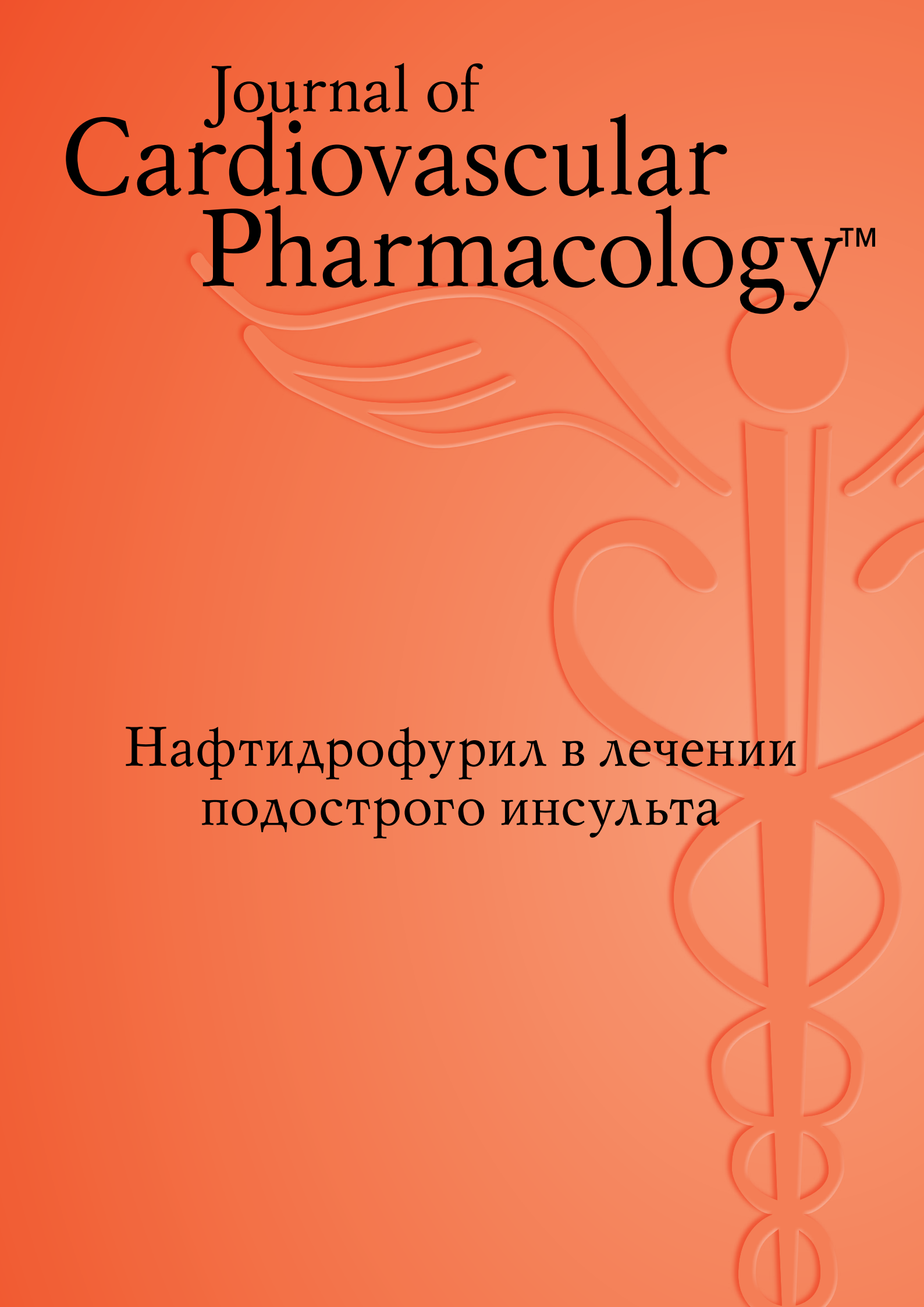


Journal of
Cardiovascular
Pharmacology™



Нафтидрофурил в лечении
подострого инсульта

Нафтидрофурил в лечении подострого инсульта

Andre Capon, *Philippe Lehert, and †Luc Opsomer

*Отделение неврологической реабилитации, университет Брюсселя;
Католический университет Монса; † Медицинский отдел, Lipha S.A., Брюссель, Бельгия

