

doi: 10.17116/jnevro2015115112104-109

Результаты международного фармако-эпидемиологического наблюдательного проекта по применению мидокалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом

А.А. СКОРОМЕЦ^{1*}, А.Б. ГЕХТ^{2,3}, Д.В. ГАЛАНОВ³, О.А. ДАНИЛЕНКО², Е.Р. БАРАНЦЕВИЧ¹, А.В. ЛЕБЕДЕВА³, А.Н. БЕЛОВА⁴, В.В. ШПРАХ⁵, Э.И. БОГДАНОВ⁶, С.В. ПРОКОПЕНКО⁷, Ф.А. ХАБИРОВ⁸, Н.Н. СПИРИН⁹, В.А. БАЛАЗИН¹⁰, В.С. МЯКОТНЫХ¹¹, Л.И. ВОЛКОВА¹², Б.Г. ГАФУРОВ¹³, Т.С. МИШЕНКО¹⁴, Ч.Т. ТОКТОМУШЕВ¹⁵, Р.К. ШИРАЛИЕВА¹⁶, С.К. МУСАЕВ¹⁷, С.Г. ГУСЕЙНОВ¹⁸

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург; ²ГБУЗ «Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения Москвы, Москва; ³ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский институт им. Н.И. Пирогова», Москва; ⁴ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Нижний Новгород; ⁵ГБОУ ВПО «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России, Иркутск; ⁶ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», Казань; ⁷ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск; ⁸ГБОУ ВПО «Казанская государственная медицинская академия», Казань; ⁹ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», Ярославль; ¹⁰ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону; ¹¹ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия», Екатеринбург; ¹²ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург; ¹³«Ташкентский институт усовершенствования врачей», Ташкент, Узбекистан; ¹⁴ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии» Национальной академии медицинских наук Украины, Харьков, Украина; ¹⁵«Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации врачей», Бишкек, Кыргызия; ¹⁶«Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей», Баку, Азербайджан; ¹⁷«Азербайджанский медицинский университет», Баку, Азербайджан; ¹⁸«Научно-исследовательский институт медицинской реабилитации» Министерства здравоохранения Азербайджана, Баку, Азербайджан

The results of the multicenter pharmaco-epidemiological observational project on the use of mydocalm in the treatment of pain syndromes with the muscle spasm

A.A. SKOROMETZ¹, A.B. GUEKHT^{2,3}, D.V. GALANOV³, O.A. DANILENKO², E.R. BARANTSEVICH¹, A.V. LEBEDEVA³, A.N. BELOVA⁴, V.V. SHPRAKH⁵, E.I. BOGDANOV⁶, S.V. PROKOPENKO⁷, F.A. KHABIROV⁸, N.N. SPIRIN⁹, V.A. BALIAZIN¹⁰, V.S. MIKOTNYKH¹¹, L.I. VOLKOVA¹², B.G. GAFUROV¹³, T.S. MISHCHENKO¹⁴, CH.T. TOKTOMUSHEV¹⁵, R.K. SHYRALIEVA¹⁶, S.K. MUSAEV¹⁷, S.G. GUSEINOV¹⁸

¹Pavlov St.-Petersburg State Medical University, St.-Petersburg; ²Soloviev Research and Practical Psychoneurological Center, Moscow Department of Public Health, Moscow; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ⁴Volga Federal Medical Research Center, Nizhny Novgorod; ⁵Irkutsk State Institute for Postgraduate Education, Irkutsk; ⁶Kazan State Medical University, Kazan; ⁷V.F.Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; ⁸Kazan State Medical Academy, Kazan; ⁹Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl; ¹⁰Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; ¹¹Ural State Medical Academy, Ekaterinburg; ¹²Ural State Medical University, Ekaterinburg; ¹³Tashkent Medical Institute for Postgraduate Education, Tashkent, Uzbekistan; ¹⁴Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology, National Ukrainian Academy of Medical Sciences, Kharkiv, Ukraine; ¹⁵Kirghiz State Medical Institute for Postgraduate Training, Bishkek, Kirghizia; ¹⁶Azerbaijan State Institute for Postgraduate Education, Baku, Azerbaijan; ¹⁷Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan; ¹⁸Research Institute of Medical Rehabilitation, Baku, Azerbaijan

