

Белова А.Н.¹, Шакурова Д.Н.², Гаязова Е.В.²

¹ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

²ГБУЗ Городская клиническая больница № 3, Нижний Новгород, Россия

¹603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 18/1;

²603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 21

Нафтидрофурил в терапии цереброваскулярных заболеваний: обзор литературы и собственные наблюдения

На основании обзора зарубежной и отечественной литературы анализируется эффективность нафтидрофурила при цереброваскулярной патологии. Нафтидрофурил является антагонистом серотониновых 5-HT₂-рецепторов и воздействует на энергетический метаболизм клеток головного мозга, преимущественно в условиях гипоксии или ишемии. Кратко рассмотрены результаты доклинических исследований препарата, доказывающие его антиспазмическое и нейропротективное действие, способность нормализовать микроциркуляцию в условиях гипоксии. Экспериментальные данные послужили основанием для дальнейшего изучения эффективности нафтидрофурила при инсульте, хронической ишемии головного мозга и сосудистой деменции. Показано, что применение нафтидрофурила статистически достоверно повышало эффективность реабилитации больных, перенесших инсульт, и сопровождалось достоверным улучшением психоэмоционального состояния. Согласно данным Кохрановского обзора, у пациентов с сосудистой деменцией на фоне применения нафтидрофурила отмечалась тенденция к улучшению исполнительных и когнитивных функций, поведения, настроения. При хронической ишемии мозга отмечено позитивное влияние препарата на самочувствие больных.

Приведены собственные данные, подтверждающие эффективность препарата у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Данные литературы также свидетельствуют о хорошем профиле переносимости и безопасности при пероральном приеме нафтидрофурила у больных с цереброваскулярной патологией.

Ключевые слова: нафтидрофурил; инсульт; деменция; цереброваскулярная патология.

Контакты: Анна Наумовна Белова; anbelova@mail.ru

Для ссылки: Белова АН, Шакурова ДН, Гаязова ЕВ. Возможности применения нафтидрофурила в терапии цереброваскулярных заболеваний: обзор литературы и собственные наблюдения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;7(4):110–115.

Possibilities of using naftidrofuryl in the therapy of cerebrovascular diseases: Literature review and the authors' observations

Belova A.N.¹, Shakurova D.N.², Gayazova E.V.²

¹Volga Federal Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia;

²City Clinical Hospital Three, Nizhny Novgorod, Russia

¹18/1, Verkhne-Volzhsкая Emb., Nizhny Novgorod 603155

²21, Verkhne-Volzhsкая Emb., Nizhny Novgorod 603155

The efficacy of naftidrofuryl in treating cerebrovascular diseases is analyzed on the basis of a review of the Russian and foreign literature. Naftidrofuryl is a serotonin 5-HT₂ receptor antagonist and acts on brain energy metabolism mainly during hypoxia or ischemia. The results of preclinical studies proving the antispasmodic and neuroprotective properties of the drug and its capacity to normalize microcirculation in hypoxia are briefly considered. Experimental findings served as a basis for further studies of the efficacy of naftidrofuryl in patients with stroke, chronic cerebral ischemia, or vascular dementia. The use of naftidrofuryl (dusopharm) was demonstrated to statistically significantly enhance the efficiency of rehabilitation in post-stroke patients and to be followed by significant psychoemotional improvement. According to a Cochrane review, the naftidrofuryl-treated patients with vascular dementia showed a tendency towards better executive and cognitive functions, behavior, and mood. The drug was noted to have a positive effect on the health of patients with chronic cerebral ischemia.

The authors provide the data of their trial of naftidrofuryl used in patients with dyscirculatory encephalopathy, which have confirmed its efficacy in this category of patients. The data available in the literature suggest that oral naftidrofuryl has a good tolerability and safety profile in patients with cerebrovascular diseases.

Key words: naftidrofuryl; stroke; dementia; cerebrovascular diseases.