Резюме: В рамках плацебо-контролируемого двойного слепого исследования 82 пациента в подострой стадии инвалидизирующего инсульта были обследованы с целью анализа влияния 600 мг нафтидрофурила в сравнении с плацебо на клиническое восстановление. Сорок два пациента получали исследуемый препарат, 40 пациентов получали плацебо; в обоих случаях лечение продолжалось в течение 60 дней. Все пациенты ежедневно получали 100 мг аспирина и 300 мг дипиридамола и проходили одинаковую программу реабилитации. В начале и в конце исследования у пациентов оценка двигательных функций верхних и нижних конечностей, способности передвигаться и выполнять повседневные виды деятельности, понимания речи и речевой активности и интеллектуального улучшения проводилась с использованием линейных количественных шкал. В группе, получавшей активный

препарат, в сравнении с группой плацебо отмечалась в целом более выраженная тенденция к улучшению, достигшая статистически значимого уровня по показателям ходьбы и повседневной активности. На общие показатели улучшения неблагоприятно влиял пожилой возраст, однако эта характеристика не помешала достижению статистически значимого эффекта лечения в отношении ходьбы и повседневной активности. Восстановление при правостороннем поражении было более эффективным, чем при левостороннем. Возможно, это обусловлено корригирующим влиянием нафтидрофурила на одностороннее пространственное игнорирование.

Ключевые термины: подострый инсульт – реабилитация – лечение нафтидрофурилом.

Инсульт часто приводит к развитию тяжелой инвалидности, которая может приобретать постоянный характер. Этиология нарушений мозгового кровообращения различна, поэтому различается и течение нарушений трудоспособности у пациентов. Своевременное лечение, в частности, лечебная физкультура и другие формы реабилитации, являются общепризнанным и наиболее значимым средством снижения вероятности инвалидизации и возвращения пациентов к «нормальной» жизни. Естественная вариабельность нарушений трудоспособности после инсульта требует разработки, основанных на математических расчетах методов для измерения инвалидности, которые бы объединяли максимальную объективность и воспроизводимость с максимальной простотой в использовании лечащим врачом или специалистом по ЛФК и исследователем. Препарат, который оказывал бы положительное влияние на результаты терапии на раннем этапе, мог бы служить важным фактором, способствующим реабилитации пациентов с инсультом.

Нафтидрофурил, антагонист серотониновых рецепторов 5-НТ₂, препятствует агрегации тромбоцитов и усиливает метаболизм в поврежденной ткани головного мозга *in vitro*, в исследованиях на животных и у человека (1-4). Эти фармакологические характеристики послужили основой для начала клинического исследования эффективности препарата у пациентов, страдающих от последствий инсульта. В нескольких плацебо-контролируемых, двойных слепых клинических исследованиях высказывалось более или менее уверенное предположение об эффективности нафтидрофурила в качестве вспомогательного препарата для лечения пациентов с инсультом (5-7). Благодаря влиянию на агрегацию тромбоцитов, аспирин играет несомненную роль при вторичной профилактике у пациентов, перенесших ишемический инсульт; аспирин применяется отдельно (8) или в комбинации с дипиридамолом (9).

Вариабельность степени выраженности постинсультной утраты трудоспособности и течения этого периода у отдельных пациентов, а также методологические трудности изучения эффективности лекарственных препаратов с использованием показателей нетрудоспособности, которые могут различаться в разных исследовательских центрах, требуют проведения многочисленных клинических исследований, которые позволят прийти к окончательному выводу.

