистрировали ухудшение периферического кровообращения. Одного пациента исключили из анализа,

так как решение об операции было принято в первый день исследования. Мы также исключили из анализа пациентов, в отношении которых не сообщалось о серьезных событиях, но заключение по ним нельзя было сделать, так как они были досрочно исключены из исследования вследствие интеркуррентных заболеваний ($n=4$), по причине отказа продолжать участие в исследовании ($n=6$), не приверженности лечению ($n=1$), неправильно поставленного диагноза ($n=1$), а также пациенты с другими нежелательными реакциями ($n=12$) или те, кто был потерян для последующего наблюдения ($n=46$). Из этих исключенных пациентов (71 человек) 35 пациентов были в группе плацебо и 36 в группе лечения нафтидрофурилом. Из оставшихся 817 пациентов 50 пациентов (12,32 %) из группы плацебо и 32 пациента (7,79 %) из группы лечения нафтидрофурилом имели серьезные сердечно-сосудистые события. Это различие статистически достоверно (χ^2 , $p=0,029$). Критерий Мантеля-Гензеля, учитывающий группировочный эффект исследования, подтвердил этот эффект лечения ($p < 0,001$) (Рис. 1).

Чтобы исключить наблюдаемый эффект лечения, мы провели логистический регрессивный анализ только для группы плацебо, чтобы определить, оказывали ли влияние какие-либо зарегистрированные во время исследования временные параметры на результат, полученный при использовании этого индекса ухудшения. Для этого экспериментального анализа был выбран поэтапный метод. Было установлено, что страна, в которой проводились исследования, является самым важным предиктором результата лечения. Больше пациентов французских центров, чем немецких, и больше пациентов немецких центров, чем британских имели серьезные события. Решение о проведении операции было наиболее часто встречающимся в данном анализе клиническим событием. Другим показателем, в зна-

РИС. 1. Частота возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий (%), таких как смерть, локальные ухудшения (боль в состоянии покоя, трофические язвы, гангренозные язвы или другие нарушения периферического кровообращения), инфаркт миокарда, инсульт, сосудистые процедуры во время исследования или после него в двух французских исследованиях (F1, F2), двух немецких исследованиях (D1, D2), в британском исследовании (GB), и в этих пяти исследованиях (критерий Мантеля-Гензеля, $p < 0,001$).



чительной степени предсказывающим результат, было изменение дистанции безболевого ходьбы. Независимо от страны меньше всего серьезных событий (в особенности хирургических вмешательств) имели пациенты, у которых наблюдалось наибольшее увеличение безболевых дистанций.

КОММЕНТАРИЙ

При проведении ретроспективного анализа неизбежны недостатки. Исследования, включенные в этот анализ, проводились в течение 7 лет — с 1984 по 1991 гг, в течение этого периода стандарты клинических исследований, разумеется, изменились. Имелись также различия, касающиеся протоколов исследования, а именно таких факторов, как продолжительность лечения и фактическая информация по каждому пациенту. Более того, оригинальные протоколы не предусматривали включение подробной информации о серьезных событиях во время проведения исследования и, вероятно, имел место недостаточный учет всех серьезных событий, распределяемых в произвольном порядке по двум группам лечения. Однако следует отметить, что метод получения такой информации на основании опыта не позволял сомневаться в ее объективности.

Другим основанием для замечаний в отношении анализа было то, что имелись существенные различия между популяциями пациентов, включенных в разные исследования. Вероятно, британские пациенты имели более тяжелые формы заболевания, поскольку у них определяли значительно меньшие дистанции безболевого ходьбы, чем у пациентов французских и немецких центров, они были старше по возрасту, и у них чаще имела место стенокардия. Среди немецких пациентов, с другой стороны, чаще встречалось ожирение, чем у британских или французских пациентов, а диабет чаще всего отмечался у пациентов французских центров. Разумеется, эти различия в исследованиях привели к увеличению числа случайных вариаций результатов и осложнили демонстрацию действия препарата. Однако все проведенные анализы показали, что при проведении всех исследований отсутствовали различия в распределении этих параметров по группам лечения, а также было видно, что имевшиеся индивидуальные факторы риска не влияли в значительной степени на результат лечения пациента во время проведения исследований (3-6 месяцев). Это касалось изменений дистанций ходьбы и частоты возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий. Единственным фактором, который всегда и в значительной степени влиял на различные итоговые измерения и показатели, было лечение нафтидрофурилом. Имелись основания говорить о влиянии исследования или, скорее, страны на частоту возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий, но это относилось, главным образом, к решениям о проведении хирургических вмешательств. Вероятно, в трех странах применялись различные методы лечения, что могло явиться причиной этих различий.

