



ESKO PHARMA  
excellence is in idea

Дузофарм (нафтидрофурил) таблетки 50 мг № 30,60,90

**ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННОГО  
ПРЕПАРАТА**

**ДУЗОФАРМ табл.**

**DUSOPHARM 50 mg tabl.**

**МНН - НАФТИДРОФУРИЛ**

**INN – NAFTIDROFURYL**

## **1.Обоснование рациональности применения лекарственного препарата**

1.1. Фармакологическая группа

1.2. Показания к применению

1.3. Состояние проблемы

1.4. Клинические исследования

1.5.Соответствие современным стандартам проведения клинических исследований

## **2.Обзор наиболее существенных биофармацевтических данных**

### **Обзор клинической фармакологии**

#### **2.1.Фармакокинетика**

2.1.1.Всасывание

2.1.2.Распределение и связывание с белками плазмы

2.1.3.Специфические пути метаболизма, включающие также эффекты возможного генетического полиморфизма и формирования активных и неактивных метаболитов 2.1.4.Выведение

2.1.5.Сравнительная фармакокинетика у здоровых лиц, больных и специфических групп

2.1.6.Зависимые от времени изменения фармакокинетики

2.1.7.Клинически значимые фармакокинетические взаимодействия с другими медицинскими препаратами или субстанциями

#### **2.2.Фармакодинамика**

2.2.1.Механизм действия

2.2.2.Вазоактивные и гемодинамические эффекты

2.2.3.Метаболические эффекты

2.3. Клинически значимые фармакодинамические взаимодействия с другими

медицинскими препаратами или субстанциями

### **3. Обзор данных эффективности**

#### 3.1. Сравнение с плацебо

3.1.1. Клинические эффекты при лечении обструктивной болезни периферических артерий

3.1.2. Терапевтическая эффективность при сосудистой и смешанной деменции

3.1.3. Применение при синдроме Рейно.

#### 3.2. Другие сферы применения

### **4. Обзор данных безопасности**

4.1. Общие данные и побочные реакции, характерные для этого фармакологического класса

4.2. Побочные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях

4.3. Побочные реакции при пострегистрационном наблюдении

4.4. Применение у специальных групп пациентов

4.4.1. Применение в гериатрии

4.4.2. Применение в детском возрасте

4.4.3. Применение во время беременности и кормления грудью

### **5. Соотношение польза/риск**

5.1. Эффективность - обобщение результатов

5.2. Безопасность - обобщение результатов

5.3. Режим дозирования - обобщение результатов

5.4. Соотношение польза/риск - обобщение результатов



# Дузофарм (нафтидрофурил) таблетки 50 мг № 30,60,90

## Библиография

### 1. ОБОСНОВКА РАЦИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДУЗОФАРМ (нафтидрофурил) по 50 в покрытых оболочкой таблетках представляет собой препарат, одна таблетка которого содержит: *ядро таблетки*: действующее вещество – нафтидрофурила оксалат (naftidrofuryl oxalate).

Синтезированный более 40 лет тому назад нафтидрофурил разрешен к применению под названием Praxilene (Merck Pharmaceuticals). Он обладает дилатирующим эффектом воздействия на периферические сосуды конечностей и сосуды мозга. Его начали использовать при периферической артериальной окклюзивной болезни сосудов (РАОД) и при болезни сосудов мозга.

Клинические исследования, проведенные в 80-е и 90-е годы прошлого столетия показывают, что нафтидрофурил улучшает состояние при перемежающейся хромоте (intermittent claudicatio, IC), основного клинического синдрома при легкой или умеренной РАОД, а у больных с хроническими инфарктами мозга и сосудистой деменции его главные клинические эффекты – благоприятное воздействие на когнитивные нарушения.

Эффективность и безопасность нафтидрофурила хорошо изучена и в этом отношении существуют многочисленные публикации в референтных журналах.

В странах ЕС он разрешен для применения под торговыми названиями Dusodril, Naftodril, Praxilene, Esedril уже более 20 лет тому назад.

В нашей стране нафтидрофурила оксалат разрешен для применения согласно Закону о лекарствах и аптеках в гуманной медицине (ЗЛАХМ) под торговым наименованием Дузофарм 50 табл. (Dusopharm) фирмы Унифарм - АД 05. 06. 1998 г. под рег. № 9800169 и с первым разрешением на применение в Болгарии № П1095/05.06.1998 г.

Вид аппликации – библиографическое досье по ст. 18., параграф. 3, пункт 2.

#### 1.1. Фармакологическая группа

Нафтидрофурил входит в фармакологическую группу: Периферические вазодилататоры; другие.

АТС code – C04AX21.

## Дузофарм (нафтидрофурил) таблетки 50 мг № 30,60,90

Вазодилатация - сложный процесс, осуществляющийся при участии различных ферментных систем и рецепторов. По этой причине на нее влияют лекарственные средства с различным механизмом действия: nimodipin, pentoxifylline, cinnarizine, nicergoline, buflomedil и другие.

Эти медикаменты вызывают вазодилатацию и улучшают кровоток посредством воздействия на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудистой стены. Эти медикаменты влияют также на реологические свойства крови: на агрегацию и деформируемость эритроцитов и на агрегацию тромбоцитов. Многие из медикаментов этой группы осуществляют и метаболические действия, связанные с улучшением обмена кислорода и глюкозы при состояниях гипоксии и ишемии.

