

Получена: 30.05.2024 Принята: 10.06.2024 Опубликовано online: 29.06.2024

УДК: 615.216.5

DOI: [10.53511/pharmkaz.2024.63.48.010](https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.63.48.010)

А.С.Жусупова¹, Г.Б.Абасова², Ж.О.Бейсетаева³, Р.А.Беляев⁴, Ж.Х. Желдыбаева⁵, С.М. Карибаева⁶,
Ж.Е.Куттыгулова⁷, Р.П.Лысенко⁸, Ж.Т.Такенов⁹, Н.В.Тарасова¹⁰, А.М.Шокина¹¹

¹Главный невролог МЗ РК

²Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, кафедра «Неврология, Психиатрия, Наркология», Шымкент

³Центр здоровья и реабилитации, Шымкент, Республика Казахстан

⁴ТОО «Диацент», Караганда, Республика Казахстан

⁵АО «Национальный Медицинский Университет», Университетская клиника №3, Алматы, Республика Казахстан

⁶ТОО «Многопрофильный медицинский центр Мейрим», Астана, Республика Казахстан

⁷ТОО «Клиника Дау-мед», Шымкент, Республика Казахстан

⁸ТОО «Центр Медицинских и Психологических Проблем», Алматы, Республика Казахстан

⁹АО «Национальный центр Нейрохирургии», Астана, Республика Казахстан

¹⁰РЦ «Луч», Караганды, Республика Казахстан

¹¹ТОО «Дом Здоровья», Астана, Республика Казахстан

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА МИДОКАЛМ® В ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЕ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ: ПОСТРЕГИСТРАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ

Резюме: Данные о безопасности применения препарата Мидокалм®, раствор для инъекций (толперизона гидрохлорид 100 мг, лидокаина гидрохлорид 2,5 мг) [далее «Мидокалм®»] полученные в клинических исследованиях у пациентов с болью в нижней части спины, в рутинной практике ограничены. Целью данного исследования было изучение безопасности и изменения параметров эффективности при лечении острой неспецифической боли в нижней части спины лекарственным препаратом Мидокалм®.

Проспективное неинтервенционное исследование (KZ-NIS-TOLP-01-2018) было проведено в 10 клинических центрах в четырех городах Республики Казахстан в 2019-2021 гг. В исследование были включены взрослые пациенты с острой неспецифической болью в нижней части спины, которым был назначен препарат Мидокалм®. Демографические и клинические характеристики, результаты заполнения опросников для пациентов и врачей, нежелательные явления (НЯ), жизненно важные показатели, масса тела и результаты физикального обследования собирались на исходном уровне, визите завершения лечения (Визит 2) и через неделю на визите последующего наблюдения (Визит 3).

В анализ было включено 300 пациентов (97 мужчин и 203 женщин, средний возраст (стандартное отклонение) 44,8 (13,5) лет). 95,0% пациентов, помимо препарата Мидокалм®, получали другие препараты (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) системного и местного действия, хондроитинсульфат, глюкозамин, тиококолизозид и др.). Мидокалм® применялся внутримышечно (n=296) в течение 5-10 дней или внутривенно (n=4) в течение 5-7 дней. Первичная конечная точка безопасности, частота возникновения любых НЯ, составила 18,0% (54/300) (95% ДИ 13,82 – 22,82 %). Одно НЯ было серьезным, тяжелым (СНЯ) и не было связано с препаратом. Еще одно СНЯ (гиперчувствительность) было средней тяжести и связано с внутривенным струйным введением препарата. НЯ, связанные с препаратом Мидокалм® (НР, АDR) наблюдались у 13% (39/300) пациентов (95% ДИ 9,41 – 17,34). Наиболее частыми из них были сухость во рту, тошнота и головокружение – 7 пациентов (2,3%) для каждого явления. Местные реакции наблюдались у 8 (2,7%) пациентов. В общей сложности 15 НЯ у 5 (1,7%) пациентов привели к прекращению лечения.

Среднее изменение общего балла по Опроснику Роланда-Морриса от исходного уровня к моменту завершения лечения составило -6,9 баллов, а среднее изменение балла по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) интенсивности боли в нижней части спины (в покое) составило -31,2 мм. Изменения обоих показателей по сравнению с исходным уровнем были статистически значимыми (p<0,0001, дисперсионный анализ повторных измерений). Какое-либо улучшение (незначительное, существенное, выраженное) по шкале общего клинического впечатления (CGI) было достигнуто у 97,6% пациентов, а по заполняемой пациентом шкале общего впечатления (PGI) – у 97,3% пациентов.