В представленное исследование вошло 100 пациентов, находившихся в подострой стадии заболевания. Задачей исследования было установление вспомогательного влияния нафтидрофурила, в сравнении с плацебо, у пациентов с подострым ишемическим инсультом, которые одновременно получали аспирин, дипиридамолом и лечение физическими методами (ЛФМ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли сто пациентов, госпитализированных в наше отделение реабилитационной терапии с июля 1985 по март 1987 года, у которых был установлен диагноз «недавно перенесенного инсульта». Возраст пациентов составлял 67±11 лет (от 38 до 91). Этический комитет больницы Brugmann, относящейся к Свободному университету в Брюсселе, дал разрешение на проведение этого исследования, а пациенты или их родственники дали свое информированное согласие на участие. В исследование были включены пациенты, у которых инсульт произошел за 4 недели до включения в исследование (28±7 дней). Отбор пациентов по этиологии нарушения мозгового кровообращения не проводился, однако в исследование не допускались пациенты с тяжелой печеночной или почечной патологией. При отборе пациентов ставилась задача привлечения пациентов с подострым инсультом, приведшим к явным неврологическим нарушениям. Таким образом, в исследование не вошли пациенты с незначительными нарушениями

трудоспособности, которые предположительно могли выписаться из больницы в течение 28 дней после нарушения мозгового кровообращения. В исследование не принимались и те пациенты, которые находились в тяжелом состоянии и вряд ли могли выжить. Восемнадцать пациентов досрочно вышли из исследования: 8 были переведены в другие больницы, у пятерых улучшение наступило так быстро, что они были выписаны до окончания исследования, у двоих произошел повторный инсульт и трое умерли от осложнений, связанных с легкими (пневмония и отек легких). Побочных эффектов исследуемого препарата не отмечалось.

Обследование перед началом исследования включало сбор общего и неврологического анамнеза и физикальное обследование; регистрацию электрокардиограммы и электроэнцефалограммы; биохимический скрининговый анализ крови и мочи, сцинтиграфию головного мозга с технецием-99m и КТ-сканирование (Somatome).

Последние три исследования были направлены на документальное подтверждение характеристик повреждения головного мозга в плане его наличия, локализации (корково-подкорковая или более глубокая), величины и характера (геморрагический или ишемический инсульт). Средний объем патологического очага рассчитывали, как среднее арифметическое соотношения пораженной и непораженной поверхности при поперечных срезах на КТ от 1а до 3а (атлас ЕМІ). В 10 случаях разрешение изображения было слишком слабым, для того чтобы можно было рассчитать площадь поражения. Исследование продолжалось 60 дней, начиная через 28 дней после инсульта (0-й день). После стандартной двойной слепой процедур распределения на группы пациенты получали либо 316,5 мг нафтидрофурила два раза в день в форме капсул, либо две аналогичные капсулы, содержавшие инертное плацебо. Пациенты, получавшие активный препарат и плацебо, распределялись в соотношении 1:1; все они вошли в стандартную программу реабилитации, включавшую физиотерапию, эрготерапию и в случае необходимости - речевую терапию. Все пациенты ежедневно принимали 100 мг аспирина и 300 мг дипиридамола, но не использовали другие вазоактивные препараты.

Характер и степень выраженности неврологических нарушений у всех пациентов оценивали в начале исследования (0-й день), через 30 дней и в конце исследования, через 60 дней. Параметры, использовавшиеся для оценки нетрудоспособности пациентов, подробно описаны в других источниках (10-13). Двигательные функции верхних конечностей (сгибание и разгибание в плечевом суставе, сгибание и разгибание в локтевом суставе, захват ногтевой фалангой и захват цилиндрического предмета), нижних конечностей (сгибание и разгибание в тазобедренном суставе, сгибание и разгибание в коленном суставе, сгибание и разгибание стопы) и способность передвигаться и выполнять повседневную деятельность (умывание, одевание, прием пищи) оценивали в дни 0, 30 и 60. Кроме того, оценивали степень выраженности речевых нарушений, измеряя как понимание речи, так и собственно речь. Для оценки интеллектуального статуса пациентов в дни 0, 30 и 60 использовали психометрический тест. Эти измерения позволяют легко и единообразно оценить степень

инвалидности с использованием минимального числа элементов и дают показатели, которые могут быть выражены в простых линейных шкалах от 0 до 100, где 0 соответствует максимальной инвалидизации, а 100 указывает на полное отсутствие инвалидности.