Contact: Anna Naumovna Belova; anbelova@mail.ru

For reference: Belova AN, Shakurova DN, Gayazova EV. Possibilities of using naftidrofuryl in the therapy of cerebrovascular diseases: Literature review and the authors' observations. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2015;7(4):110–115.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-110-115>

Цереброваскулярные заболевания являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности населения. Профилактика инсульта основывается на нелекарственных методах (отказ от курения и злоупотребления алкоголем, регулярная физическая активность, поддержание нормальной массы тела, рациональное питание) и коррекции факторов риска (артериальная гипертензия – АГ, гиперхолестеринемия, фибрилляция предсердий и другие заболевания), она позволяет существенно снизить заболеваемость и смертность [1]. Ведение больных в остром периоде инсульта в специализированном отделении с использованием эффективных методов (тромболизис, ранняя вторичная профилактика, ранняя активизация, предупреждение тромбоэмболических осложнений и др.) позволяет снизить смертность от инсульта и уменьшить степень инвалидизации у выживших больных [2].

Активно ведется поиск новых лекарственных средств, способных повлиять на течение и исход сосудистых заболеваний головного мозга. К числу таких препаратов относится нафтидрофурил¹, синтезированный более 40 лет назад. За это время были хорошо изучены его фармакологические свойства [3–6] и доказана высокая эффективность при терапии периферических сосудистых расстройств [7].

Нафтидрофурил показан для лечения окклюзирующей болезни периферических артерий во Франции и Германии с 1968 г., в Великобритании с 1972 г., включен в рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий как единственный вазоактивный препарат с уровнем доказательности А, в Национальный формуляр Великобритании в качестве единственного и безальтернативного препарата для консервативной терапии перемежающейся хромоты (NICE, 2011 [8]; ESC, 2011 [9]). Обнадеживающие результаты терапии заболеваний периферических артерий послужили основанием для исследований нафтидрофурила у пациентов с сосудистой патологией головного мозга.

Механизм действия и доклинические исследования

Нафтидрофурил относится к группе периферических вазодилататоров и является антагонистом серотониновых 5-НТ₂-рецепторов. Медиатор серотонин играет важную роль в вазомоторном регулировании сосудов мелкого калибра (артериол, капилляров). Стенки кровеносных сосудов содержат два типа серотонинергических рецепторов: 5-НТ₁-рецепторы, расположенные на клетках эндотелия и обуславливающие расширение сосудов, и 5-НТ₂-рецепторы, локализованные на клетках гладкой мускулатуры и вызывающие сужение сосудов. Полагают, что при повреждении эндотелиальных клеток (например, при атеросклерозе) 5-НТ₂-рецепторы на гладкой мускулатуре определяют сосудосуживающий эффект серотонина, что сопровождается прогрессированием ишемических нарушений [5]. Нафтидрофурил оказывает на 5-НТ₂-рецепторы противоположное (сосудорасширяющее) действие, блокируя сокращение гладкой мускулатуры сосудов, преимущественно церебральных [10–13]. Поскольку активация 5-НТ₂-рецепторов серотонина происходит лишь на поврежденных участках сосудистой стенки, нафтидрофу-

рил действует избирательно на эти участки и не приводит к расширению интактных сосудов, что исключает возможность развития феномена сосудистого обкрадывания и выраженной артериальной гипотензии [14].

Нафтидрофурил блокирует 5-НТ₂-рецепторы не только в сосудистой стенке, но в тромбоцитах, препятствуя их агрегации и улучшая реологические свойства крови [15, 16]. Кроме того, препарат стимулирует внутриклеточный энергетический метаболизм, в том числе в нейронах, а в условиях ишемии улучшает утилизацию глюкозы, увеличивая обеспеченность тканей кислородом [17, 18].