В 2013 г. завершен проспективный многоцентровой открытый несравнительный фармако-эпидемиологический наблюдательный проект по изучению применения мидокалма в реальной клинической практике. Проект осуществлялся на базе 2090 лечебно-профилактических учреждений в 284 городах 13 стран. В нем были использованы данные, касающиеся 35 383 пациентов. Конечными точками оценки его результатов были: точка безопасности (доля пациентов, имевших нежелательные явления (НЯ)) и точки оценка эффективности обезболивающего эффекта и удовлетворенности, проведенным лечением. Всего зарегистрировано 6603 НЯ (19% от всех случаев). В 84,48% случаев их тяжесть расценена как легкая; не установлено ни одного серьезного НЯ. Установлена достаточно высокая эффективность мидокалма при терапии болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом, подтверждены высокий уровень безопасности применения, отсутствие клинически значимого увеличения числа НЯ при комбинации с НПВС.

Ключевые слова: болевой синдром, мышечный спазм, международное исследование.

The prospective multicenter open noncomparative pharmaco-epidemiological observational project on the use of mydocalm in real clinical practice has been completed in 2013. The project has been performed in 2090 clinical/rehabilitation settings in 284 cities of 13 countries using the results of 35,383 patients. The project aimed to assess the safety of treatment (percentage of patients with adverse-effects) and pain relieving efficacy as well as patient's satisfaction with the treatment. In total, 6603 (19%) adverse-effects were recorded. Their severity was evaluated as mild in 84,48%, no serious adverse-effects were noted. The high efficacy of mydocalm in the treatment of pain syndromes with the muscle spasm has been demonstrated. The high level of tolerability and absence of the clinically significant increase of adverse effects in the combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs have been confirmed.

Keywords: pain syndrome, muscle spasm, multicenter study, mydocalm.

Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения (IASP). Особо следует отметить боль, которая сопровождается мышечным спазмом и является одним из наиболее распространенных болевых феноменов. В большинстве таких случаев речь идет о миофасциальном болевом синдроме (МБС) [1, 2].

По данным литературы [3, 4], от 30 до 85% населения страдают разной степенью выраженности МБС, а одной из ведущих причин обращения за медицинской помощью в амбулаторной практике являются заболевания опорно-двигательного аппарата. Среди состояний, связанных с болезненным мышечным спазмом, следует отметить в первую очередь боль в нижней части спины, головные боли напряжения, и, в определенной степени, остеоартроз. Кроме вышеперечисленных, существуют состояния, также сопровождающиеся мышечным спазмом, однако, имеющим принципиально другое происхождение, например спастичность после церебрального инсульта [5].

Распространенным и целесообразным методом воздействия на мышечный компонент боли в терапии МБС является использование миорелаксантов, при этом предпочтительным является использование препаратов центрального действия, воздействующих на структуры спинного мозга и ствола головного мозга (ретикулярная формация). В ряде систематических обзоров [6—8] были выявлены убедительные доказательства того, что прием миорелаксантов вызывает уменьшение болевого синдрома, и что различные типы миорелаксантов имеют одинаковую эффективность. Кроме того, во многих исследованиях было установлено [9—13], что при острой неспецифической боли в нижней части спины комбинация миорелаксантов с нестероидными противовоспалительными

средствами (НПВС) более эффективна, чем монотерапия НПВС.

Одним из наиболее широко применяющихся в отечественной лечебной практике является препарат центрального действия толперизон (мидокалм). Это единственный, имеющий инъекционную форму миорелаксант.

Миорелаксирующее действие мидокалма реализуется на нескольких уровнях: периферический нерв, спинной мозг, ствол мозга; такое действие мидокалма обеспечивает эффективный разрыв связей в патологической цепи «боль — мышечный спазм — боль». Помимо центрального действия мидокалм является миорелаксантом со свойствами блокатора натриевых каналов, поскольку его структура близка к структуре местных анестетиков, особенно лидокаина [14, 15]. Мембраностабилизирующий эффект связывают со строением молекулы мидокалма — как и лидокаин, она имеет в своем составе гидрофильную и липофильную части и обладает высоким сродством к натриевым каналам клеточных мембран нейронов и дозозависимо тормозит их активность [15]. Обезболивающее действие мидокалма ранее связывали только с торможением проведения сигналов в полисинаптической рефлекторной дуге. По современным данным, мидокалм, частично блокируя натриевые каналы в ноцицептивных афферентных С-волокнах, ослабляет импульсацию, поступающую к нейронам задних рогов спинного мозга, и благодаря этому уменьшает болевую афферентацию, поступающую в ЦНС [16]. Происходит подавление выхода глутамата из центральных терминалей первичных афферентных волокон, снижается частота потенциалов действия в сенситизированных ноцицептивных нейронах и уменьшается гипералгезия. Одновременно с этим мидокалм тормозит повышенную моно- и полисинаптическую рефлекторную активность в спинном мозге и подавляет