Хотя не было доказательств тому, что одно измерение безболевого дистанции, проведенное во время включения пациента в исследование, имеет прогностическую ценность для предопределения исхода лечения, име-

лись доказательства, что изменение ДБХ имело отношение к возникновению серьезных сердечно-сосудистых событий, и одним из таких наиболее часто встречающихся событий было хирургическое вмешательство. Так пациенты, у которых отмечались наибольшие изменения ДБХ при сравнении первого и итогового измерения в меньшей степени были подвержены хирургическим процедурам.

Весьма вероятно, то, что те пациенты, у которых наблюдалось ухудшение симптомов, или состояние не улучшалось, переносили хирургические вмешательства. Тот факт, что лечение нафтидрофурилом способствует увеличению дистанций ходьбы пациентов, позволяет предположить, что такое лечение может привести к уменьшению случаев хирургического вмешательства или, по крайней мере, к отсрочке в проведении операций. Такой результат, очевидно, окажет влияние на ресурсы здравоохранения, и потребует подтверждения путем проведения перспективного сравнительного исследования эффективности и затрат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный ретроспективный анализ пяти исследований с разным дизайном и разными популяциями подтвердил эффективность нафтидрофурила — наблюдалось увеличение дистанций ходьбы на тренажере у пациентов с перемежающейся хромотой. Он также впервые показал, что применение нафтидрофурила может значительно снизить количество серьезных сердечно-сосудистых событий и, в частности, хирургических вмешательств. Такие результаты могут оказать большое влияние на ресурсы здравоохранения.