При повторных измерениях, проводившихся через фиксированные интервалы времени, удавалось наблюдать за прогрессом, имевшим место у пациентов на фоне исследования. Поскольку половина пациентов получали нафтидрофурил, а остальная часть - плацебо, причем все они принимали участие в программе реабилитации и получал аспирин и дипиридамола, возможные различия в эффективности препаратов должны были проявиться в достигнутом улучшении. Препарат не оказывал субъективного эффекта, который бы ощущали пациенты. Помимо повторных объективных измерений показателей инвалидизации исследователи отмечали субъективное впечатление пациентов об их клиническом улучшении, в сравнении с первоначальным прогнозом, с использованием пятибалльной шкалы: плохое, неудовлетворительное, среднее, хорошее и прекрасное.

Статистический анализ включал критерий χ^2 с поправкой по Yates, одно-, двух- и многофакторный вариационный анализ, ковариационный анализ, коэффициенты корреляции Пирсона и анализ главных компонентов. Для каждого анализа исследовались гомогенность вариаций и предположение о нормальности распределения, необходимой для вариационного анализа; для этого использовались критерий Колмогорова-Смирнова и критерий гомоскедастичности Cochranе.

ТАБЛИЦА 1. Средние исходные показатели по группам лечения (однофакторный вариационный анализ)

	Плацебо (n = 40)	Активный препарат (n = 42)	p
Верхние конечности	22,25 ± 29,47	18,26 ± 27,11	НС
Нижние конечности	40,10 ± 28,25	36,81 ± 29,57	НС
Ходьба	40,33 ± 12,46	40,90 ± 19,26	НС
Повседневная деятельность	58,33 ± 18,24	60,33 ± 22,15	НС
Психометрия	59,18 ± 29,88	57,59 ± 23,15	НС
Речь (только при афазии)	33,33 ± 36,06	33,32 ± 35,34	НС
Понимание речи (только при афазии)	56,50 ± 34,44	60,21 ± 36,66	НС

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение групп лечения

Сравнение двух групп лечения по персональным и клиническим характеристикам было проведено для двух групп лечения: пациентов, получавших аспирин, дипиридамола, ЛФМ и плацебо (n=40), и пациентов, получавших аналогичную терапию, но нафтидрофурил вместо плацебо (n=42). Несмотря на то, что в группе плацебо средний возраст был выше (67,8±9,7), чем в группе активного лечения (65,7±11,1), это различие не было статистически значимым. То же следует отметить в отношении показателей пола (40% и 57% мужчин),

стороны гемиплегии (правосторонняя гемиплегия в 52,5% и 59,5% случаев) и размеров очага поражения. В тридцати четырех случаях поражения были корково-подкорковыми, в 38 обнаруживались в более глубоких зонах. Поверхностные поражения были больше по размерам, но их распределение в группах лечения было одинаковым. Дальнейшее сравнение приводится в таблице 1, где сравниваются показатели инвалидизации до лечения.

ТАБЛИЦА 2. Средние значения показателей двигательной функции в группах лечения^a

	0-й день	60-й день	Различие	p
Верхние конечности				
Плацебо	22,25 ± 29,47	37,35 ± 32,82	15,10	НС
Активный препарат	18,26 ± 27,11	35,76 ± 30,69	17,50	
Нижние конечности				
Плацебо	40,10 ± 28,25	54,72 ± 27,99	14,62	НС
Активный препарат	36,81 ± 29,57	55,64 ± 26,60	18,83	
Ходьба				
Плацебо	40,33 ± 12,46	54,78 ± 21,90	14,45	0,24
Активный препарат	40,90 ± 18,24	62,79 ± 13,47	21,89	
Повседневная деятельность				
Плацебо	58,53 ± 18,24	69,78 ± 25,91	11,25	0,13
Активный препарат	60,33 ± 22,15	78,38 ± 15,42	18,05	

^a Плацебо: n = 40, активный препарат: n = 42, одномерный анализ повторных измерений с коррекцией по Нунн и Фелдт (18), однофакторный вариационный анализ.

Оценка инвалидизации

Постепенное улучшение наблюдалось как у пациентов, получавших плацебо, так и у пациентов, получавших активный препарат. Об этом свидетельствуют средние показатели инвалидизации в дни исследования 0 и 60. Средние результаты оценки двигательных функций приведены в таблице 2, а показатели интеллектуальной и речевой функций - в таблице 3.