Эти данные были подтверждены в многочисленных доклинических исследованиях. Показано, что нафтидрофурил способен предотвращать развитие повреждения мозга, вызванного ишемией, в частности за счет улучшения нарушенного метаболизма ацетилхолина [19]. Установлено, что препарат защищает от повреждения нейроны гиппокампа, причем его защитный эффект связан не только с гемодинамическим механизмом, но и с прямым эффектом ингибирования нейромодуляции через блокаду 5-НТ₂-рецепторов серотонина [20]. Показано, что нафтидрофурил достоверно улучшал лекарственно индуцированную амнезию у мышей, при этом эффект был обусловлен ингибированием 5-НТ₂-рецепторов при отсутствии воздействия на 5НТ₁-рецепторы головного мозга [21]. В экспериментах на животных выявлено, что нафтидрофурил оксалат увеличивает хранение пространственной информации, его ноотропный эффект реализуется путем косвенной активации холинергической системы через серотонинергические нейроны [22]; препарат может оказывать нейропротективное действие, улучшая метаболизм (увеличение содержания внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, восстановление уровня глюкозы и гликогена, нормализация измененных ферментных реакций) и выживаемость нейронов [17, 23].

Таким образом, результаты доклинических исследований доказали антиспастическое и нейропротективное действие нафтидрофурила, его способность нормализовать микроциркуляцию в условиях острой и хронической ишемии головного мозга (ХИГМ), что послужило основанием для последующего изучения препарата при инсульте, ХИГМ, сосудистых когнитивных нарушениях (КН).

Инсульт

Исследования нафтидрофурила при ишемическом инсульте проводятся уже более чем 30 лет [24–27]. В нескольких плацебоконтролируемых клинических испытаниях, которые относятся к 1986–1990 гг., отмечена эффективность нафтидрофурила в качестве вспомогательного препарата для лечения пациентов с инсультом [25–27]. Так, А. Сарон и соавт. [24] провели плацебоконтролируемое двойное слепое рандомизированное исследование, в котором 82 пациента в подострой стадии инвалидизирующего инсульта (спустя 30 дней после его развития) на протяжении последующих 60 дней получали исследуемый препарат либо плацебо; при этом все пациенты ежедневно принимали 100 мг аспирина и 300 мг дипиридамола и проходили одинаковую программу реабилитации. В группе, получавшей нафтидрофурил, по сравнению с группой плацебо отмечалась в целом

¹ Препарат зарегистрирован в России в 2014 г. под торговым названием «Дузофарм», компания ЕСКО ФАРМА; в странах Европейского союза разрешен для применения под торговыми названиями Dusodril, Naftodril, Praxilene, Esedril уже более 20 лет.

более выраженная тенденция к улучшению, достигшая статистически значимого уровня по показателям ходьбы и повседневной активности. Восстановление при правостороннем поражении было более эффективным, чем при левостороннем, что, по мнению авторов, могло быть обусловлено корригирующим влиянием нафтидрофурила на одностороннее пространственное игнорирование. Авторы указывают, что подобный эффект наблюдался при применении бромкриптина и считается обусловленным дофамин-агонистическими свойствами этого препарата.

T.J. Steiner и соавт. [27, 28], проанализировавшие 100 случаев острых нарушений мозгового кровообращения, установили, что нафтидрофурил не влияет на уровень смертности в остром периоде инсульта, но улучшает восстановление и сокращает сроки пребывания в стационаре у таких пациентов, что позволяет значительно (на 10,6%) сократить эти статьи расходов в общей стоимости лечения инсульта. В недавнем открытом проспективном сравнительном исследовании проанализированы результаты лечения 650 пациентов, перенесших ишемический инсульт [29]. Половине больных спустя 2–4 нед после развития инсульта назначали дузофарм (нафтидрофурил) в дозе 300 мг/сут, длительность курса составила 2 мес. Согласно результатам исследования, применение дузофарма повышало эффективность реабилитации больных, перенесших инсульт (статистически достоверно по сравнению с пациентами контрольной группы увеличилась степень восстановления неврологических функций и уровень бытовой адаптации), кроме того, прием дузофарма сопровождался достоверным улучшением эмоционального состояния.