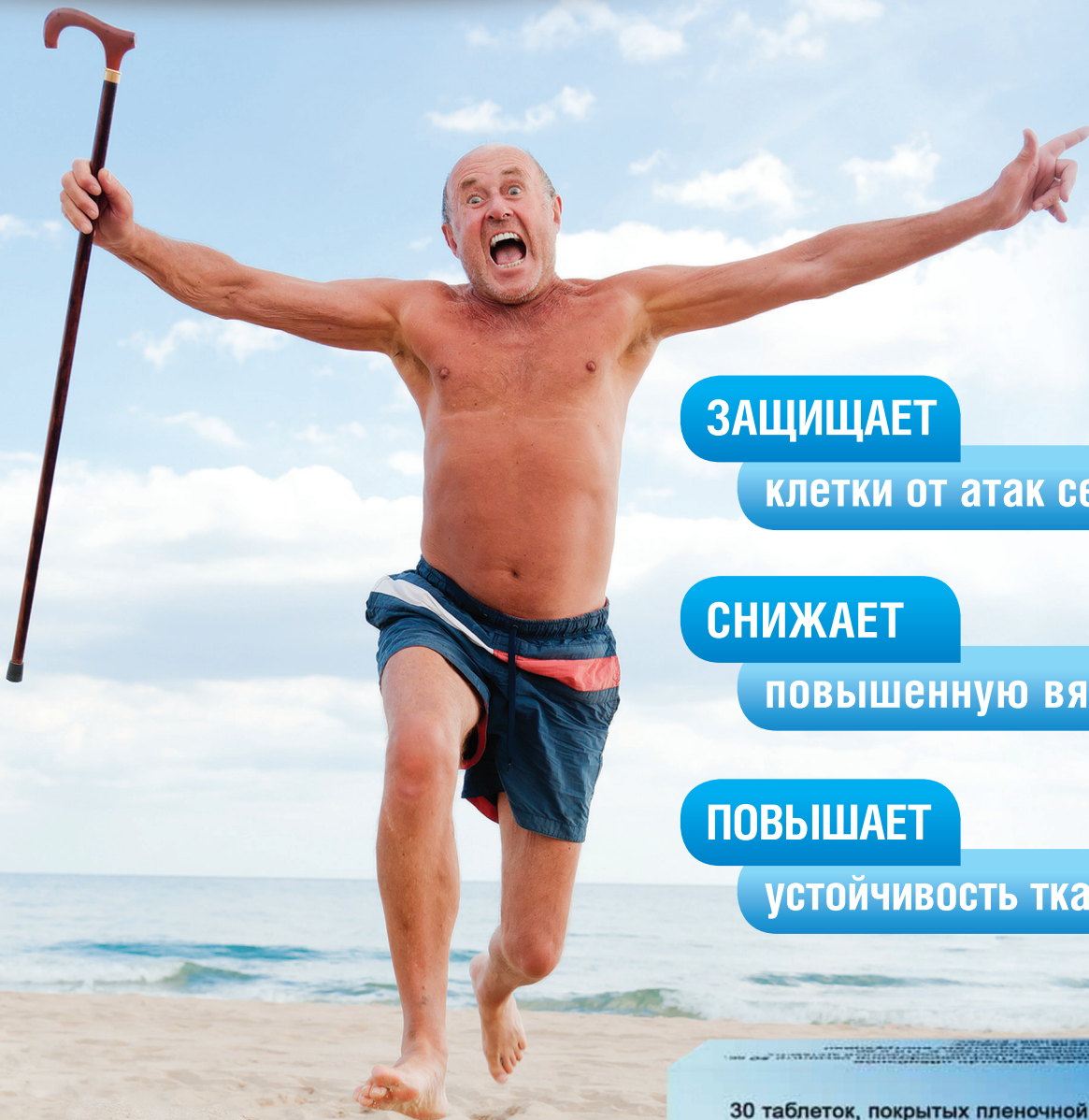
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Clinical investigation of drugs for the treatment of chronic peripheral arterial disease. Rules Governing Med Prod Eur Commun 1989;111:173-4.*
2. *Adhoute G, Bacoun F, Barral M. et al. Naftidrofuryl in chronic arterial disease. Results of six month controlled multicentre study using naftidrofuryl tablets 200 mg Angiology 1986;37:160-7.*
3. *Adhoute G, Andrcassian B, Boccalon H. et al. Treatment of stage H chronic arterial disease of the lower limbs with the serotonergic antagonist naftidrofuryl. results after 6 months of a controlled multicentre study. J Cardiovasc Pharmacol 1990;16(suppl 3):S75-80.*
4. *Triibcstein G, Bohme H, Heidrich H. et al. Naftidrofuryl bei arterieller Verschlusskrankheit. Disch Med Wochenschr 1984;109:745-50.*
5. *Kriessmann A, Neiss A. Klinischer Wirksamkeitsnachweis von Naftidrofuryl bei Claudicatio intermittens. Vasa 1988; 17 (suppl 24): 27-32.*
6. *Moody AP, Al-Khaffaf HS, Lehert P, Harris PL, Charles-worth I). An evaluation of patients with severe intermittent claudication and the effect of treatment with naftidrofuryl. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 23 (suppl 3):S44-7 (this issue).*
7. *Mantel N. Chi-square tests with one degree of freedom: F.x-tension of the Mantel-Haenszel procedure. J Am Stat Assoc 1963;58:690-700.*
8. *Haberman SJ. Analysis of qualitative data, vol 2. New York: Academic Press. 1979.*
9. *Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: Wiley and Sons. 1989.*
10. *Winer BJ. Statistical principles in experimental design. 2nd ed. New York: McGraw-Hill. 1971.*

ДУЗОФАРМ

Нафтидрофурил

Улучшает периферическое и мозговое кровообращение



ЗАЩИЩАЕТ

клетки от атак серотонина

СНИЖАЕТ

повышенную вязкость крови

ПОВЫШАЕТ

устойчивость тканей к гипоксии

30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

**50 мг
Дузофарм®**

Нафтидрофурил



Excellence is in idea

115093, Москва, ул. Павловская, д. 6, 2 этаж
тел.: +7 (495) 980 95 15
e-mail: info@eskopharma.ru

