

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НАФТИДРОФУРИЛА В СОСТАВЕ РАННЕЙ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНСУЛЬТНОЙ АФАЗИЕЙ

В. Шишкова, кандидат медицинских наук,

Л. Зотова,

Н. Кан,

Е. Магомедова,

И. Сутюшева,

Н. Малюкова

Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва

E-mail: veronika-1306@mail.ru

Оценивается динамика темпов восстановления речевых функций у пациентов, перенесших ишемический инсульт в левом полушарии головного мозга, на фоне включения в схему лечения препарата нафтидрофурила (Дузофарм) в дозе 300 мг в сутки.

Ключевые слова: неврология, ишемический инсульт, постинсультная афазия, реабилитация, нафтидрофурил.

Ежегодная смертность от инсультов в России — одна из наиболее высоких в мире. Показатели заболеваемости и смертности от инсульта среди лиц трудоспособного возраста в России увеличились за последние 10 лет более чем на 30%. Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет 34,6%, а в течение 1 года умирают примерно 50% заболевших. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения, 1/3 перенесших его больных нуждаются в посторонней помощи, еще 20% не могут самостоятельно ходить, лишь каждый 5-й может вернуться к трудовой деятельности. Инсульт накладывает особые обязательства на членов семьи больного, значительно снижая их трудовой потенциал, и ложится тяжелым социально-экономическим бременем на общество в целом [1–3].

Реабилитация больных после инсульта не исчерпывается мероприятиями по восстановлению только двигательных функций. Другие расстройства, обуславливающие необходимость проведения реабилитации, включают нарушения речи (различные афазии) и других высших корковых функций, сенсорные расстройства, дисфагию, зрительные нарушения и др. [4].

Афазия наблюдается более чем у 1/3 больных, перенесших инсульт, локализующийся в левой гемисфере, в 70% случаев сочетающаяся с парезом мышц языка, то есть речевые нарушения имеют сложное патогенетическое происхождение, что требует комплексного подхода к реабилитации. Выделяют следующие виды афазий: моторная (нарушение произвольной собственной речи), сенсорная (нарушение понимания речи окружающих), амнестическая (речевые нарушения проявляются только в забывании названия отдельных предметов и действий), сенсомоторная (нарушены и собственная речь, и понимание речи окружающих), крайним выраже-

нием которой является тотальная афазия (собственная речь полностью отсутствует, больной не понимает речь окружающих) [5]. Афазия обычно сопровождается нарушением других связанных с речью функций — письма (аграфия) и чтения (алексия). Другой частый вид речевых нарушений после инсульта — дизартрия, для которой характерно нарушение правильной артикуляции звуков при сохранности «внутренней» речи, понимания речи окружающих, чтения и письма. Прогностически наиболее неблагоприятным фактором для восстановления речи является наличие в острой стадии инсульта тотальной и грубой сенсомоторной афазии, особенно если выраженные сенсомоторные нарушения сохраняются в течение 3–4 мес.

К основным принципам реабилитации больных, перенесших инсульт, следует отнести раннее начало реабилитационных мероприятий с активизацией пациента, мультидисциплинарный организованный подход, непрерывность, последовательность и преемственность на всех этапах ее проведения. Основным методом реабилитации больных с постинсультными речевыми нарушениями являются длительные и систематические психолого-педагогические коррекционные занятия (индивидуальные и коллективные), которые могут проводить нейродефектологи (логопеды-афазиологи) и нейропсихологи [6, 7]. Традиционно сложилось так, что в России этим в основном занимаются логопеды, окончившие дефектологический факультет педагогических институтов и университетов и прошедшие курс специализации по афазиологии. В Москве успешно работает Центр патологии речи и нейрореабилитации, в штате крупных больниц, реабилитационных центров, базовых районных поликлиник имеется должность логопедов-афазиологов.