Приложение 1.

Название (номер) центра Ф.И.О. Пациента	
ФАРМАКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МИДОКАЛМА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	
Уважаемый коллега, благодарим Вас за участие в оценке применения препарата Мидокалм и гарантируем Вам полную конфиденциальность предоставляемой информации.	
Цель проекта: оценка безопасности применения Мидокалма у пациентов с болью в нижней части спины.	
Данные пациента	
Номер карты	Пол М Ж Возраст пациента (полных лет)
Длительность заболевания (дни)	Соответствие критериям включения Да Нет
Занятия физическим трудом	Постоянно Часто Иногда Редко Нет
Основной диагноз	
Сопутствующие заболевания	
ВИЗИТ 1	
Характеристика боли	Впервые \ Повторно (но не ранее, чем за последние 12 мес.)
Выраженность боли	Вербальная оценочная шкала боли
	Визуально-аналоговая шкала боли
ПОЛУЧАЕМАЯ ТЕРАПИЯ НА ПЕРИОД ВКЛЮЧЕНИЯ	
Мидокалм	Даты назначения и отмены
	Лекарственная форма
	Режим дозирования
	Длительность
Медикаментозное лечение сопутствующих заболеваний во время приема Мидокалма	Даты назначения и отмены
	Лекарственная форма
	Режим дозирования
	Длительность

ВИЗИТ 2									
Выраженность боли	Вербальная оценочная шкала боли								
	Визуально-аналоговая шкала боли								
Шкала общего клинического впечатления	Тяжесть								
	Улучшение								
Оценка проведенного лечения (шкала общей оценки)	Что Вы думаете о проведенном лечении?								
	Как Вы оцениваете удобство применения лекарственного препарата?								
ЛИСТ РЕГИСТРАЦИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ (НЯ)									
Состояние	Выраженность НЯ			Связь НЯ с приемом Мидокалма			Является ли НЯ серьезным		
	Легкая	Средняя	Тяжелая	Вероятно	Возможно	Маловероятно	Да	Нет	
Мышечная слабость									
Головная боль									
Связанное АД									
Тошнота									
Рвота									
Дискомфорт в животе									
Кожный зуд									
Эритема									
Крапивница									
Ангионевротический отек									
Аларгический шок									
Бронхоспазм									
Категория исхода состояния									
Потребовалось ли дополнительное лечение?				Да			Нет		
Если «Да», то какое?									
Данные врача									
Ф.И.О. Врача					Город (Регион)				
Я, подтверждаю, что настоящая форма содержит достоверные сведения о пациенте									
Подпись (личная печать) врача-исследователя							Дата		

Анкеты для визитов 1 и 2.

патологически усиленную импульсацию из ретикулярной формации ствола мозга [17, 18]. Препарат селективно ослабляет патологический мышечный спазм и в терапевтических дозах не оказывает влияния на нормальные сенсорные и двигательные функции ЦНС (мышечный тонус, произвольные движения, координация движений) и не вызывает седативного эффекта, мышечной слабости и атаксии.

Выбор мидокалма для амбулаторной практики обусловлен хорошим сочетанием эффективности и безопасности этого препарата. За время применения мидокалма проведено несколько десятков клинических исследований, отвечающих международным стандартам качества, подтвердивших его эффективность в терапии болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. Учитывая большую частоту сопровождающихся мышечным спазмом патологических процессов, актуальным является продолжение изучения безопасности его использования в клинической практике.

С этой целью в 2013 г. был выполнен международный фармако-эпидемиологический наблюдательный проект по изучению применения мидокалма в реальной клинической практике при лечении болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. Программа была запланирована как проспективная многоцентровая открытая несравнительная.