Деменция

Первые исследования нафтидрофурила при КН появились еще в начале 70-х годов прошлого века, когда В. Bouvier и соавт. [30] провели двойное слепое плацебоконтролируемое исследование праксилена (первое торговое название нафтидрофурила) у пожилых пациентов под контролем психометрических тестов и показали улучшение когнитивных функций при приеме препарата; лучший эффект достигался при исходно менее выраженном когнитивном дефиците. В последующем исследовании нафтидрофурила у пациентов с КН активно продолжались [31, 32]. W.M. Grossman и соавт. [32] продемонстрировали, что нафтидрофурил улучшает психопатометрические параметры и показатели электроэнцефалографии у пациентов с мягкой и умеренной старческой деменцией. Детальное нейropsychологическое обследование пациентов с умеренными КН показало, что нафтидрофурил достоверно улучшал зрительную, вербальную, цифровую память и концентрацию внимания по сравнению с плацебо [33]. При сосудистой и смешанной деменции прием 600 мг/сут нафтидрофурила на протяжении 1 года приводил к значительному улучшению когнитивной и общих функций и при этом хорошо переносился пациентами [34]. Установлено, что терапия нафтидрофурилом может замедлять прогрессирование сосудистой деменции, при этом по сравнению с плацебо доза нафтидрофурила 400 мг оказалась столь же эффективной, как и доза 600 мг [35]. Нафтидрофурил индуцирует улучшение сна (уменьшая бессоницу) и внимание у здоровых пожилых пациентов, сохраняя таким образом когнитивный потенциал [36].

В 2011 г. был опубликован Кохрановский обзор, посвященный эффективности и безопасности нафтидрофурила при деменции [37]. 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, и 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, но не с болезнью Альцгеймера.

ХИГМ

Исследование эффективности препаратов при ХИГМ сопряжено со значительными методологическими трудностями из-за сложности определения критериев включения, конечных точек, валидных методов оценки состояния пациентов. Поэтому и работ, посвященных применению нафтидрофурила при ХИГМ, мало, представлены они, как правило, небольшими одноцентровыми исследованиями. Так, P. Költringer и соавт. [38] проанализировали влияние приема 400 мг нафтидрофурила в течение 7 дней по сравнению с плацебо на реологические свойства крови у 30 пациентов, страдавших цереброваскулярной болезнью I стадии, с атеросклеротическими бляшками в бифуркации сонной артерии. До и через 4 и 8 дней приема препарата исследовали вязкость и эластичность цельной крови, вязкость плазмы, деформируемость эритроцитов и агрегацию тромбоцитов (спонтанную и индуцированную). Через 8 дней у пациентов, принимавших нафтидрофурил, наблюдалось достоверное улучшение всех указанных параметров, что свидетельствовало об улучшении реологических свойств крови.

Изучено влияние нафтидрофурила на нейрогуморальный гомеостаз и параметры мозговой гемодинамики у 60 больных 50–60 лет с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии, обусловленной АГ [39]. Половина пациентов получала плацебо, другая половина – исследуемый препарат в дозе 200 мг 2 раза в сутки (продолжительность приема не указана). Под влиянием нафтидрофурила у больных с дисциркуляторной гипертонической энцефалопатией наблюдались улучшение настроения, работоспособности, исчезновение головной боли, головокружения, шаткости при ходьбе, а также нормализация содержания серотонина в периферической крови. Авторы делают вывод о том, что нафтидрофурил является препаратом выбора при хронических нарушениях мозгового кровообращения, обусловленных АГ, рекомендуемая суточная доза составляет 400 мг (в 2 приема).