В настоящее время постинсультный период принято подразделять на 4 периода: острый (первые 3–4 нед); ранний восстановительный (первые 6 мес); поздний восстановительный (от 6 мес до 1 года) и резидуальный (>1 года). Речевую реабилитацию необходимо начинать уже в остром периоде инсульта, как только позволит общее состояние больного и его сознания [7]. В свою очередь, в раннем восстановительном периоде можно выделить 2 временных интервала: до 3 мес, когда в основном происходит восстановление объема движений и силы в паретичных конечностях и заканчивается формирование постинсультной кисты, и от 3 до 6 мес, когда продолжается восстановление утраченных двигательных навыков. Восстановление речи, социальная и психическая реадaptация занимают более длительное время [5]. Занятия по восстановлению речи рекомендуется проводить на фоне приема ноотропных препаратов, оказывающих активирующее влияние на интегративные функции мозга: речь, память, внимание, способность к обучению. К медикаментозным средствам, доказавшим свою эффективность в нейрореабилитации, сегодня относят церебролизин, холина альфосцерат, мемантин и пирацетам [5, 8]. Учитывая, что в основе реабилитации после инсульта лежит нейропластичность — свойство мозга изменять свою функциональную и структурную реорганизацию, способность различных его структур вовлекаться в разные формы деятельности, более предпочтительными препаратами могут считаться те, у которых имеется доказанный нейротрофический и вазотропный эффекты [5, 9]. Одним из перспективных препаратов данной группы является препарат нафтидрофурил (Дузофарм) производства компании ЕСКО ФАРМА.

В недавнем открытом проспективном сравнительном исследовании проанализированы результаты лечения 650 пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ) [10]. Половине пациентов, перенесших ИИ, через 2–4 нед назначали нафтидрофурил (Дузофарм) производства компании ЕСКО ФАРМА в дозе 300 мг/сут, длительность курса составила 2 мес. Согласно результатам исследования, применение Дузофарма повышало эффективность реабилитации больных после перенесенного инсульта (статистически достоверно по сравнению с пациентами контрольной группы увеличились степень восстановления неврологических функций и уровень бытовой адаптации). Кроме того, прием Дузофарма сопровождался достоверным улучшением эмоционального состояния. Подобные результаты были получены В.А. Парфеновым и соавт. в исследовании эффективности применения Дузофарма в дозе 300 мг в сутки у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями, в том числе после перенесенного инсульта (2016) [11]. В 2011 г. опубликован Кохрейновский обзор, посвященный эффективности и безопасности нафтидрофурила при деменции [12]. Из 28 релевантных публикаций для тщательного итогового анализа были отобраны 9, которые отражали результаты терапии 847 пациентов в 9 качественно проведенных рандомизированных слепых плацебоконтролируемых исследованиях (6 из них выполнены в одном центре, 1 – в 2 центрах, 2 исследования были мультицентровыми). Доза нафтидрофурила составляла от 300 до 600 мг/сут, а продолжительность приема – от 2 до 12 мес. Результаты подтвердили положительный эффект нафтидрофурила в отношении улучшения поведенческих и когнитивных функций, а также функциональных возможностей и коррекции нарушений настроения у пациентов с деменцией. Положительное влияние препарата на когнитивные функции выявлялось преимущественно у пациентов с сосудистой деменцией [12].

Однако исследования применения нафтидрофурила с акцентом на речевом компоненте реабилитации после инсульта не проводились. Таким образом, целью настоящего открытого рандомизированного контролируемого исследования явилось комплексное изучение динамики темпов восстановления речевых функций у пациентов, перенесших ИИ в левом полушарии головного мозга, на фоне включения в схему лечения препарата нафтидрофурил (Дузофарм) в дозе 300 мг в сутки.

Всего в исследовании приняли участие 60 человек (31 мужчина, 29 женщин; возраст на момент развития 1-го ИИ – 45–75 лет), поступившие на реабилитацию в стационарное отделение с круглосуточным пребыванием Центра патологии речи и нейрореабилитации.