Дизайн исследования

В соответствии с протоколом проекта у пациентов предполагалось два последовательных визита, для проведения которых были разработаны соответствующие анкеты (см. рисунок).

При визите 1 (исходном) проводился сбор демографических данных и медицинского анамнеза. Выполнялось соматическое обследование больных с оценкой дыхательной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной систем, измерением АД, ЧСС, ЧДД.

В этот период проводились также оценка соответствия пациента критериям включения и исключения в проект, заполнение оценочных шкал пациентом (вербальная оценочная шкала боли, четырехсоставная визуально-аналоговая шкала боли) и заполнение шкал врачом (шкала общего клинического впечатления — CGI). После выполнения всех действий в соответствии с выраженностью болевого синдрома и уровнем функционального состояния пациента врачом назначался исследуемый препарат.

При визите 2 (повторный визит по завершению рекомендуемого курса приема мидокалма) проводилась регистрация нежелательных явлений (НЯ) с оценкой их серьезности, выраженности и возможной связи с исследуемым препаратом. Собирались также сведения об исследуемом препарате (даты назначения и отмены, лекарственная форма, режим дозирования и длительность курса лечения), сопутствующей терапии в период участия пациента в проекте (препараты даты назначения и отмены, лекарственная форма, режим дозирования и длительность курса лечения). Повторно выполнялось заполнение шкал пациентом (вербальная оценочная шкала боли, четырехсоставная визуально-аналоговая шкала боли, шкала общей удовлетворенности проведенным лечением), и врачом (шкала общего клинического впечатления).

Критериями включения в проект являлись: 1) наличие у пациента показаний к назначению препарата мидокалм — болевого синдрома, сопровождающегося патологически повышенным мышечным тонусом и спазмами поперечно-полосатой мускулатуры, вследствие органических заболеваний ЦНС или болевого синдрома, сопровождающегося повышенным тонусом и мышечными спазмами, мышечными контрактурами, сопровождающимися заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в том числе остеоартроз крупных и средних суставов и спондилопатии; 2) возраст пациентов 18 лет и выше; 3) желание пациента принять участие в проекте; 4) возможность пациента понять и заполнить анкету и шкалы; 5) желание и возможность пациента выполнять все требования протокола (в том числе совершить повторный визит в конце лечения). *Критериями исключения* были: 1) гиперчувствительность к компонентам препарата, в том числе к лидокаину (при парентеральном введении); 2) миастения; 3) беременность или кормление грудью; 4) предыдущий случай болевого синдрома в течение последних 12 мес; 5) подозрение на определенную спинномозговую патологию или симптомы, связанные с другими патологиями; 6) наличие психического или психологического эмоционального состояния, которые, по мнению исследователя, могут влиять на способность пациента проводить оценку своего состояния, переносить его или влиять на безопасность пациента; 7) участие в другом клиническом исследовании.

Критерии оценки

Первичной конечной точкой проекта считалась конечная точка безопасности — доля пациентов (%), имевших НЯ на фоне терапии мидокалмом. Вторичными конечными точками являлись: оценка эффективности обезболивающего эффекта препарата и оценка приверженности и удовлетворенности проведенным лечением.

Критерии оценки тяжести НЯ. Критерием серьезности НЯ согласно требованиям ГОСТ Р 52379-2005 надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice — GCP) служило наличие независимо от дозы одним из перечисленных ниже признаков:

Серьезные НЯ: наступившая смерть; состояние, угрожающее жизни; внеплановая госпитализация или увеличение сроков существующей госпитализации; стойкая или значимая инвалидизация/потеря трудоспособности.

Средней тяжести НЯ: выраженные в умеренной степени симптомы, влияющие на повседневную активность пациента; тяжелые — выраженные симптомы, значительно влияющие на повседневную активность пациента, неприемлемое состояние.

Легкие НЯ: преходящие симптомы, не влияющие на повседневную активность пациента.

Для оценки связи регистрируемого НЯ с применением исследуемого препарата использовались определения, содержащиеся в ГОСТ Р 52379-2005 GCP; так, вероятной такая связь считалась, когда имелись веские причины и достаточное количество записей в документации, чтобы допустить такую связь; возможной — если такая связь допустима и не может быть отклонена; сомнительной — если события могут быть объяснены этиологией и патогенезом заболевания.