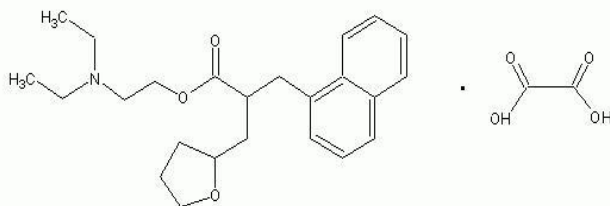
Они используются в клинической практике для улучшения кровотока и тканевой перфузии.

Нафтидрофурил химически представляет  
2-diethylaminoethyl 3-naphthyl)-2-tetrahydrofurylpropionate hydrogen oxalate.

$C_{24}H_{33}NO_3 \cdot C_2H_2O_4 = 473,6$

CAS – 3132957-4

Структурная формула:



Действующее вещество представляет собой белый порошок, обладающий специфическим запахом, растворим в воде.

### 1.2. Показания к применению

Нафтидрофурил показан для лечения ИС как основного клинического синдрома в стадии II РАОД и для положительного влияния на когнитивные нарушения при хронических инфарктах мозга и сосудистой деменции.

Основные показания к применению:

- Нарушение церебрального кровообращения на фоне атеросклеротического поражения сосудов головного мозга и церебральной сосудистой недостаточности, особенно в пожилом возрасте.
- Нарушения периферического кровообращения: синдром «перемежающейся» хромоты, болезнь и синдром Рейно, судороги икроножных мышц, боль в ногах в состоянии покоя, парестезии, акроцианоз.
- Трофические нарушения (длительно незаживающие язвы, диабетическая ретинопатия).

### 1.3. Состояние проблемы

В экономически развитых странах сердечно-сосудистые заболевания, в том числе болезнь сосудов мозга, занимают ведущее место как причина инвалидизации и смертности. Частота PAOD составляет 1-7% у мужчин старше 50 лет (G. Brevetti

et al., 2002), а у женщин она остается ниже (L. Barradell et al., 1996). Основной синдром легкой и умеренной PAOD IC встречается в 1-3% у лиц, старше 60 лет.

Ежегодно IC заболевают 20 из 1000 лиц, старше 65 лет.

Больные IC имеют общие факторы риска с пациентами с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. У таких больных повышается риск появления инсульта мозга или инфаркта миокарда, а также смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (G. Brevetti et al., 2002).

Примерно 90% больных, переживших инсульт мозга, становятся инвалидами разной степени. В США у ¼ - 1/3 этих больных развиваются когнитивные нарушения (T. Tatemichi et al., 1992). В Европе частота сосудистой деменции поражает 1,5 - 4,8% лиц возрастного диапазона 70-80 лет (W. Rocca et al., 1991).

Все эти заболевания сосудов ухудшают качество жизни пациентов, их эмоциональный статус и выполнение ежедневных функций (G. Brevetti et al., 2002).

Вот почему параллельно актуализации и лечению факторов риска важное место в терапевтическом поведении занимают такие мероприятия, как повышение физической активности, отказ от курения, проведение антиагрегантной и понижающей уровень липидов терапии, воздействие на боль при PAOD, на

## Дузофарм (нафтидрофурил) таблетки 50 мг № 30,60,90

когнитивные нарушения при хронических инфарктах мозга и сосудистой деменции.

### 1.4. Клинические исследования

Многолетнее использование препарата в клинике доказывает, что лекарственный препарат относится к группе препаратов “с хорошо установленным уровнем эффективности и безопасности”.

Первоначальные клинические исследования, проводимые в 1970 – 1990 г.г. касались лечения болезни периферических артерий нижних конечностей и болезни сосудов мозга. Большинство из этих исследований рандомизированы и контролировались плацебо-группами, хотя исследований у больных IC наблюдалось удлинение дистанции, которую проходил больной без боли (PFWД) (А. Kriessmann et al., 1988; G. Trubestein et al., 1984; U. Maass et al., 1984).

Относительно продолжительные (в течение 6 месяцев), контролируемые плацебо исследования воздействия нафтидрофурила при IC, опубликованные главным образом в 2001 г. (E. Kiefer et al., 2001; G. Adhoute et al. 1986, 2001; H. Voccalon et al. 2001), показывают достоверное улучшение по сравнению с контролями как PFWД, так и максимальной дистанции ходьбы (MWD), а в одном из исследований (H. Voccalon et al. 2001) и индекса щиколотка-предплечье (ABI). Достоверно улучшаются также результаты психометрических тестов при оценке эффекта медикамента на когнитивные функции у многих больных сенильной деменцией

(L. Israel et al., 1989; W. Grossman et al., 1990; F. Saldmann et al., 1991; S. Bornstein et al., 1993). Благоприятное влияние на когнитивные и глобальные функции наблюдали и J. Emeriau et al. (2000) и H. Möller et al. (2001). На этом этапе исследований особое внимание авторы обратили на эффекты нафтидрофурила на качество жизни больных IC. В проведенных контролируемых плацебо исследованиях ими установлено достоверное благоприятное влияние на ежедневную работу, тревожность, настроение и другие показатели (F. Liard et al., 1997; F. Spengel et al., 1999; D. D'Hooge et al., 2001).

Проведено также три анализа отдаленных результатов терапевтической эффективности нафтидрофурила при IC, которые подтверждают значимое удлинение PFWД (P. Lehert et al., 1990, 1994; D. Moher et al., 2000).

В трех контролируемых плацебо исследованиях доказано улучшение клинической симптоматики и качества жизни у пациентов с синдромом Рейно (K. Nilsen, 1979; L. Vinckier et al.; 1985; M. Davinroy et al., 1993).