Нами проанализированы данные пациентов, получавших терапию нафтидрофурилом (дузофарм) в рамках наблюдательной несравнительной программы оценки эффективности и переносимости этого препарата при ХИГМ. Целью исследования явилась оценка эффективности и переносимости нафтидрофурила у пациентов с ХИГМ на ос-

новании изучения жалоб больных, объективной неврологической симптоматики, показателей центральной гемодинамики, когнитивных функций, эмоционального состояния на фоне терапии и через 4 нед после окончания приема препарата.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст от 45 до 70 лет; наличие признаков дисциркуляторной энцефалопатии I и II стадии (степень выраженности хронической недостаточности определялась в соответствии с современными отечественными рекомендациями) [40]; готовность и способность принимать участие в программе, подписание информированного согласия. *Критерии исключения:* наличие в анамнезе мозгового инсульта с формированием стойкого резидуального неврологического дефицита; выраженные КН (значения по краткой шкале оценки психического статуса – КШОПС <24 баллов); острый коронарный синдром; хроническая сердечная недостаточность II–III степени; эпилепсия; беременность; психические заболевания, требующие постоянного приема психоактивных препаратов; применение ноотропных и сосудорасширяющих препаратов в период наблюдательной программы и за 1 мес до включения в нее или необходимость применения таких препаратов во время наблюдения; злоупотребление алкоголем или прием наркотических препаратов; другие клинически значимые заболевания и состояния, которые могли изменить результаты исследования либо иметь потенциальный риск для пациентов при их участии в исследовании.

Использованы следующие методы оценки состояния пациентов: физикальный и неврологический осмотр, монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) [41], госпитальная шкала тревоги и депрессии [42], опросник SF-36 для оценки качества жизни пациентов [43].

Исследование проводилось на базе городской клинической больницы № 3 (Нижегородский областной гериатрический центр). В исследование включено 20 пациентов (17 женщин и 3 мужчины) в возрасте от 45 до 62 лет (медиана 53 года) с давностью ХИГМ от 5 до 18 лет. Причинами ХИГМ явилась АГ (7 пациентов), церебральный атеросклероз (4) и сочетание этих заболеваний (9).

Терапию нафтидрофурилом проводили амбулаторно в дозе 100 мг 3 раза в сутки на протяжении 8 нед. Одновременно все пациенты при необходимости получали базисную терапию в соответствии с характером основного заболевания (антигипертензивные средства, статины, антиагреганты) и симптоматическую терапию сопутствующих заболеваний. Осмотр и обследование пациентов осуществляли раз в 4 нед в период приема препарата и через 4 нед после окончания терапии. Завершили полный курс лечения (8 нед) 17 пациентов. Трое пациентов выбыли из исследования в связи с развитием у них на 2-й – 3-й неделе приема препарата нежелательных реакций (НР).

После курса терапии нафтидрофурилом наблюдалась следующая динамика показателей. Через 8 нед терапии 12 пациентов (70,6% завершивших лечение) указали на значительное улучшение самочувствия в виде снижения интенсивности и частоты головной боли, головокружения, шума в ушах; 3 (17,6%) пациента отмечали исчезновение жалоб церебрального характера. У 2 (11,8%) пациентов субъективного улучшения состояния не наблюдалось. Регресс невро-

логической симптоматики, которая при первом визите проявлялась в виде нарушений конвергенции, пирамидной недостаточности, легкой статической и динамической атаксии, касался в первую очередь координационных нарушений, выраженность которых уменьшилась в 35% случаев. Средний уровень систолического/диастолического артериального давления (АД) имел тенденцию к нормализации (132,8±9,7/84,4±7,9 мм рт. ст. при первом визите и 129,7±9,5/80,3±4,5 мм рт. ст. при визите на 8-й неделе). Оценка по шкале MoCA возросла с 24,8±1,7 до 27,8±1,3 балла, тогда как оценка по госпитальной шкале тревоги и депрессии к 8-й неделе терапии снизилась с 7,23±3,2 (шкала тревоги)/6,64±3,7 (шкала депрессии) балла до 6,0±3,3/6,2±3,7 балла. Балл качества жизни по опроснику SF-36 увеличился как по суммарному показателю физического здоровья (44,5±8,1 при исходном визите, 46,0±7,7 при визите на 8-й неделе), так и по суммарному показателю психического здоровья (42,6±8,0 против 45,0±6,6). Нами проведена оценка результатов терапии с позиций врача и пациента. В 13 случаях результат оценен как «хороший» и врачом, и пациентом; в 1 случае как «очень хороший» и врачом, и пациентом; в 1 случае как «хороший» врачом и как «очень хороший» пациентом; в 2 случаях как «хороший» врачом и как «низкий» пациентом. Оценка через 4 нед после завершения курса лечения показала стабильность достигнутых результатов.