Характеристика центров

Проект был осуществлен на базе 2090 лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), соответствующих требованиям к центрам, в 284 городах 13 стран. В общей сложности в проекте приняли участие 3164 врача, оказывающих первичную медико-санитарную помощь.

Характеристика больных

Всего в наблюдательный проект были включены 35 510 пациентов с болевыми синдромами, сопровождающимися мышечным спазмом, но для окончательного анализа результатов были использованы данные 35 383 (99,64%) пациентов. Из анализа было исключено 127 (0,36%) анкет пациентов в связи с несоответствием критериям включения и/или наличием критериев исключения.

Распределение включенных в проект пациентов по странам было следующим: Россия — 24 242 (68,5%) пациента, Азербайджан — 775 (2,2%), Армения — 585 (1,7%), Беларусь — 1031 (2,9%), Грузия — 409 (1,2%), Казахстан — 2389 (6,8%), Кыргызстан — 770 (2,2%), Молдова — 1962 (5,5%), Монголия — 695 (2,0%), Таджикистан — 280 (0,8%), Туркменистан — 170 (0,5%), Узбекистан — 1937 (5,5%), Украина — 138 (0,4%).

В общей сложности были использованы данные о 16 136 (45,6%) мужчинах и 19 247 (54,4%) женщинах. Средний возраст пациентов был $48 \pm 11,09$ года ($M_o = 52$ года). Минимальное значение возраста было 18 лет, а максимальное — 100 лет, что свидетельствует о значительной распространенности болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом, во всех возрастных группах.

Популяция пациентов, участвовавших в проекте, имела заболевания, потребовавшие назначения миодакalma и связанные с поражением центральной нервной системы, с поражением опорно-двигательного аппарата и другие заболевания. Так, у 16 090 (49,23%) пациентов болевые синдромы, сопровождавшиеся мышечным спазмом, возникли впервые, а 16 594 (50,77%) пациента сообщили о существовании подобных болевых эпизодов в прошлом, но более чем за 12 мес до даты исходного визита. Кроме того, 2699 (7,63%) пациентов не смогли точно указать наличие болевых ощущений в прошлом.

При оценке длительности существования болевых синдромов, сопровождавшихся мышечным спазмом, выявлено, что у 28 689 (90,46%) пациентов боль продолжалась менее 12 дней, а болевой синдром длительностью свыше 12 дней, был выявлен у 3025 (9,54%) пациентов. Средняя длительность болевого синдрома составила $6 \pm 3,58$ дня. При этом 3667 (10,36%) пациентов не смогли точно указать продолжительность болевых ощущений.

Статистический анализ результатов проводился с использованием методов описательной статистики, результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), интерквартильного размаха [$Q_1; Q_3$], моды (M_o), абсолютных значений (n) и процентного соотношения величин (%). Для доказательства достоверности различий использовался непараметрический критерий Вилкоксона для связанных выборок, критическое значение уровня значимости принималось равным 5%.

Результаты

Безопасность проводимой миодакalmом терапии оценивалась в течение всего периода лечения. Для оценки

НЯ использовались анализ жалоб пациента и результаты непосредственного физикального обследования. Признаки и симптомы, которые отмечались перед началом наблюдения, и выбранные процедуры, запланированные перед включением пациента в наблюдение, не рассматривались как НЯ до тех пор, пока симптом/заболевание, в отношении которого данная процедура планировалась, не проявлялись в большей степени или с большей частотой в период наблюдения.

Всего за период выполнения проекта было зарегистрировано 6603 НЯ, что составило 19% от всех случаев использования препарата. Мышечная слабость была самым частым симптомом среди НЯ и отмечалась в 6,43% случаев использования препарата. Остальные НЯ распределялись следующим образом: головная боль — 3,75%, дискомфорт в животе — 3,03%, тошнота — 2,52%, артериальная гипотония — 2,27%, рвота — 0,22%. Среди редких НЯ был отмечен кожный зуд — 0,34%, остальные НЯ составили менее 0,1% (табл. 1).