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1-й ИИ в левом полушарии головного мозга (бассейн левой средней мозговой артерии);
- верификация диагноза по анамнестическим, клиническим данным и данным нейровизуализации – магнитно-резонансной (МРТ)/компьютерной томографии головного мозга (допускались наличие признаков хронической ишемии головного мозга и указания о возможном перенесении транзиторных ишемических атак);
- поступление в Центр патологии речи и нейрореабилитации в восстановительный период после инсульта от 1 мес до 1 года.

Критерии исключения:

- повторный инсульт;

- локализация очага не в левом полушарии головного мозга;
- геморрагический инсульт либо субарахноидальное кровоизлияние;
- выраженная гипотензия;
- хроническая сердечная недостаточность III–IV степени;
- приверженность алкоголизации и наркомании;
- установленная гиперчувствительность к нафтидрофурилу.

В отделении все пациенты были осмотрены и динамически наблюдались на протяжении всего периода реабилитации врачами в стационарном отделении: неврологом, терапевтом, психиатром, эндокринологом, кардиологом.

Всем пациентам, включенным в исследование, были выполнены инструментальные методы исследования:

- антропометрические измерения: масса, рост, расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение объема бедер и талии;
- электрокардиография в 12 стандартных отведениях – для исключения нестабильных изменений;
- электроэнцефалография по стандартной методике – для исключения эпилептических паттернов;
- дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий;
- МРТ головного мозга – для верификации очагового поражения головного мозга, анализа топика и размеров постинсультных изменений, наличия признаков хронической ишемии;
- двукратное исследование крови – в начале курса лечения и по его завершении с целью определения стандартных биохимических, гематологических и коагуляционных показателей крови.

Всем пациентам, включенным в исследование, проведено двукратное нейропсихологическое обследование высших психических функций (ВПФ) с выделением форм афазий и определением количественной оценки речи в баллах (КОР), отражающих степень выраженности речевых нарушений. Нейропсихологическое исследование состояния ВПФ проводилось в русле методологии А.Р. Лурия в соответствии с представлениями о системной динамической локализации ВПФ с использованием принципа синдромного анализа [13–15]. Исследование (клинико-психологический эксперимент) включало задания, направленные на оценку речи (экспрессивной, импрессивной), памяти (слухоречевой, зрительной), праксиса (кинестетического, кинестетического), гнозиса (слухового, зрительного, тактильного), конструктивной деятельности, интеллектуальных функций. Для стандартизации нейропсихологических проб использовали Карту нейропсихологического исследования больных с нарушениями высших психических функций [15]. Количественный анализ степени выраженности речевых нарушений проводили с использованием Методики количественной оценки речи при афазии [16], в которой производится балльная оценка экспрессивной речи (ответы в диалоге, называние предметов и действий, составление фраз и рассказов) и импрессивной речи (понимание вопросов диалога, значений слов, обозначающих предметы и действия, логико-грамматических конструкций, простых и сложных инструкций). За одно задание в каждом из разделов в зависимости от успешности выполнения пациенту начисляется определенное количество баллов. По итогам суммирования баллов за выполнение всех заданий определялась степень выраженности речевого дефекта для каждого пациента основной группы:

- ≤ 90 баллов – очень грубая степень выраженности афазии;
- 90–130 баллов – грубая степень;
- 130–260 баллов – средняя степень;
- ≥ 260 баллов – легкая степень.

Таким образом, в результате анализа нарушений различных видов речевой деятельности и проведения количественной оценки степени выраженности речевых нарушений мы имели возможность определить для каждого больного «речевой диагноз»: выявить преимущественную речевую симптоматику при смешанных речевых расстройствах, а также оценить степень выраженности речевого дефекта, а в конце исследования – динамику реабилитационного процесса.