Таким образом, была показана безопасность и эффективность препарата Мидокалм®. Непредвиденных НЯ, связанных с препаратом Мидокалм®, обнаружено не было. Подтверждены имеющиеся данные о безопасности и эффективности препарата, демонстрирующие благоприятный профиль соотношения «польза-риск».

Ключевые слова: толперизон, Мидокалм®, боль в нижней части спины, безопасность, пострегистрационное исследование безопасности, эффективность, наблюдательное исследование, опросник Роланда-Морриса.

А.С.Жүсіпова¹, Г.Б.Абасова², Ж.О.Бейсетаева³, Р.А.Беляев⁴, Ж.Х. Желдыбаева⁵, С.М. Кәрібаева⁶,
Ж.Е.Құттығұлова⁷, Р.П.Лысенко⁸, Ж.Т.Такенов⁹, Н.В.Тарасова¹⁰, А.М.Шокина¹¹

¹Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің бас невропатологы

²Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті неврология, психиатрия, наркология кафедрасы, Шымкент қ.

³Денсаулық сақтау және оңалту орталығы, Қазақстан Республикасы, Шымкент қаласы

⁴«Диацент» ЖШС, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

⁵«Ұлттық медицина университеті» АҚ, №3 университеттік клиника, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

⁶«Мейірім» көпсалалы медицина орталығы» ЖШС, Астана қаласы, Қазақстан Республикасы

⁷«Дау-мед клиникасы» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Шымкент қ
⁸«Медициналық-психологиялық мәселелер орталығы» ЖШС, Алматы қ., Қазақстан Республикасы
⁹ «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана, Қазақстан Республикасы
¹⁰ «Луч» ТК, Қарағанды, Қазақстан Республикасы
¹¹ «Денсаулық үйі» ЖШС, Астана қаласы, Қазақстан Республикасы

МИДОКАЛМ® ПРЕПАРАТЫН БЕЛ АЙМАҒЫНДАҒЫ ЖЕДЕЛ СПЕЦИФИКАЛЫҚ ЕМЕС АУЫРУЫ БАР ЕМДЕЛУШІЛЕРДЕ
 ИНЪЕКЦИЯ ТҮРІНДЕ ҚОЛДАНУ: ТІРКЕУДЕН KEЙІНГІ ҚАУІПСІЗДІКТІ ЗЕРТТЕУ

Түйін: Мидокалм® препаратының, инъекциялық ерітіндінің (толперизон гидрохлориді 100 мг, лидокаин гидрохлориді 2,5 мг) [бұдан әрі «Мидокалм®»] қауіпсіздігі туралы бел ауруы бар емделушілерде клиникалық зерттеулерде алынған деректер күнделікті тәжірибеде шектеулі. Бұл зерттеудің мақсаты Мидокалм® препаратымен бел аймағындағы жедел спецификалық емес ауырсынуды емдеудегі қауіпсіздік пен тиімділік параметрлерінің өзгеруін зерттеу болды.

2019-2021 жылдары Қазақстан Республикасының төрт қаласындағы 10 клиникалық орталықта проспективалық интервенциялық емес зерттеу (KZ-NIS-TOLP-01-2018) жүргізілді. Зерттеуге Мидокалм® препаратын тағайындаған бел аймағындағы жедел спецификалық емес ауруы бар ересек пациенттер қамтылды. Демографиялық және клиникалық сипаттамалар, емделуші мен дәрігер сауалнамасы ұпайлары, жағымсыз құбылыстар (ЖҚ), өмірлік маңызды көрсеткіштер, салмақ және физикалық тексеру нәтижелері бастапқыда, емдеуді аяқтаған кезде (2-визит) және бір аптадан кейін келесіде жиналды (3-ші келу).