## **2. ОБЗОР НАИБОЛЕЕ СУЩЕСТВЕННЫХ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ДАННЫХ**

Лекарственный препарат Дузофарм выпускается в виде «таблетки покрытые плёночной оболочкой» содержащих 50 мг нафтидрофурила оксалата, что предполагает быстрое высвобождение лекарственного вещества и возможность его резорбции в желудочно-кишечном тракте.

Нафтидрофурил быстро и полностью резорбируется из желудочно-кишечного тракта, но ввиду наличия first-pass effect у него низкая биодоступность.

### **ОБЗОР КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**

#### **2.1. Фармакокинетика**

##### **2.1.1. Всасывание**

Пероральное применение нафтидрофурила приводит к быстрой резорбции из желудочно-кишечного тракта. В этом отношении существует определенная индивидуальная вариабельность. Время достижения максимальной плазменной концентрации составляет 1 час. При пероральном приеме 200 мг время достижения пиковой плазменной концентрации ( $C_{max}$  279 мг/мл) в среднем составляет 2,75 часа (T. Hulot et al., 1998). Есть сообщения о биодоступности нафтидрофурила порядка 20-23% при приеме дозы 100 мг (R. Nishigaki et al., 1986). В этом исследовании площадь под кривой “плазменная концентрация – время” за 24 часа составляла 1797 нг/мл.

##### **2.1.2. Распределение и связывание с белками плазмы**

Нафтидрофурил в высокой степени (примерно на 80%) связывается с белками плазмы. Он проникает через кровезошную и плацентарную барьеры, его концентрации в мозговой ткани выше плазменной. Распределяется и откладывается в жировой ткани (Merk Pharmaceuticals).

##### **2.1.3. Специфические метаболические пути, включающие и эффекты возможного генетического полиморфизма и формирования активных и неактивных метаболитов**

Нафтидрофурил метаболизируется в печени и гидролизуется в несколько



## Дузофарм (нафтидрофурил) таблетки 50 мг № 30,60,90

неактивных метаболитов и диэтиламиноэтанол, которые выводятся с мочой и желчью.

### 2.1.4. Выведение

Период элиминационной полужизни лекарственного препарата равен часу. При приеме дозы 200 мг он равен 3,41 часа (Т. Hulot et al., 1998).

### 2.1.5. Сравнительная фармакокинетика у здоровых лиц, больных и специфических групп

Фармакокинетические параметры нафтидрофурила у пациентов преклонного возраста не показывают существенных различий по сравнению с более молодыми. Он хорошо резорбируется и не проявляет кумулятивной способности при многократном применении (Т. Hulot et al., 1998).

### 2.1.6. Зависимые от времени изменения фармакокинетики

Данных нет.

### 2.1.7. Клинически значимые фармакокинетические взаимодействия с другими медицинскими препаратами или субстанциями

Данных относительно клинически значимых фармакокинетических лекарственных взаимодействий нафтидрофурила с другими лекарственными препаратами и другими веществами нет.

## 2.2. Фармакодинамика

### 2.2.1. Механизм действия

Нафтидрофурил [2-(diethylamino) ethyl-tetrahydro-alpha-(1-naphthyl-methyl)-2-furanpropionate] является лекарственным препаратом с комплексным механизмом действия. Посредством селективного ингибирования серотониновых 5-HT<sub>2</sub> рецепторов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудистой стенки, а также тромбоцитов он понижает сосудосуживающие эффекты серотонина, выделяющегося из поврежденных атеросклерозом и гипоксией эндотелия и ингибирует агрегацию тромбоцитов (L. Barradell et al., 1996; D. Goldsmith et al., 2005).

### 2.2.2. Вазоактивные и гемодинамические эффекты

Нафтидрофурил является антагонистом вазоконстрикторного эффекта выделяющегося из сосудистого эндотелия эндотелеина-1 (I. Jagroop et al., 2000). В экспериментах с изолированными гладкомышечными волокнами кроликов нафтидрофурил редуцировал связывание эндотелеина-1 с их эндотелиальными рецепторами и предотвращал их сокращения (R. Calvert et al., 2002). В его функции ингибировать агрегацию тромбоцитов участвует и окись азота (A. Marconi et al., 2003). Нафтидрофурил посредством влияния на реологические свойства крови улучшает кровоток. Он повышает деформируемость эритроцитов и уменьшает их способность к агрегации (L. Barradell et al., 1996).

Экспериментальные исследования *in vivo* показали, что нафтидрофурил значительно уменьшает суживание артериол мозга, вызванное местным применением серотонина или dinoprost (W. Rosenblum, 1987). При применении *in vitro* на сегментах толстой кишки он уменьшает вызванный серотонином мезентериальный вазоспазм (A. Fawcett et al., 1995). В других экспериментах *in vitro* в богатой тромбоцитами плазме больных сахарным диабетом подтвердился его антиагрегантный эффект на индуцированную серотонином и АДФ агрегацию тромбоцитов (C. Le Develet et al., 2000). В этих эффектах нафтидрофурила определенную роль играют как его ингибирующее воздействие на повышенную экспрессию межклеточных адгезионных молекул -1 (ICAM-1), так и вызываемая им повышенная экспрессия азотнооксидной синтетазы (NOS), повышающая синтез азотного оксида (A. Marconi et al., 2003).