Курс нейрореабилитационного лечения, включающий в себя комплексный междисциплинарный подход, составлял 45 дней для каждого больного. Все пациенты ежедневно получали базовую медикаментозную терапию основных сердечно-сосудистых, эндокринных, неврологических заболеваний. Ежедневно проводились занятия лечебной физкультуры, массаж, физиопроцедуры, проводились индивидуальные и групповые занятия с нейродефектологами (логопедами) и нейропсихологами.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. в Эдинбурге (Шотландия). От каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с применением пакета анализа Microsoft Excel, а также при помощи пакета программ Statistica 6.0. Распределение количественных данных, отличных от нормального, описывались с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25% и 75% процентилей, то есть верхней границы 1-го и нижней границы 4-го квартилей. Различия считали достоверными при показателе $p \leq 0,05$.

В исследование включены пациенты ($n=60$) в восстановительном периоде после первого перенесенного ИИ в левом полушарии; Me возраста составила 64 года (интерквартильный размах – от 56 до 69 лет). Сопутствующая патология у включенных в исследование была представлена артериальной гипертензией – у 60 (100%), сахарным диабетом типа 2 – у 10 (17%), фибрилляцией предсердий – у 5 (8%), ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом – у 6 (10%), хронической сердечной недостаточностью I функционального класса – у 2 (3%) пациентов.

В результате первичного анализа нарушений различных видов речевой деятельности и проведения количественной оценки степени выраженности речевых нарушений по тяжести пациенты были распределены следующим образом:

- очень грубая степень выраженности афазии – 10 (17%);
- грубая степень – 6 (10%);
- средняя степень – 39 (65%);
- легкая степень – 5 (8%).

Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы методом конвертов и составили 2 группы по 30 человек. В 1-й группе пациентам в лечебный комплекс нейрореабилитации был включен препарат нафтидрофурил (Дузофарм) 300 мг в сутки (прием был разделен на 3 раза по 100 мг). Пациентам 2-й группы нафтидрофурил в комплексную терапию не добавлялся. Все включенные в исследование паци-

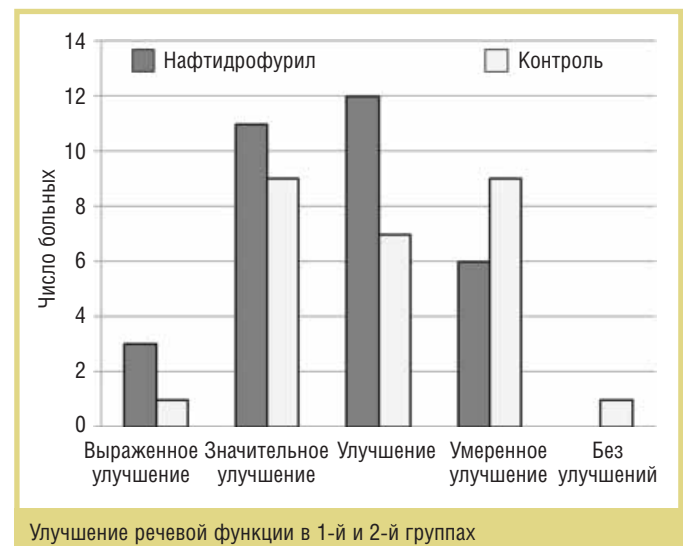
енты получали антигипертензивную, гиполипидемическую, антиагрегантную или антикоагулянтную терапию, а также препараты для контроля уровня глюкозы в крови (у больных сахарным диабетом). Пациенты в обеих группах на протяжении всего периода наблюдения не получали антидепрессанты, дофаминергические, глутаматергические и холинергические препараты и другие ноотропные препараты (кроме нафтидрофурила в 1-й группе).