Различия между показателями, измеренными на 60-й день и в 0-й день исследования, следует считать основным результатом исследования. Все конечные показатели, за исключением психометрических, в группе, получавшей активный препарат, были выше, чем в группе плацебо. Это указывает на более выраженную тенденцию к улучшению на фоне лечения нафтидрофурилом. Наблюдавшиеся различия достигали статистически значимого уровня по показателям ходьбы ($p=0,024$) и повседневной деятельности ($p=0,013$).

Субъективная оценка клинического улучшения (таблица 4) в группе, получавшей нафтидрофурил, была значительно выше.

Дальнейший анализ

Показатели инвалидизации и предикторные переменные были изучены в рамках многофакторного вариационного анализа для повторных измерений. В ходе этого анализа было обнаружено три параметра, которые оказывали статистически значимое влияние на значения показателей инвалидизации ($p<0,05$): возраст, вари-

ант лечения (показано в таблице 2) и взаимодействие между локализацией поражения (левостороннее или правостороннее) и вариантом лечения. Эволюция инвалидизации в связи с возрастом и локализацией очага показана в таблице 5.

Динамика нарушения речи не рассматривалась в связи с локализацией, поскольку у всех пациентов с афазией имел место инфаркт в левом полушарии мозга. Психометрический прогресс не оценивали в связи со стороной расположения патологического очага, поскольку у пациентов с афазией по определению наблюдались более существенные проблемы в динамике интеллектуального улучшения. Таблица 5 показывает, что скорость улучшения снижалась по мере увеличения возраста. Что касается локализации, то у пациентов с левосторонним расположением патологического очага отмечалась тенденция к более значительному улучшению. Для того чтобы разделить влияние возраста и типа лечения на отдельные показатели исхода в плане инвалидизации, был проведен ковариационный анализ с использованием возраста, типа лечения и различных показателей исхода (таблица 6).

Самостоятельный эффект возраста был отмечен в отношении функции нижних конечностей, ходьбы, повседневной деятельности и понимания речи, тогда как изолированный эффект метода лечения наблюдался в отношении показателей ходьбы и повседневной деятельности. В таблице 7 приводятся показатели динамики двигательных нарушений в зависимости от типа лечения и локализации поражения по полушариям. В случае правостороннего поражения наблюдаемое улучшение было более выраженным.

ТАБЛИЦА 3. Средние значения показателей интеллектуальной и речевой функций по группам лечения

	0-й день	60-й день	Различие	p
Психометрия				
Плацебо (40)	59,18 ± 29,88	70,59 ± 25,07	11,41	НС
Активный препарат (42)	57,59 ± 23,15	68,79 ± 22,85	11,20	
Речь (при афазии)				
Плацебо (19)	33,33 ± 36,06	43,83 ± 37,01	10,50	НС
Активный препарат (19)	33,32 ± 35,34	49,00 ± 36,61	15,68	
Понимание речи (при афазии)				
Плацебо (19)	56,50 ± 34,40	67,00 ± 35,83	10,50	НС
Активный препарат (19)	60,21 ± 36,66	74,79 ± 34,71	14,58	

Число пациентов указано в скобках.

ТАБЛИЦА 4. Субъективное клиническое улучшение (%) по группам лечения (критерий χ^2 : 14,495, $df=4$, $p<0,01$)

	Плацебо	Активный препарат
Плохо	20	14
Неудовлетворительно	30	2
Средне	15	17
Хорошо	23	48
Отлично	12	19

ТАБЛИЦА 5. Средние показатели функционального улучшения у пациентов в зависимости от возраста и полушарной локализации патологического очага (только двигательные функции)

	ВК	НК	Х	ПД	Пс	р	П
Возраст							
30-58(17)	16,82	18,76	23,41	20,76	17,29	11,71	9,65
59-67 (25)	19,24	22,20	21,48	15,36	9,00	6,16	7,04
68-75 (21)	18,14	15,62	16,71	16,48	13,90	5,33	4,33
76-95 (19)	10,00	9,16	11,11	6,58	5,12	2,21	1,84
Локализация							
Левосторонняя (36)	16,92	18,85	19,95	18,46	—	—	—
Правосторонняя (46)	16,34	15,65	16,75	10,80	—	—	—

ВК = верхние конечности; НК = нижние конечности; Х = ходьба; ПД = повседневная деятельность; Пс = психометрия; р = речь; П - понимание речи.