### 2.2.3. Метаболические эффекты

Нафтидрофурил улучшает аэробный метаболизм в стенках кровеносных сосудов (L. Barradell et al., 1996). У здоровых добровольцев установлено, что нафтидрофурил понижает отношение лактат/пируват (S. Shaw et al., 1975) и повышает уровень внутримышечного парциального давления кислорода (R. Sternitzky et al., 2002) во время физических усилий. Он также улучшает транскутанное давление кислорода у пациентов с ИС (X. Mouren et al., 1998). Он повышает уровень АТФ в фибробластах и эндотелиальных клетках (C. Michiels et al., 1993). На модели ишемии миокарда при исследовании электрофизиологических, гемодинамических и биохимических параметров установлено ее ухудшение от инфузии серотонина и благоприятный эффект от применения нафтидрофурила (I. Kioneh et al., 2001).

В опытах на экспериментальной ишемии мозга крыс нафтидрофурил улучшал нарушенный метаболизм глюкозы (Wiernspenger, 1990). Принимается, что медикамент обладает нейропротективным действием в условиях хронической

## Дузофарм (нафтидрофурил) таблетки 50 мг № 30,60,90

ишемии мозга. Это подтверждают функциональные исследования мозга здоровых добровольцев (количественная электроэнцефалография (ЭЭГ) и функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ). Применение нафтидрофурила в дозах 400 мг или 600 мг в течение 5 дней приводит к модификации ЭЭГ и к активированию фМРТ, что обусловлено улучшением функций коры мозга и энергического метаболизма (P. Voeijinda et al., 2003).

### **2.3. Клинически значимые фармакодинамические взаимодействия с другими медицинскими препаратами или субстанциями**

Нет данных относительно клинически значимых неблагоприятных взаимодействий нафтидрофурила с другими лекарствами и продуктами питания.

## **3. ОБЗОР ДАННЫХ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

### **3.1. Сравнение с плацебо**

#### **3.1.1. Клинические эффекты при обструктивной болезни периферических артерий**

Клинические эффекты нафтидрофурила наиболее подробно изучены у больных умеренной по тяжести (стадия II, по Fontaine) обструктивной болезнью периферических артерий (РАОД), при которой лекарственный препарат благоприятно влияет на клинические проявления основного ее симптома – перемежающаяся хромота (intermittent claudicatio, IC). Количественная оценка эффекта в проведенных в течение последних 20 лет двойных слепых, рандомизированных, контролируемых плацебо исследованиях главным образом проводилась путем замеров длины дорожки (дистанции), которую больной проходил без боли (PFWD), а также ее максимальной длины (MWD).

Использовали также индекс щиколотка - предплечье (ABI). Исследования различаются по числу больных и по длительности периода наблюдения.

#### **Клинические эффекты воздействия на основные индексы при IC**

Еще первые краткосрочные (12 недель), контролируемые плацебо исследования (A. Kriessmann et al., 1988; G. Trubestein et al., 1984; U. Maass et al., 1984) показали, что налицо благоприятный эффект нафтидрофурила на PFWD – показатель увеличивался примерно на 35%.

Проведенные более новые, 6-месячные рандомизированные, двойные слепые

## Дузофарм (нафтидрофурил) таблетки 50 мг № 30,60,90

исследования терапевтических эффектов нафтидрофурила 600 мг в сутки у больных ИС выявили достоверное улучшение обоих показателей - PFWD и MWD.

В исследованиях E. Kieffer et al. (2001) улучшение PFWD наблюдалось в 97% больных, а в контрольной группе – в 17% ( $p < 0,001$ ). Для показателя MWD эти числа соответственно 83% и 14%. В результатах G. Adhoute et al. (1986, 2001) это улучшение выражено менее (93,7% у больных по сравнению с 45,6% в контролях); и соответственно 54,4% и 34,2%). А в исследованиях H. Vossalon et al. (2001) значимые различия между пациентами и контролями возникают еще на 12-й недели. H. Vossalon et al. обнаружили достоверное увеличение и на ABI.

Кроме эффекта на PFWD, терапевтический эффект нафтидрофурила на вызванную физическими усилиями ишемию тканей оценивали посредством замеров транскутанного давления кислорода ( $tcpO_2$ ). Таким образом в двойных слепых исследованиях на 30 больных в стадии II PAOD доказан его протективный эффект на ишемию тканей (X. Mouren et al., 1995).

Установлено, что применение нафтидрофурила приводит к уменьшению числа необходимых реваскуляризационных вмешательств на 30% по сравнению с 12% случаев в группе плацебо (P. Leheret et al., 1990).

Показано также, что положительное влияние нафтидрофурила на клинические симптомы PAOD особенно благоприятно у пациентов старше 60 лет (L. Barradell et al., 1996). Терапевтический эффект медикамента повышается при его комбинации с физическими упражнениями.

### **Эффекты воздействия на качество жизни больных ИС**

В 3 двойных слепых, контролируемых плацебо исследованиях использовали специализированную анкету для оценки качества жизни леченных нафтидрофурилом больных ИС (F. Liard et al., 1997; F. Spengel et al., 1999; D.D'Hooge et al., 2001)

Анализ результатов трех исследований, которые охватили 754 больных ИС, показал, что прием этого лекарственного препарата достоверно улучшает качество жизни больных (F. Spengel et al., 1999). Лечение особенно хорошо влияет на ежедневную работу, боль, социальную жизнь, тревожность и настроение обследованных лиц, а уменьшение боли и облегчение ежедневных работ перекликается с удлинением дистанции ходьбы.

## Дузофарм (нафтидрофурил) таблетки 50 мг № 30,60,90

В европейских странах нафтидрофурил утвержден к применению у больных ИС как лекарственный препарат, преимущественно влияющий на боль при движении. (William R. Hatt, 2001).

### **Анализы отдаленных результатов**

Опубликованы результаты 3 подобных анализов терапевтической эффективности нафтидрофурила у больных ИС.