Отдельно нужно отметить, что за время наблюдения не было установлено ни одного серьезного НЯ. Тяжесть НЯ были расценены как легкая в 84,48% случаев от всех НЯ. При этом наиболее частыми НЯ были: мышечная слабость (1936 случаев), головная боль (1031), дискомфорт в животе (870), тошнота (774) и артериальная гипотония (690). Тяжесть НЯ как средняя была расценена в 15,52% случаев, а симптомы по частоте распределились сходным образом с легкими НЯ. За время наблюдения не было установлено ни одного тяжелого НЯ (табл. 2).

За время наблюдения связь НЯ с приемом миодакalma была расценена как вероятная в 1347 случаях, что составило 20,40% от всех зарегистрированных НЯ. Возможная связь была указана в 2109 случаях, что составило 31,94% от всех зарегистрированных НЯ, и как сомнительная связь была расценена для 3147 случаев НЯ или 47,66% от всех зарегистрированных НЯ (табл. 3).

Следует отметить о существующей связи между риском развития НЯ, а также тяжести развития НЯ с демографическими характеристиками. В частности, риск развития артериальной гипотонии увеличивался с возрастом пациента так, в возрастной группе до 30 лет развитие гипотонии было выявлено лишь у 1,89% (от всех пациентов данного возраста). А в возрастной группе от 30 до 60 лет развитие гипотонии было выявлено у 2,13%, а в группе па-

Таблица 1. Общая характеристика выявленных у больных НЯ

Симптом	<i>n</i>	%
Мышечная слабость	2236	6,43
Головная боль	1304	3,75
Артериальная гипотония	788	2,27
Тошнота	877	2,52
Рвота	77	0,22
Дискомфорт в животе	1053	3,03
Кожный зуд	117	0,34
Эритема	25	0,07
Крапивница	24	0,07
Ангионевротический отек	3	0,01
Анафилактический шок	0	0,00
Бронхоспазм	19	0,05
Прочие, указанные в инструкции	80	0,23
Всего	6603	18,99

Таблица 2. Распределение выявленных НЯ по тяжести

Симптом	Тяжесть НЯ					
	легкая		средняя			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Мышечная слабость	1936	86,58	300	13,42		
Головная боль	1031	79,06	273	20,94		
Артериальная гипотония	690	87,56	98	12,44		
Тошнота	769	87,69	108	12,31		
Рвота	59	76,62	18	23,38		
Дискомфорт в животе	870	82,62	183	17,38		
Кожный зуд	103	88,03	14	11,97		
Эритема	21	84,00	4	16,00		
Крапивница	17	70,83	7	29,17		
Ангионевротический отек	0	—	3	100,00		
Анафилактический шок	0	—	0	—		
Бронхоспазм	17	89,47	2	10,53		
Прочие, указанные в инструкции	65	81,25	15	18,75		

Таблица 3. Распределение выявленных НЯ по связи с исследуемым препаратом

Симптом	Связь с исследуемым препаратом					
	вероятная (20,4%)		возможна (31,94%)		сомнительная (47,66%)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Мышечная слабость	662	29,61	871	38,95	703	31,44
Головная боль	166	12,73	365	27,99	773	59,28
Артериальная гипотония	178	22,59	220	27,92	390	49,49
Тошнота	135	15,39	255	29,08	487	55,53
Рвота	8	10,39	16	20,78	53	68,83
Дискомфорт в животе	138	13,11	302	28,68	613	58,21
Кожный зуд	21	17,95	38	32,48	58	49,57
Эритема	4	16,00	12	48,00	9	36,00
Крапивница	9	37,50	3	12,50	12	50,00
Ангионевротический отек	1	33,33	0	—	2	66,67
Анафилактический шок	0	—	0	—	0	—
Бронхоспазм	5	26,32	0	—	14	73,68
Прочие	20	25,00	27	33,75	33	41,25

циентов старше 60 лет уже у 3,01%. Кроме того, развитие гипотонии отмечалось при использовании курсовой дозы мидокалма свыше 13 500 мг (5,96%).

При этом относительно более высокий показатель риска возникновения артериальной гипотензии отмечался в группе пациентов, имеющих заболевания нервной системы (5,24%), сердечно-сосудистой системы (4,52%) и сахарный диабет (3,46%). Прием мидокалма в режиме монотерапии или в сочетании с НПВС приводил к развитию данного НЯ практически в равной степени — 2,16 и 2,32% соответственно.