Малое число наблюдений и значительный разброс индивидуальных показателей не позволяют делать выводы о статистически достоверных результатах, однако исследование продемонстрировало отчетливую тенденцию к улучшению когнитивных функций, снижению уровня тревоги и депрессии у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии.

Безопасность клинического применения

По данным Кохрановского обзора применения нафтидрофурила у пожилых пациентов с КН, препарат хорошо переносится; статистически достоверной разницы с группой плацебо по частоте развития НР не получено, случаев серьезных НР либо смертельных исходов при приеме нафтидрофурила не зафиксировано [37].

Метаанализ результатов 7 слепых плацебоконтролируемых исследований, в рамках которых 640 пациентов получали терапию препаратом нафтидрофурил при перемежающейся хромоте, показал, что максимальная частота НР составила 0,89 на 100 тыс. пациентов-лет терапии (95% ДИ¹) [44]. Серьезных НР и смертей не зарегистрировано ни в одном из исследований. НР представляли собой преимущественно желудочно-кишечные расстройства, их абсолютный риск составил 2,85% по сравнению с плацебо. Других клинически значимых НР не возникало. Сообщалось об ограниченном количестве неврологических, сердечно-сосудистых, кожных НР, но частота их не отличалась от таковой в группе плацебо. Еще один обзор продемонстрировал, что нафтидрофурил не оказывает существенного влияния на систолическое, диастолическое или среднее АД [45]. Почечная недостаточность не влияет на фармакокинетику нафтидрофурила при пероральном приеме [46]. Пожилой возраст также не сказывается на фарма-

¹ ДИ – доверительный интервал.

кокинетике при пероральном приеме нафтидрофурила, следовательно, нет необходимости корректировать дозу препарата у пациентов этой группы [47].

В нашем исследовании НР наблюдались у 3 пациентов и проявлялись в 1 случае снижением АД до 80/60 мм рт. ст. и усилением интенсивности головной боли и в 2 случаях стойкой болью в эпигастральной области и жидким стулом. Указанные явления возникали в начале лечения и носили обратимый характер, что, вероятно, свидетельствовало о наличии индивидуальной непереносимости. Серьезных НР, потребовавших гос-

питализации либо назначения терапии, не отмечено.