P. Lehert et al. (1990, 1994) анализировали результаты первых 4 (с 596 пациентами), соответственно 5 (с 888 пациентами) двойных слепых исследований терапевтического эффекта препарата по 600 мг в сутки у больных ИС. Анализы показывают значимое удлинение PFWD, как и уменьшение числа внезапных критических сосудистых инцидентов и необходимости хирургического вмешательства при приеме нафтидрофурила по сравнению с плацебо.

Подобные анализы 900 больных из 8 рандомизированных и контролируемых исследований показывают улучшение показателя PFWD при ИС и длительности лечения от 4 до 24 месяцев (D. Moher et al., 2000).

### **3.1.2. Терапевтическая эффективность при сосудистой и смешанной деменциях**

Терапевтическая эффективность нафтидрофурила при лечении когнитивных нарушений у больных сенильной или сосудистой деменцией рассматривалась в контролируемых плацебо исследованиях более 1100 случаев. Исследования пациентов с сенильной деменцией (L. Israel et al., 1989; W. Grossman et al., 1990; F. Saldmann et al., 1991; S. Bornstein et al., 1993) выявили значимое влияние на показатели используемых психометрических тестов после приема 400 - 600 мг в сутки нафтидрофурила в течение 2 - 4 месяцев.

В двух, более новых исследованиях (J. Emeriau et al., 2000; H. Möller et al., 2001) с проведенным четким отбором больных легкой или умеренно тяжелой сосудистой или смешанной деменцией установлено статистически достоверное улучшение когнитивных и глобальных функций у леченных 6 – 12 месяцев нафтидрофурилом по сравнению с группой плацебо. Установлено также замедление ухудшения этих функций у больных сосудистой деменцией, как ее легкой формы, так и при умеренной тяжести болезни, по DSM III R. Отмечено также, что этот эффект существенно не зависит от суточной дозы - 400 мг или 600 мг.

### **3.1.3. Применение при синдроме Рейно**

При дозе 600 мг в сутки нафтидрофурил оказался значительно более эффективным при сравнении с плацебо при лечении синдрома Raynaud. Улучшение охватывает длительность приступов спазма периферических сосудов, силу боли, как и

## Дузофарм (нафтидрофурил) таблетки 50 мг № 30,60,90

качество жизни больных (K. Nilsen, 1979; L. Vinckier et al.; 1985; M. Davinroy et al., 1993).

### 3.2. Другие сферы применения

Нафтидрофурил успешно использовали для лечения ночных крампи нижних конечностей у больных преклонного возраста. При дозе 600 мг в сутки в таблетках с медленным высвобождением значительно уменьшается частота крампи и повышается число дней без них примерно на 30% (J. Butler et al., 2002).

В открытом исследовании нафтидрофурил использовали для лечения диабетической полинейропатии. Применение препарата в течение 6 месяцев привело к улучшению клинических симптомов и результатов электрофизиологических обследований.

Протективные эффекты нафтидрофурила при сосудистой ишемии изучались у больных стабильной стенокардией. В течение месяца его применяли на фоне бета-блокаторов, антагонистов кальция или антиаритмического средства.

Многоцентровое, двойное слепое, контролируемое плацебо исследование показало благоприятное воздействие на перемены электрокардиограммы и глобальную оценку состояния пациентов. Взаимодействия с используемыми фоновыми медикаментами не наблюдались (J. Hirsh et al., 1999).

В 2 небольших группах больных с ишемией глазного нерва при нормотензивной глаукоме нафтидрофурил применяли в суточной дозе 400 мг. Отмечено улучшение зрительной остроты и зрительного поля (A. Mermoud et al., 1990), а также кровотока в глазной артерии, который определяли посредством лазерной доплеровой флюорометрии (F. Aachache et al., 1999).

## 4. ОБЗОР ДАННЫХ БЕЗОПАСНОСТИ

### 4.1. Общие данные и побочные реакции, характерные для этого фармакологического класса

За 35 лет клинического применения нафтидрофурил доказал, что он является надежным и безопасным лекарственным препаратом при введении внутрь для лечения больных заболеваниями периферических и мозговых сосудов.

Экспериментальные исследования токсичности Дузофарма показывают, что нафтидрофурил относится к веществам низкой токсичности.

Испытание на тератогенность не обнаружили статистически достоверных

## Дузофарм (нафтидрофурил) таблетки 50 мг № 30,60,90

различий репродуктивной способности и в количестве врожденных аномалий у животных, обработанных этим препаратом, по сравнению с контрольными.

В процессе лечения этим препаратом возможно появление выраженных в легкой степени тошноты, эпигастральной боли, сыпей. Возможны также нарушения функции печени и в очень редких случаях – ее серьезные повреждения, вплоть до развития недостаточности. При лечении высокими дозами или инъекционным введении этого лекарственного препарата возможно угнетение проводимости сердца и нарушения ритма сердечной деятельности. Со стороны нервной системы возможно появление судорог при применении высоких доз лекарственного препарата.

### 4.2. Побочные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях

При пероральном приеме нафтидрофурила в терапевтических дозах побочные реакции (ПР) минимальны (L. Barradell et al., 1996).

Из ПР наиболее часто встречаются **желудочно-кишечные**: тошнота и боль в эпигастрии. В исключительно редких случаях зарегистрированы нарушения функции печени: гепатит или печеночная недостаточность (E. Cholongitas et al. 2003).

В анализах отдаленных результатов контролируемых плацебо исследованиях больных ИС, проведенных D. Moher et al. (2000), установлено 23 случая желудочно-кишечных симптомов у 108 пациентов-лет в группе принимавших нафтидрофурил против 12 случаев симптоматологии у 103 пациентов-лет среди принимавших плацебо.