Для оценки выраженности болевого синдрома использовалась вербальная шкала боли, которая позволяла характеризовать субъективные ощущения пациента в градации от 0 до 4: отсутствие боли, слабая боль, умеренная боль, сильная боль и сильнейшая боль.

При оценке выраженности болевого синдрома при исходном визите по вербальной шкале боли 21 990 (62,15%) пациентов охарактеризовали боль как «сильную», 9344 (26,41%) — как «умеренную» и 3554 (10,04%) как «сильнейшую». Как «слабую» боль отметили 472 (1,33%) пациента, а отсутствие боли на момент осмотра выявлено у 22 (0,06%) пациентов. При повторной оценке выраженности боли на завершающем визите по вербальной шкале боли установлено, что уже 16 869 (48,00%) па-

циентов охарактеризовали боль как «слабую», а 11 430 (32,52%) пациентов указали на отсутствие боли. Отметили «умеренную» боль 6173 (17,56%) пациента, «сильную» — 623 (1,77%) пациента, а «сильнейшую» — 52 (0,15%) пациента ($p < 0,001$).

В процессе выполнения проекта больным задавали вопрос: что Вы думаете о проведенном лечении? При этом предусматривался ответ в следующих вариантах от 0 до 4: плохое, посредственное, хорошее, очень хорошее и отличное.

Почти две трети пациентов охарактеризовали проведенное лечение как «отличное» — 9063 (25,84%) и «очень хорошее» — 11 972 (34,14%) пациента. Более трети — 13 021 (37,13%), оценили проведенный курс терапии как «хороший». Неудовлетворительным процесс лечения назвали менее 3% респондентов. Оценку «посредственное» указали 983 (2,80%) пациента и «плохое» — 28 (0,08%) пациентов.

Общая приверженность пациента лечению оценивалась также на основании шкалы общей оценки. «Отличным» признали удобство применения препарата 9204 (26,24%) пациента, «очень хорошим» — 11 499 (32,79%) и «хорошим» — 13 109 (37,38%) пациентов. Недостатки в удобстве применения препарата отметили около 4% пациентов, при этом «посредственным» его назвали 1225 (3,49%) и «плохим» — 35 (0,10%) пациентов.

Обсуждение

Контроль безопасности применения лекарств является приоритетным направлением развития здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), затраты на НЯ, на лекарственные препараты и их последствия зачастую превышают стоимость основной лекарственной терапии. Около 60% всех НЯ, возникающих на фоне терапии являются потенциально предотвратимыми, для изучения спектра НЯ и частоты их возникновения перед выходом в широкую клиническую практику все вновь разрабатываемые лекарственные препараты проходят многочисленные преคลินิกские и клинические испытания. Несмотря на то что подобные исследования проводятся на основании жестких требований к отбору пациентов и тщательному слежению за проведением терапии, число пациентов, принимающих в них участие, весьма ограничено, а сама выборка обладает высокой специфичностью и крайне низкой вариабельностью, что достаточно лишь для доказательства их эффективности.

Данный проект является полномасштабным фармако-эпидемиологическим исследованием безопасности препарата мидокалм; полученная выборка включает в себя пациентов, получавших данный препарат по зарегистрированным в инструкции показаниям как в виде монотерапии, так и в составе комплексного лечения. Объем выборки составляет свыше 30 000 случаев приема препарата, а суммарная длительность — более 1862 человеко-лет, что является достаточным для оценки безопасности лекарственного средства.

Дизайн исследования включал контроль безопасности путем сообщения о НЯ на фоне проведения курса лечения, которые регистрировались на основании детализированной формы, при этом наблюдалось частичное «заслепле-

ние» врача и пациента путем смещения акцента наблюдения на оценку эффективности влияния препарата на выраженность болевого синдрома. Данный факт позволяет судить о реальном возникновении клинически значимых событий без искусственного увеличения их числа.