Талдауға 300 науқас (97 ер және 203 әйел, орта жасы (стандартты ауытқу) 44,8 (13,5) жас) қатысты. Пациенттердің 95,0%-ы Мидокалм® препаратынан басқа препараттарды (жүйелі және жергілікті әсер ететін стероидты емес қабынуға қарсы препараттар, хондроитин сульфаты, глюкозамин, тиококолизид және т.б.) қабылдады. Мидокалм® бұлшықет ішіне (n=296) 5-10 күн немесе көктамыр ішіне (n=4) 5-7 күн бойы енгізілді. Қауіпсіздіктің соңғы нүктесі, кез келген АЕ (жағымсыз әсерлер) жиілігі 18,0% (54/300) (95% CI 13,82 - 22,82%) болды. Бір АЕ ауыр (SAE) препаратқа қатысы жоқ болып тіркелді. Басқа SAE (жоғары сезімталдық) орташа болды және препаратты көктамыр ішіне болысты енгізумен байланысты болды. Мидокалм® (ADR) қолданумен байланысты жағымсыз әсерлер пациенттердің 13%-да (39/300) байқалды (95% CI 9,41 - 17,34). Олардың ең жиі кездесетіні ауыздың құрғауы, жүрек айну және бас айналу болды - әрбір оқиғаға 7 науқаста байқалды (2,3%). Жергілікті реакциялар 8 (2,7%) пациентте байқалды. 5 (1,7%) емделушіде барлығы 15 АЕ емдеуді тоқтатуға әкелді.

Роланд-Моррис сауалнамасы бойынша жалпы баллдың бастапқы деңгейінен емдеудің соңына дейін орташа өзгерісі 6,9 балл болды, ал төменгі арқадағы ауырсыну қарқындылығы (тыныштық кезінде) үшін Visual Analog Scale (VAS) баллындағы орташа өзгеріс 31,2 мм болды. Екі көрсеткіште де бастапқы деңгейден өзгерістер статистикалық маңызды болды (p<0,0001, дисперсияны қайталама өлшемдер талдауы). Клиникалық жаһандық әсер (CGI) шкаласы бойынша кейбір жақсартуларға пациенттердің 97,6% және пациенттердің жаһандық әсерінің (PGI) шкаласы бойынша 97,3% қол жеткізілді.

Осылайша, Мидокалм® препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі көрсетілді. Мидокалм® препаратымен байланысты күтпеген АЕ байқалған жоқ. Препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы қолда бар деректер расталды, бұл пайда мен қауіп профилін көрсетеді.

Түйінді сөздер: толперизон, Мидокалм®, бел ауруы, қауіпсіздік, тіркеуден кейінгі қауіпсіздікті зерттеу, тиімділік, бақылау зерттеуі, Роланд-Моррис сауалнамасы.

A.S.Zhusupova¹, G.B.Abasova², Zh.O.Beisetaeva³, R.A.Belyaev⁴, Zh.Kh. Zheldybaeva⁵, S.M. Karibaeva⁶,
 Zh.E.Kuttygulova⁷, R.P.Lyssenko⁸, Zh.T.Takenov⁹, N.V.Tarasova¹⁰, A.M.Shokina¹¹

¹Chief neurologist of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan

²Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Department of Neurology, Psychiatry, and Addictology,
 Shymkent, Kazakhstan

³Health and Rehabilitation Center, Shymkent, Kazakhstan

⁴LLP "Diacent", Karaganda, Kazakhstan

⁵JSC "National Medical University", Almaty, Kazakhstan

⁶LLP "Multidisciplinary medical center Meirim", Astana, Kazakhstan

⁷LLP "Dau-med clinic", Shymkent, Kazakhstan

⁸LLP "Center for Medical and Psychological problems" Metida Clinics, Almaty

⁹JSC "National center for neurosurgery", Nur-Sultan, Kazakhstan

¹⁰RC "Luch", Karaganda, Republic of Kazakhstan

¹¹LLP "Health Home", Nur-Sultan, Kazakhstan

USE OF MYDOCALM® INJECTIONS IN PATIENTS WITH ACUTE NON-SPECIFIC LOW BACK PAIN:
 POST-AUTHORISATION SAFETY STUDY

Resume: Data on the safety of Mydocalm® solution for injections (tolperisone hydrochloride 100 mg, lidocaine hydrochloride 2.5 mg) [hereinafter the «Mydocalm®»] from clinical trials in patients with low back pain in a routine clinical practice is limited. This study was aimed to investigate the safety and changes of efficacy parameters in the treatment of acute non-specific low back pain with Mydocalm® solution for injections.