Более ранний анализ отдаленных результатов 4 подобных исследований обнаружил необходимость отмены лечения в связи с появлением желудочно-кишечных нарушений у 1,2% леченных нафтидрофурил и 0,95%, леченных плацебо (P. Lehert et al., 1990).

Со стороны **центральной нервной системы** ПР наблюдаются редко. Это головная боль, рассеянность, бессонница (D. Goldsmith et al., 2005).

При продолжительном приеме могут появиться ПР со стороны **отделительной системы**: образование кальциево-оксалатных конкрементов в почках (D. Jacoby et al., 2004).

Редко наблюдаются такие вегетативные нарушения, как “горячие волны” и покраснение.

#### **4.3. Побочные реакции при пострегистрационном наблюдении**

В пострегистрационный период лекарственного препарата не наблюдались неожиданные или серьезные побочные реакции.

#### **4.4. Применение лекарственного препарата у специальных групп пациентов**

##### **4.4.1. Применение в гериатрии**

Проведено исследование фармакокинетики нафтидрофурила в трех возрастных группах здоровых лиц: 18-35 лет, 60-70 лет и 70-80 лет. Результаты показали, что преклонный возраст не оказывает влияния на фармакокинетический профиль медикамента (T. Hulot et al., 1998), поэтому коррекция рекомендуемых для других возрастных групп доз не необходима.

Клинические исследования показали, что у больных старше 60 лет возникает особенно большое облегчение PFDW при лечении нафтидрофурилом (K. Waters et al, 1980; C. Clyne et al., 1980).

##### **4.4.2. Применение в педиатрии**

Данных клинических исследований применения нафтидрофурила у детей моложе 18 лет нет. Поэтому не рекомендуется назначать его этой группе больных.

##### **4.4.3. Применение во время беременности и кормления грудью**

Исследования на животных (крысы и кролики) не показывают различий репродуктивной способности и количества врожденных аномалий у обработанных нафтидрофурилом животных по сравнению с контролями. Нет данных сравнительных контролируемых исследований относительно эффективности и безопасности медикамента, поэтому его применение во время беременности и кормления не рекомендуется.

### **5. СООТНОШЕНИЕ ПОЛЬЗА/РИСК**

#### **5.1. Эффективность - обобщение результатов**

Нафтидрофурил используется в клинической практике уже более 35 лет. В это время он применялся для лечения различных заболеваний сосудов: PAOD,



## Дузофарм (нафтидрофурил) таблетки 50 мг № 30,60,90

Постинсультные состояния и сосудистая деменция, синдром Рейно.

Посредством характерных для него комплексных механизмов действия на сосудистые стенки, а также реологических свойств крови нафтидрофурил благоприятно влияет на ишемические повреждения конечностей и мозга.

Данные контролируемых плацебо исследований показывают наличие эффекта воздействия медикамента на клинические симптомы ИС и сосудистой деменции.

Удлинение дистанции ходьбы без боли у леченных нафтидрофурилом больных РАОД и улучшение памяти, внимания и других когнитивных функций, сопровождающих хроническую сосудисто-мозговую болезнь, приводят к достоверному улучшению качества жизни у этих больных по сравнению с контролями.

Этот лекарственный препарат благоприятно влияет и на другие повреждения периферических сосудов: синдром Raynaud и диабетическую ангиопатию.

Доказана также его эффективность при лечении ночных крампи у пожилых больных, что выражается их значительным урежением и возрастанием числа дней без симптомов крампи.

### **5.2. Безопасность - обобщение результатов**

Нафтидрофурил - лекарственный препарат, терапевтические дозы которого больные переносят хорошо.

Наиболее часто ПР наблюдаются со стороны желудочно-кишечного тракта и характеризуются тошнотой, эпигастральной болью, реже рвотой и поносом. Редко возникает гепатит. Со стороны ЦНС наиболее часто встречаются головная боль, рассеянность, бессонница. При длительном применении возможно нарушение отделительной системы с образованием калций-оксалатных конкрементов в почках. Очень редко наблюдается чувство “горячих волн” и покраснение.

Отдаленные результаты контролируемых плацебо исследований больных ИС показывают, что наиболее часто встречающиеся ПР у них – это симптомы желудочно-кишечного тракта. Они бывают легкой или умеренной степени выраженности и являются причиной отмены лечения в 1,2% случаев.

Применение нафтидрофурила противопоказано при гиперчувствительности к нему или к какому-либо иному компоненту состава таблетки.

Ввиду возможности появления оксалатов кальция в моче, при продолжительном применении нафтидрофурила, необходимо повышенное внимание при наличии данных гипероксалатурии и при рецидивирующем нефролитиазе.

## Дузофарм (нафтидрофурил) таблетки 50 мг № 30,60,90

Вазодилаторный эффект нафтидрофурила может стать причиной понижения артериального давления, что требует контроля этого показателя и при наличии ортостатической гипотонии препарат также не применяется.

Установленное влияние нафтидрофурила на проводниковую систему сердца при его парентерального введении связано с противопоказанием его применения при тяжелых аритмиях, свежем инфаркте миокарда и при выраженной сердечной недостаточности.

Нафтидрофурил повышает электрическую активность мозга, что требует избегать его назначения больным с повышенной судорожной активностью мозга.

### **5.3. Режим дозирования – обобщение результатов**

Исследования с применением разных доз нафтидрофурила при ИС и синдроме Raynaud доказывают наличие оптимальной эффективности при суточной дозе 400 - 600 мг, разделенной в три приема.