Полученные в результате проекта данные подтвердили умеренную частоту возникновения НЯ на фоне терапии (19% от всех случаев использования препарата), при этом максимальное число НЯ (84,4% от всех случаев) носило характер легких, т.е. существенно не влияло на качество жизни пациентов. Подтверждением высокой безопасности лекарственного средства является факт отсутствия серьезных НЯ за все время наблюдения. Спектр НЯ, выявленных в ходе проекта, полностью соответствует указанному в инструкции по применению мидокалма.

На основании проведенного анализа сравнения выраженности боли на исходном и завершающем визитах установлено, что использование мидокалма в виде монотерапии и в виде комбинации при терапии болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом, имеет высокий уровень эффективности, что подтверждается данными статистического анализа, обнаруживающего высокодостоверные различия по всем исследуемым показателям.

Таким образом, по результатам анкетирования и динамического наблюдения выявлена значительная распространенность использования препарата мидокалм в клинической практике при лечении болевых синдромов. Отмечена достаточно высокая его эффективность при терапии болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом, по данным опроса пациентов и врачей, как в виде монотерапии, так и в комбинации. При этом подтверждены высокий уровень безопасности применения препарата, а также отсутствие клинически значимого увеличения числа НЯ при комбинации с НПВС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тревелл Дж.Г., Симонс Д.Г. *Миофасциальные боли*. В 2 т. Т. 1, 2. Пер. с англ. М.: Медицина; 1989.
2. Koes BW. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ*. 2006;332(7555):1430-1434. doi:10.1136/bmj.332.7555.1430.
3. Raj PP. Botulinum toxin in the treatment of pain associated with musculoskeletal hyperactivity. *Curr Rev Pain*. 1997;1:403-416.
4. Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T, Svensson P. *Investigation of Muscle Pain in Man*. Paper presented at: Abs. II Cong. Europ Fed IASP Chapt. 1997; Barcelona, Spain.
5. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Спастичность. *PMЖ*. 1999;7(12):567.
6. Van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM. Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain: a systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. *Spine*. 1997;22:2128-2156. doi: 10.1097/00007632-199709150-00012.
7. Van Tulder MW, On behalf of the COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care, Becker A, Bekkering T, Breen A, Real MTG, Hutchinson A, Koe B. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006;159(suppl 2):169-191. doi: 10.1007/s00586-006-1071-2.
8. Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. *Muscle relaxants for non-specific low-back pain*. In: Tulder MW, ed. Review. The Cochrane Library. 2008. doi: 10.1002/14651858.cd004252.
9. Авакян Г.Н., Чуканова Е.И., Никонов А.А. Применение мидокалма для устранения вертеброгенных болевых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000;100:5:26-31.
10. Berry H, Hutchinson DR. Tizanidie and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J of Inter Med*. 1988;16:83-91.
11. Borenstein DG, Lacks S, Wiesel SW. Cyclobenzaprine and naproxen versus naproxen alone in the treatment of acute low back pain and muscle spasm. *Clin Ther*. 1990;12(2):125-131.
12. Pareek A, Chandurkar N, Chandanwale AS, Ambade R, Gupta A, Bartakke G. Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomized, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J*. 2009;18(12):1836-1842. doi: 10.1007/s00586-009-1019-4.
13. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;23(1):CD000396. doi: 10.1002/14651858.
14. Fels G. Tolperisone: evaluation of the lidocain-like activity by molecular modeling. *Arch Pharm (Weinheim)*. 1996;329(4):171-178. doi: 10.1002/ardp.19963290402.
15. Farkas S, Kocsis P, Bielik N. Comparative characterisation of the centrally acting relaxant RGH:5002 and tolperisone and lidocaine based on their effects on rat spinal cord in vitro. *Neurobiology (Bp)*. 1997;5(1):57-58.
16. Hinck D, Koppenhofer E. Tolperisone — a novel modulator of ionic currents in myelinated axons. *Gen Physiol Biophys*. 2001;20(4):413-429.
17. Кукушкин М.Л., Графова В.Н., Смирнова В.С., Киселев А.В. Влияние мидокалма на развитие неврогенных болевых синдромов. *Боль*. 2004;2:42-46.
18. Okada H, Honda M, Ono H. Method for recording spinal reflexes in mice: effects of thyrotropin-releasing hormone, doi, tolperisone and baclofen on monosynaptic spinal reflex potentials. *Jpn J Pharmacol*. 2001;86(1):134-136. doi: 10.1254/jip.86.134.