ТАБЛИЦА 6. Конечные показатели, тип лечения и возраст: значения р для ковариационного анализа

	ВК	НК	Х	ПД	Пс	р	П
Возраст	НС	0,023	0,025	0,011	НС	НС	0,002
Препарат	НС	НС	0,027	0,018	НС	НС	НС

ВК = верхние конечности; НК = нижние конечности; Х = ходьба; ПД = повседневная деятельность; Пс = психометрия; р = речь; П - понимание речи.

ТАБЛИЦА 7. Прогрессивное улучшение двигательных функций в зависимости от полушарной локализации патологического очага и варианта лечения

	ВК	НК	Х	ПД
Левостороннее				
Плацебо	19,50	17,10	17,80	17,91
Активный препарат	14,32	20,40	22,00	18,90
Правостороннее				
Плацебо	12,40	13,10	10,20	5,20
Активный препарат	20,20	18,40	23,40	16,40

ВК = верхние конечности; НК = нижние конечности; Х = ходьба; ПД = повседневная деятельность

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании была проведена оценка вспомогательного действия нафтидрофурила у пациентов в подострой стадии инвалидизирующего инсульта. 3-месячный период после перенесенного инсульта может рассматриваться как «подострый», поскольку за это время у большинства пациентов отмечается заметная положительная динамика. Популяция пациентов оказалась достаточно гомогенной, поэтому была проведена количественная оценка динамики инвалидности. Кроме того, было набрано максимально возможное число участников, что позволило компенсировать естественную вариабельность течения заболевания. Результаты свидетельствуют о более выраженной тенденции к улучшению у пациентов, получавших нафтидрофурил, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо. Это различие достигло статистически значимого уровня в случаях ходьбы и осуществления повседневной деятельности (одевание, умывание и прием пищи). Для конкретного пациента эти две координирующие функции играют важнейшую роль в восстановлении самостоятельного существования.

В настоящее время имеется три других исследования, посвященных эффективности нафтидрофурила у пациентов с инсультом: исследования Admani (5), Ducarne (6) и Steiner and Clifford Rose (7). Подобно нашему исследованию,

все они представляли собой двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования, проводившиеся на базе клиник и применявшие количественные методы оценки нетрудоспособности. Тем не менее, способы отбора пациентов, продолжительность исследований и применявшиеся дозы в этих исследованиях были различными. Представленное исследование по дизайну сходно с исследованием Ducarne (6). В него вошли только пациенты в подострой стадии инсульта (30 дней после инсульта), лечение проводилось в течение такого же периода времени (60 дней), с использованием той же дозы (633 мг активного препарата в сутки) и сопутствующей терапии (300 мг дипиридамола и ЛФМ), хотя аспирин в дозе 100 мг применялся только в нашем исследовании. Результаты обоих исследований сходны между собой: у пациентов, получавших нафтидрофурил, наблюдалась в целом более выраженная тенденция к улучшению и статистически значимое превосходство перед группой плацебо по показателям ходьбы и повседневной деятельности. В совокупности с результатами исследований Admani (5) и Steiner and Clifford Rose (7), доказательства эффективности нафтидрофурила в данной области терапии можно считать достаточно надежными.

Анализ, проведенный в настоящем исследовании, включал два дополнительных элемента: возраст пациентов и сторону локализации очага поражения. Было

отмечено, что прогресс замедляется по мере увеличения возраста пациентов. Тем не менее, ковариационный анализ подтвердил статистически значимое влияние нафтидрофурила на показатели ходьбы и повседневной деятельности, как уже отмечено в таблице 2. У пациентов с правосторонней локализацией поражения отмечается худшая координация движений, менее значительное улучшение показателей повседневной деятельности и социальной реабилитации (в сравнении с пациентами, имеющими левосторонний очаг); это обусловлено развитием синдрома пространственного игнорирования (14). В нашем исследовании у пациентов с поражением в правом полушарии головного мозга при лечении нафтидрофурилом наблюдалось значительно более выраженное улучшение, чем у пациентов с левосторонней локализацией поражения.