Ввиду отсутствия существенных различий эффекта суточных доз нафтидрофурила у больных с хроническими инсультами мозга и сосудистой деменцией, при этих патологических состояниях рекомендуется суточная доза нафтидрофурила 300 – 400 мг.

### **5.4. Соотношение польза/риск – обобщение результатов**

Нафтидрофурил является хорошо известным представителем фармакологического класса вазоактивных медикаментов, которые широко используются для лечения заболеваний периферических сосудов и сосудов мозга. Его эффективность при лечении этих заболеваний установлена в клинических исследованиях. Профиль его безопасности хорошо изучен. Противопоказания и предупреждения относительно его использования хорошо известны.

На основании фармакологических свойств, данных клинических исследований, а

также накопленного в течение нескольких десятилетий клинического опыта можно сделать вывод, что польза от лекарственного препарата Дузофарм (Dusopharm, нафтидрофурилаоксалат) при лечении больных обструктивной болезнью периферических артерий и болезнью сосудов мозга несравнимо больше по сравнению с риском его применения.

## Библиография

1. Achache F, Titze P, Movaffaghy A, Mermoud A. Effect of naftidrofuryl (praxilene) on optic nerve head blood flow in the patient with glaucoma. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1999;214(5):260-262.
2. Adhoute G, Bacourt F, Barral M, et al. Нафтидрофурил in chronic arterial disease. Results of a six month controlled multicenter study using naftidrofuryl tablets 200мг . *Angiology* 1986; 37: 160-167.
3. Barradell LB, Brogden RN. Oral naftidrofuryl: a review of its pharmacology and therapeutic use in the management of peripheral occlusive arterial disease. *Drugs Aging* 1996; 8(4): 299-322.
4. Boeijinga PH, Nedelec JF, Demazieres A, Souan ML, Gamand S, Gilles C, Parot P, Staner L, Luthringer R, Macher JP. Characterization of the CNS effects of naftidrofuryl (Praxilene) by quantitative EEG and functional MRI: a study in healthy elderly subjects. *Neuropsychobiology* 2003; 48:160-168.
5. Bocalon H. Intermittent claudication in older patients: practical treatment guidelines. *Drugs Aging* 1999; 14: 247-259.
6. Bornstein S, Tastayre R, Mosnier M. *Rev Geriatrie* 1993; 18(6): 355-362.
7. Brevetti G, Anecchini R, Bucur R. Intermittent claudicatio: pharmaco-economic and quality-of-life aspects of treatment. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(3): 169-181.
8. Butler JV, Mulkerrin EC, O`Keeffe ST. Nocturnal leg cramps in older people. *Postgrad Med J* 2002; 78:596-598.
9. Calvert R, Mumtaz F, Dashwood M, Khan M, Morgan R, Mikhalidis D, Thompson C. Reduction of endothelin-I binding and inhibition of endothelin-I-mediated detrusor contraction by naftidrofuryl. *Clinical Science* 2002; 103(suppl.48): 4595-4635.
10. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Mavrogiannaki A, et al. Нафтидрофурил-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(6): 1448-1450.
11. Clyne CA, Galland RB, Fox MJ, Gustave R, Jantet GH, Jamieson CW. A controlled trial of naftidrofuryl (Praxilene) in the treatment of intermittent claudicatio. *Br J Surg* 1980; 67: 347-348.

## Дузофарм (нафтидрофурил) таблетки 50 мг № 30,60,90

12. Davinroy M, Mosnier M. Double-blind clinical evaluation of naftidrofuryl in Raynaud`s phenomenon. *La semaine des hopitaux de Paris* 1993; 69: 1322-1326.
13. D`Hooge D, Lehert P, Clement DL. Naftidrofuryl in quality of life (NIQOL); a Belgian study. *Int Angiol* 2001; 20: 288-294.
14. Emeriau J, Lehert P, Mosnier M. Efficacy of naftidrofuryl in patients with vascular or mixed dementia: results of a multicenter, double-blind trial. *Clin Ther* 2000; 22(7): 834-844.
15. Fawcett A, Vashisht R, Shankar A, Dawson PM, O`Malley MK, Nott DM, Springall RG. Microvascular disease and anastomotic dehiscence in the colon. *Br J Surg* 1995; 82(11): 1483-1485.
16. Goldsmith D, Wellington. Naftidrofuryl. A review of its use in the treatment of intermittent claudicatio. *Drugs Aging* 2005; 22(11): 967-977.
17. Grossman WM, Standl A, May U, van Laak HH, Hirsche H. Нафтидрофурил in the treatment of mild senile dementia. A double-blind study. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23(6): 265-273.
18. Hiatt William R. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N. Engl. J. Med.*, Vol. 344, No.21-May, 2001.
19. Hirsch JL, Bensoussan JJ, Mosnier M, Lehert P. Evaluation of the efficacy and tolerance of naftidrofuryl in patients presenting with exertional angina. Multicenter double-blind versus placebo study. *Ann Cardiol Angeiol* 1999; 48(2): 137-145.
20. Hulot t, Gamand S, Dupain T, et al. Influence of age on the pharmacokinetics of naftidrofuryl after single oral dose administration in elderly versus young healthy volunteers. *Arzneimittelforschung Drug Res* 1998; 48: 900-904.
21. Israel L, Dell`accio E, Hugonot R. Action combinee du Praxilene et d`exercices d`entrainement mental sur les troubles de la memoire de sujets ages. *Psychol Med* 1989; 21(8): 1219-1234.
22. Jacoby D, Mohler III ER. Drug treatment of intermittent claudicatio. *Drugs* 2004; 64(15): 1657-1670.
23. Jagroop IA, Mikhailidids DP. Effect of endothelin-1 on human platelet shape