Согласно оценочным критериям [16], в конце первого 45-дневного цикла нейрореабилитации результаты КОР были оценены в баллах и получены интервалы, соответствующие разным вариантам улучшений:

- выраженное улучшение соответствовало увеличению КОР более чем на 50 баллов;
- значительное улучшение – 30–45 баллов;
- улучшение – 15–30 баллов;
- умеренное улучшение – 0–14 баллов;

Итоговый анализ различных вариантов улучшения речевой функции представлен на рисунке. Отмечено достоверное улучшение в группах терапии с применением нафтидрофурила, причем улучшение на фоне добавления в схему препарата нафтидрофурил (Дузофарм) было значимо в рангах «выраженное» и «значительное», в отличие от группы контроля, где отмечено умеренное улучшение и были пациенты без улучшения речевой функции к концу первого цикла комплексной нейрореабилитации. Наиболее эффективной данная терапия оказалась в группах с очень грубыми и грубыми речевыми нарушениями, приводя к максимально возможному улучшению состояния речи у таких пациентов. Данный эффект нафтидрофурила (Дузофарм) можно связать с улучшением состояния микроциркуляции, эндотелиальной функции и энергетического потенциала нейронов – процессов, которые отвечают за активизацию восстановления после ишемических нарушений [10–12].

В процессе исследования также оценивались эмоциональные нарушения, влияющие на степень вовлеченности пациента в процесс нейрореабилитации, а также на приверженность терапии [17]. Учитывая, что все включенные в исследование пациенты исходно имели разной степени выраженности смешанные тревожно-депрессивные расстройства, проведена оценка выраженности данных нарушений по Госпитальной шкале тревоги и депрессии Гамильтона



Динамика изменения значений HADS-теста

Показатель	0-й день	30-й день	45-й день
<i>Контроль</i>			
Тревога	9 (8; 10)	9 (8; 10) ¹	9 (8; 10) ²
Депрессии	8 (8; 9)	8 (8; 9)	8 (8; 9) ⁵
<i>Дузофарм</i>			
Тревога	8,5 (8; 9,8) ^{3,4}	7 (7; 8) ^{1,3}	6 (5; 6) ^{2,4}
Депрессии	8 (8; 9) ⁶	8 (8; 9)	6 (5,3; 6) ^{5,6}

Примечание. Данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей – Ме (25%; 75%); ¹⁻⁶ – $p < 0,001$.

(HADS) в обеих группах до и после терапии. Полученные результаты представлены в таблице. Как видно из представленных данных, исходно выраженность тревожно-депрессивных расстройств у пациентов 1-й и 2-й групп достоверно не различались ($p > 0,05$). На фоне 45-дневной терапии препаратом нафтидрофурил (Дузофарм) в дозе 300 мг в сутки, в 1-й группе отмечено значимое улучшение состояния пациентов по обоим показателям (тревоге и депрессии), которое носило достоверный характер при сравнении с исходными показателями в 1-й группе ($p < 0,001$) и в группе контроля ($p < 0,001$), что подтверждает высокую эффективность данной терапии. Таким образом, настоящее исследование показало, что терапия нафтидрофурилом (Дузофарм) в дозе 300 мг в сутки сопровождается достоверным уменьшением выраженности депрессии и может снизить потребность в антидепрессантах у пациентов.

Переносимость препарата нафтидрофурил (Дузофарм) в дозе 300 мг в сутки оценена пациентами и врачами как хорошая. За все время наблюдения ни один из пациентов 1-й группы не выбыл из исследования, не отмечено случаев непереносимости или отказа от терапии препаратом нафтидрофурил (Дузофарм). Побочные эффекты или аллергические реакции также не зарегистрированы. Кохрейновский обзор по применению нафтидрофурила, пентоксифиллина и других лекарственных средств в терапии заболеваний сосудов показал, что нафтидрофурил – одно из наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств [18]. Результаты нашего исследования коррелируют с ранее полученными данными и показывают эффективность и безопасность лекарственного препарата нафтидрофурил (Дузофарм) у пациентов с перенесенным ранее инсультом [10–12, 18].