Таким образом, данные литературы и наш собственный опыт свидетельствует о благоприятном влиянии нафтидрофурила на субъективные проявления ХИГМ, КН при деменции, восстановление нарушенных функций и качества жизни после перенесенного инсульта. Дузофарм отличается безопасностью и хорошей переносимостью, в то же время у пациентов с артериальной гипотонией и заболеваниями желудочно-кишечного тракта следует соблюдать осторожность при его назначении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult'* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
2. Шамалов НА. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;6(2S):15-22. [Shamalov NA. Reperfusion therapy for ischemic stroke in the Russian Federation: Problems and promises. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;6(2S):15-22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-15-22>
3. Maloteaux JM. Biochemical and physiological evidences for antiserotonergic properties of naftidrofuryl. *Arzneimittelforschung*. 1986 Aug;36(8):1194-8.
4. 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.
5. Poncin-Lafitte M, Grosdemouge C, Roy-Billon C, et al. Effects of naftidrofuryl on cerebral hemodynamics, metabolism and function after a retracted ischaemia. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1982 Dec;260(2):218-29.
6. Yesavage JA, Tinklenberg JR, Hollister LE, Berger PA. Effect of nafronyl on lactate and pyruvate in the cerebrospinal fluid of patients with senile dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1982 Feb;30(2):105-8.
7. Leher P, Comte S, Gamand S, Brown TM. Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;23 Suppl 3:S48-52.
8. NICE technology appraisal guidance [TA223]. Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. Published date: May 2011 <http://www.nice.org.uk/guidance/ta223>
9. European Stroke Organisation, Tenders M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(22):2851-906. doi: 10.1093/eurheartj/ehr211. Epub 2011 Aug 26.
10. Oudat N. Naftidrofuryl inhibits contractions to serotonin intact and de-endothelialized cerebral arteries in vitro. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 3:S45-8.
11. Wiemsperger N. Serotonin, 5HT receptors and brain circulation. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 3:S20-4.
12. Lagrue G, Questel R. Indirect evaluation of blood oximetry by digitized conjunctival capillarography: effects of naftidrofuryl. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 3:S67-71.
13. Zander JF, Aarhus LL, Katusic ZS, et al. Effects of naftidrofuryl on adrenergic nerves, endothelium and smooth muscle in isolated canine blood vessels. *J Pharmacol Exp Ther*. 1986 Dec;239(3):760-7.
14. Lepetit J, Dumond D, Gros J. Controle de l'activite du naftidrofuryl a la phase aigue des AVC par l'echopulsographie transcerebrale. *Psychol. Med*. 1992; 24:975-82.
15. Kirsten R, Erdeg B, Moxter D, et al. Platelet aggregation after naftidrofuryl application in vitro and ex vivo. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1995 Feb;33(2):81-4.
16. Herrmann KS, Grosse-Heitmeyer A, Kreuzer H. Antithrombotic efficacy and its time course after application of naftidrofuryl in vivo. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1986 Nov;284(1):145-54.
17. Takeo S, Tanonaka R, Miyake K, et al. Naftidrofuryl oxalate improves impaired brain glucose metabolism after induced cerebral metabolism in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991 Apr;257(1):404-10.
18. Wiemsperger NF. Serotonin, 5-HT₂ receptors, and their blockade by naftidrofuryl: a targeted therapy of vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;23 Suppl 3:S37-43.
19. Taguchi T, Takagi N, Miyake K, et al. Effects of naftidrofuryl oxalate on microsphere-induced changes in acetylcholine and amino acid content of rat brain regions. *Exp Brain Res*. 1994;99(1):7-16.
20. Fujikura H, Kato H, Nakano S, Kogure K. Effects of naftidrofuryl oxalate, a 5-HT₂ antagonist, on neuronal damage and local cerebral blood flow following transient cerebral ischemia in gerbils. *Brain Res*. 1989 Aug 14;494(2):387-90.
21. Nabeshima T, Ichihara K, Tohyama K, et al. Involvement of serotoninergic neuronal systems in the anti-amnesic action of naftidrofuryl oxalate. *Eur J Pharmacol*. 1991 Nov 19;205(1):55-61.
22. Ogawa S, Kameyama T, Nabeshima T. Naftidrofuryl oxalate, nootropic effects on the scopolamine- and the basal forebrain lesion-induced amnesia in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 1991 Aug;39(4):997-1002.
23. Louis JC. Effect of naftidrofuryl on metabolism and survival of cultured neurons. *Neurochem Res*. 1989 Dec;14(12):1195-201.
24. Capon A, Leher P, Opsomer L. Naftidrofuryl in the treatment of subacute stroke. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 3:S62-6.
25. Admani AK. New approach to treatment of recent stroke. *Br Med J*. 1978 Dec 16;2(6153):1678-9.
26. Ducarne H. Evaluation of a vasoactive substance, naftidrofuryl, during the rehabilitation phase after an ischemic insult. *Curr Med Res Opin*. 1986;10(1):58-71.
27. Steiner TJ, Clifford Rose F. Towards a model stroke trial. The single-centre naftidrofuryl study. *Neuroepidemiology*. 1986;5(3):121-47.
28. Steiner TJ. Naftidrofuryl after acute stroke: a review and a hypothesis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;16 Suppl 3:S58-61.
29. Ковальчук В, Токарева Е. Медикаментозная реабилитация как возможность улучшения функционального состояния пациентов после инсульта. *Врач*. 2015;(9):52-5. [Koval'chuk V, Tokareva E. Drug rehabilitation as an opportunity to improve the functional status of patients after stroke. *Vrach*. 2015;(9):52-5. (In Russ.)].
30. Bouvier B, Passeron O, Chupin M. Psychometric Study of Praxilene. *J M Med Res*. 1974;2:59-62.
31. Cohn JB, Wilcox CS. Praxilene in the treatment of senile dementia. The International Symposium on Conservative Therapy of Arterial Occlusive Disease. Bonn, Germany, May 25, 1984.
32. Grossman WM, Standl A, May U, et al. Naftidrofuryl in the treatment of mild senile dementia. A double-blind study.