- change: reversal of activation by naftidrofuryl. *Platelets* 2000; 11(5): 272-277.
24. Kieffer E, Bahnini A, Mouren X, et al. A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudicatio: findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS). *Int Angiol* 2001; 20: 58-65.
  25. Kioueh I, Mosnier M, Bui-Xuan B, Frassati D, Descotes J, Timour Q. Deleterious cardiac effects of serotonin in myocardial ischemia: role of нафтидрофурил. *Ann Cardiol Angeiol* 2001; 50(4): 229-238.
  26. Kriessman A, Neiss A. Clinical demonstration of efficacy of naftidrofuryl in intermittent claudicatio. *Vasa* 1988; 17 suppl. 24: 27-32.
  27. Le Devehar C, Khodabandehlou T, Mosnier M. Effect of naftidrofuryl on platelet aggregation in plasma from aspirin treated patients: an in vitro study. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000; 22(3): 197-204.
  28. Lehert P, Riphagen FE, Gamand S. The effect of naftidrofuryl on intermittent claudicatio: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 suppl.3: 81-86.
  29. Liard F, Benichou AC, Gamand S, et al. The effects of naftidrofuryl on quality of life. *Dis Manage Health Outcomes* 1997; 2 Suppl. 1: 71-78.
  30. Maass U, Amberger HG, Bohme H, et al. Naftidrofuryl in arterial occlusive disease: controlled multicenter double-blind study with oral administration. *Dtsch Med Wochenschr* 1984; 109(19): 745-750.
  31. Marconi A, Darquenne S, Boulmerka A, et al. Naftidrofuryl-driven regulation of endothelial ICAM-1 involves nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 2003; 34(5): 616-625.
  32. Mermoud A, Faggioni R, Van Melle GD. Double-blind study in the treatment of normal tension glaucoma with naftidrofuryl. *Ophthalmologia* 1990; 201(3): 145-151.
  33. Michiels C, Arnould T, Janssen D, et al. Effects of naftidrofuryl on hypoxia-induced activation and mortality of human endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267(2): 904-911.
  34. Moher D, Pham B, Ausejo M, Saenz A, Hoad S, Barber G. Pharmacological management of intermittent claudicatio: a meta-analysis of randomized trials. *Drugs* 2000; 59(5): 1057-1070.

35. Mouren X, Cailard P, Bensoussan JJ, et al. The effect of naftidrofuryl on transcutaneous oxygen tension during a treadmill test in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Vasc Med* 1998; 3(1): 9-14.
36. Möller HJ, Hartmann A, Kessler C, Rainer M, Brown T, Gamand S, Lehert P. Naftidrofuryl in the treatment of vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251: 247-254.
37. Nilsen UH. Effects of naftidrofuryl on microcirculatory cold sensitivity in Raynaud`s phenomenon. *Br Med J* 1979; 1:20-21.
38. Martindale 34-th ed. P. 964.
39. Nishigaki R, Umemura K, Okui K, et al. The pharmacokinetical analysis of the fate of naftidrofuryl oxalate (LS121) in human subjects. II. Estimation of the first-pass effect after oral administration. *Yakugaku Zasshi* 1986; 106: 916-923.
40. Rosenblum WI. Inhibition of constriction of cerebral arteriols in vivo by нафтидрофурил.. Action against serotonin and dinoprost. *Arzneimittelforschung* 1987; 37(5):495-497.
41. Spengel F, Brown TM, Poth, et al. Naftidrofuryl can enhance the quality of life in patience with intermittent claudicatio. *Vasa* 1999; 28(3): 207-212.
42. Sternitzky R, Kessler H, Mrowietz C, Pindur G, Jung F. Effect of naftidrofuryl on intramuscular partial oxygen pressure (pO<sub>2</sub>) prior to, during and after physical load on the treadmill I apparently healthy subjects. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002; 27(3-4): 185-191.
43. Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology*. 1992; 42(6): 1185-1193.
44. Trubestein G, Bohme H, Heindrich H, et al. Naftidrofuryl in chronic arterial disease: results of a controlled multicenter study. *Angiology*, 1984, 35: 701-708.
45. Rocca WA, Hofman A, Brayne C, et al. The prevalence of vascular dementia in Europe: facts and fragments from 1980-1990 studies. EURODEM-Prevalence Research Group. *Ann Neurol*. 1991; 30(6): 817-824.
46. Saldamann F, Funel A, Jacquet P. Efficacy of нафтидрофурил in patients with



ESKO PHARMA  
excellence is in idea

## Дузофарм (нафтидрофурил) таблетки 50 мг № 30,60,90

- moderate senile dementia. *Curr Med Res Opin* 1991; 12(6): 379-389.
47. A. Shaw AW, ohnson RH. The effect of naftidrofyril on the metabolic response to exercise in man. *Acta Neurol Scand* 1975; 52: 231-237.
48. Spagnoli, A., Tognoni, G. "Cerebroactive" drugs. Clinical pharmacology and therapeutic role in cerebrovascular disorders. *Drugs* 1983; 26: 44-69.
49. Vinckier L, Haltron P, Mosnier M, Cojet J, Devulder B.  
Нафтидрофурил(Praxilene) in the treatment Raynaud'q syndrome. *NPN Medicine* 1985; V: 516-519.
50. Wiernsperger NF. Serotonin, 5-HT<sub>2</sub> receptors, and their blockade by нафтидрофурил: a targeted therapy of vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 suppl 3: S37-S43.