Таким образом, можно сделать вывод о клинической эффективности применения нафтидрофурила (Дузофарм) в дозе 300 мг в сутки в дополнение к стандартному курсу ранних нейрореабилитационных мероприятий у пациентов с постинсультной афазией разной степени выраженности.

Литература

- Redon J., Olsen M., Cooper R. et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure // *Eur. Heart J.* – 2011; 32: 1424–31.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // *Журн. неврол. и психиат.* – 2007; 8: 4–10.
- Скворцова В.И. Принципы ранней реабилитации больных с инсультом // *Инсульт (Журн. неврол. и психиат. – Прил.)*. – 2002; 7: 28–33.
- Burns M. Application of Neuroscience to Technology in Stroke Rehabilitation // *Top Stroke Rehabil.* – 2008; 15: 570–9.
- Кадыкова А.С., Черникова Л.А., Шапаронова В.Н. Реабилитация неврологических больных / М.: МЕДпресс-информ, 2008; 560 с.
- Шкловский В.М. Концепция нейрореабилитации больных с последствиями инсульта // *Инсульт (Журн. неврол. и психиат. – Прил.)*. – 2003; 8: 10–23.
- Шкловский В.М., Визель Т.Г. Восстановление речевой функции у больных с разными формами афазии / М.: Ассоциация дефектологов, В. Секачев; 2000; 96 с.
- Лукьянюк Е.В., Шкловский В.М., Малюкова Н.Г. Опыт применения акадиноламантина в резидуальном периоде инсульта // *Инсульт (Журн. неврол. и психиат. – Прил.)*. – 2010; 12: 28–33.
- Гомазков О.А. Нейротрофические и ростовые факторы мозга: регуляторная специфика и терапевтический потенциал. В сб.: *Успехи физиологических наук*. 2005; 36 (2): 1–25.
- Ковальчук В., Токарева Е. Медикаментозная реабилитация как возможность улучшения функционального состояния пациентов после инсульта // *Врач.* – 2015; 9: 52–5.
- Парфенов В.А., Локшина А.Б., Гришина Д.А. и др. Применение нафтидрофурила при умеренных сосудистых когнитивных расстройствах // *Мед. совет. (Неврология)*. – 2017; 1: 8–12.
- Lu D., Song H., Hao Z. et al. Naftidrofuryl for dementia (Review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011; 12: CD002955. DOI: 10.1002/14651858.CD002955.pub4.
- Лурия А.П. Высшие корковые функции человека / М.: Изд-во МГУ, 1969; 505 с.
- Лурия А.П. Основы нейропсихологии / М., 1973; 374 с.
- Шкловский В.М., Визель Т.Г. Карта нейропсихологического обследования больных с нарушениями высших психических функций / М., 1995; 61 с.
- Цветкова Л.С., Ахутина Т.В., Пылаева Н.М. Методика оценки речи при афазии / М.: Изд-во МГУ, 1981; 67с.
- Lezak M. ed. *Neuropsychology Assessment* / New York: New York University Press, 1983.
- de Backer T., Vander Stichele R., Leheret P. et al. Naftidrofuryl for intermittent claudication // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012; 12: CD001368.

EVALUATION OF THE EFFICACY OF NAFTIDROFURYLUM AS PART OF EARLY COMPREHENSIVE REHABILITATION IN PATIENTS WITH POSTSTROKE APHASIA
V. Shishkova, Candidate of Medical Sciences; L. Zotova, N. Kan, E. Magomedova, I. Sutyusheva, N. Malyukova

Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow

The paper estimates the time course of changes in the rate of speech function recovery in patients with prior ischemic stroke in the left hemisphere of the brain when naftidrofurylum (Dusopharm) in a daily dose of 300 mg is incorporated into a treatment regimen.

Key words: neurology, ischemic stroke, poststroke aphasia, rehabilitation, naftidrofurylum.