- Pharmacopsychiatry*. 1990 Nov;23(6):265-73.
33. Saldmann F, Funel A, Jacquet P. Efficacy of naftidrofuryl in patients with moderate senile dementia. *Curr Med Res Opin*. 1991; 12(6):379-89.
34. Emeriau JP, Lehert P, Mosnier M. Efficacy of naftidrofuryl in patients with vascular or mixed dementia: results of a multicenter, double-blind trial. *Clin Ther*. 2000 Jul;22(7):834-44.
35. Möller H, Hartmann A, Kessler C, et al. Naftidrofuryl in the treatment of vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001 Dec;251(6):247-54.
36. Boeijinga PH, Nedelec JF, Demazieres A, et al. Characterization of the CNS effects of naftidrofuryl (Praxilene) by quantitative EEG and functional MRI: a study in healthy elderly subjects. *Neuropsychobiology*. 2003;48(3):160-8.
37. Lu D, Song H, Hao Z, et al. Naftidrofuryl for dementia (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD002955. doi: 10.1002/14651858.CD002955.pub4.
38. Költringer P, Langsteiger W, Reisecker F, Eber O. Effect of naftidrofuryl on viscoelasticity, thrombocyte aggregation and erythrocyte fluidity of blood. *Vasa*. 1992;21(4):411-4.
39. Капустин РВ. Влияние препарата Энелбин на нейрогуморальный гомеостаз при дисциркуляторной ангиоэнцефалопатии, обусловленной гипертонической болезнью. Вестник Харьковского национального университета. 2003;(597):51-2. [Kapustin RV. The influence of Enelbin on neurohumoral homeostasis in the vascular angioencephalopathy, associated with hypertonic disease. *Vestnik Kharkovskogo natsional'nogo universiteta*. 2003;(597):51-2. (In Russ.)].
40. Антипенко ЕА. Хроническая ишемия головного мозга (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дисс. докт. мед. наук. Нижний Новгород; 2015. [Antipenko EA. *Khronicheskaya ishemiya golovnogo mozga (kliniko-eksperimental'noe issledovanie)*. Autoref. diss. doct. med. sci. Nizhnii Novgorod; 2015.]
41. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9.
42. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70.
43. Ware J, Sherbourne C. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473-83.
44. De Backer T, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication: meta-analysis based on individual patient data. *BMJ*. 2009 Mar 10;338:b603. doi: 10.1136/bmj.b603.
45. Leonardi-Bee J, Steiner T, Bath-Hextall F. Naftidrofuryl for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD005478.
46. Legallicier B, Barbier S, Bolloni L, et al. Pharmacokinetics of naftidrofuryl in patients with renal impairment. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(7):370-5.
47. Hulot T, Gamand S, Dupain T, et al. Influence of age on the pharmacokinetics of naftidrofuryl after single oral administration in elderly versus young healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 1998 Sep;48(9):900-4.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.