По нашему предположению, нафтидрофурил обладает способностью оказывать «корректирующее» влияние на проявления пространственного игнорирования. Аналогичный эффект был отмечен у крыс при применении апоморфина, после того как у них экспериментальным путем было достигнуто пространственное игнорирование результате образования корковых (15) или подкорковых (16) патологических очагов. У человека подобный эффект наблюдался в связи с применением бромкриптина и считается обусловленным дофамин-агонистическими свойствами этого препарата (17). Анализ MANOVA с использованием локализации поражения и метода лечения в качестве фиксированных независимых факторов и возраста в качестве ковариаты (эффект локализации $p < 0,05$; связь между локализацией и используемым препаратом $p < 0,05$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Maloteaux JM. Biochemical and physiological evidences for antiserotonergic properties of naftidrofuryl. *Arzneimittel-forschung* 1986;36:1194-8.
2. Davis PTG, Steiner TJ. Effect of naftidrofuryl on human platelet behaviour and evidence for a selective inhibition of 5-HT₂ receptors. *New Trends Clin Neuropharmacol* 1988: 111-5.
3. Leponcin-Lafitte M. Grosdemouge Ch. Roy-Billon C. Du-terte D. Rapin JR. Effects of naftidrofuryl on cerebral hemodynamics, metabolism and function after a retracted ischaemia. *Arch Int Pharmacodyn* 1982:260:218-29.
4. Yesavage JA, Tinklenberg JR. Hollister LE. Berger PA. Effect of nafrolyl on lactate and pyruvate in the cerebrospinal fluid of patients with senile dementia. *J Am Geriatr Soc* 1982:30:105-8.
5. Admani AK. New approach to treatment of recent stroke. *Br Med J* 1978:2:1678-9.
6. Ducarne H. Evaluation of a vasoactive substance, naftidrofuryl, during the rehabilitation phase after an ischemic insult. *Curr Med Res Opin* 1986:10:58-71.
7. Steiner TJ, Clifford Rose F. Towards a model stroke trial. The single-centre naftidrofuryl study. *Neuroepidemiology* 1986;5:121-47.
8. Sandercock P. Aspirin for strokes and transient ischemic attacks. *Br Med J* 1988:297:995-6.
9. The ESPS Group. The European stroke prevention study (ESPS). Principal end-points. *Lancet* 1987;13:651-4.
10. Demeurisse G, Demol O, Robaye E. Le bilan fonctionnel dans l'hémiplégie vasculaire. *Brux Med* 1979:59:95-100.
11. Demeurisse G, Demol O, Robaye E. Quantitative evaluation of aphasia resulting from a cerebrovascular accident. *Neuropsychology* 1979;17:55-65.
12. Demol O, Robaye E. Mise au point d'une batterie psycho-métrique adaptée à l'investigation de sujets âgés soumis à un traitement de readaptation locomotrice. *Rev Geriatr* 1983;8:271-5.
13. Demeurisse G, Demol O, Robaye E. Motor evaluation in vascular hemiplegia. *Eur Neurol* 1980;19:382-9.
14. Denes G, Semenza C, Stoppa E, Lis A. Unilateral spatial neglect and recovery from hemiplegia; a follow-up study. *Brain* 1982;105:543-52.
15. Corwin JV, Kanter SL, Watson RT, Heilman KM, Valenstein E, Hashimoto A. Apomorphine has a therapeutic effect on neglect produced by unilateral dorsomedial prefrontal cortex lesions in rats. *Exp Neurol* 1986;94:683-9.
16. Marshall JF, Gotthelf T. Sensory inattention in rats with 6-hydroxy dopamine-induced degeneration of ascending dopaminergic neurons: apomorphine-induced reversal of deficits. *Exp Neurol* 1979;65:398-411.
17. Fleet S, Valenstein E, Watson RT, Heilman KM. Dopamine agonist therapy for neglect in humans. *Neurology* 1987; 37:1765-70.
18. Huyhn H, Feldt LS. Estimation of the Box correction for degrees of freedom from sample date in the randomized block and split plot designs. *J Educ Statist* 1983;1:69-82.