A prospective non-interventional study (KZ-NIS-TOLP-01-2018) was conducted in 10 clinical centres across four cities in the Republic of Kazakhstan, in 2019-2021. Adult patients who suffered acute non-specific low back pain and were prescribed with Mydocalm® were enrolled. Demographic and clinical characteristics, results of patient- and physician-reported

questionnaires, adverse events (AEs), vital signs, physical examination and body weight were collected at baseline, end of treatment Visit 2 and follow-up Visit 3 (one week later).

The analysis included 300 patients (97 males, 203 females, mean (SD) age 44.8 (13.5) years). 95.0% of patients were taking medications other than Mydocalm® (systemic and topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), chondroitin sulfate, glucosamine, thiocolchicoside and other). Mydocalm® was administered i.m. (n=296) during 5-10 days, or i.v. (n=4) during 5-7 days. Primary safety endpoint, the rate of any AEs was 18.0% (54/300) (95%CI 13.82 – 22.82 %). All AEs were mild to moderate, except for one serious AE which was severe and was not related to Mydocalm®. One more SAE (hypersensitivity) was moderate and related to intravenous mode of administration. AE related to Mydocalm® (ADR) occurred in 13% (39/300) patients (95%CI 9.41 – 17.34). The most frequent of them were dry mouth, nausea, and dizziness, each were reported in 7 patients (2.3%). Local reactions were observed in 8 (2.7%) patients. A total of 15 AEs in 5 (1.7%) patients led to treatment discontinuation.

The mean change from baseline to the end of treatment in the Roland-Morris Disability Questionnaire total score was -6.9 points, and the mean change in VAS score for back pain intensity (at rest) was -31.2 mm. Both changes from baseline were statistically significant ($p < 0.0001$, repeated measures analysis of variance). Any improvement (minimally, much, very much) was reached in 97.6% patients by Clinical Global Impression (CGI) and in 97.3% patients by Patient Global Impression (PGI) scales.

As a conclusion, Mydocalm® found to be safe and effective. No severe or unexpected AE were revealed relating to Mydocalm®. The existing data on safety and efficacy was confirmed, demonstrating favourable benefit–risk profile.

Key words: tolperisone, Mydocalm®, low back pain, safety, post-authorisation safety study, efficacy, observational study, Roland-Morris Disability Questionnaire.

Введение. Боль в нижней части спины – один из наиболее частых симптомов заболеваний опорно-двигательного аппарата. Неспецифическая боль в нижней части спины — серьезная проблема во всем мире, которая становится все актуальнее, во многом из-за старения и роста населения мира [1]. Этим заболеванием страдают все возрастные группы и, как правило, оно связано с малоподвижным образом жизни, курением, ожирением и низким социально-экономическим статусом [2]. Неспецифическая боль в нижней части спины является основной причиной потери трудоспособности в странах с низким и средним уровнем дохода [3].

Толперизон — миорелаксант центрального действия, блокирующий сегментарную рефлекторную активность в спинном мозге. Его точный механизм действия полностью не выяснен [4]. Результаты недавних исследований механизма его действия показали, что это соединение ингибирует натриевые каналы и обладает активностью, блокирующей кальциевые каналы N-типа, как *in vitro*, так и *in vivo*. Толперизон представляет собой специфический ингибитор моносинаптических рефлексов и лишь частично угнетает полисинаптические рефлексы [5].

Толперизон (Мидокалм) был разработан в 1955 г. Препараты Гедеон Рихтер, содержащие толперизон в качестве активного ингредиента (толперизона гидрохлорид 50 мг, 150 мг таблетки, покрытые пленочной оболочкой), были впервые одобрены в Венгрии в 1959 г., инъекционная форма препарата (толперизона гидрохлорид 100 мг, лидокаина гидрохлорид 2,5 мг) была зарегистрирована с 1964 г. С момента появления толперизона в клинической практике в 1960-х годах было проведено более 80 клинических и наблюдательных исследований препарата. Препарат широко применяется более чем в 30 странах мира по ряду показаний, в основном при мышечных спазмах, сопровождающих заболевания органов движения, и при спастичности, возникающей вследствие инсульта. Мидокалм® разрешен к медицинскому применению в Республике Казахстан с 1995 года.

Клинические исследования показали, что Мидокалм (толперизона гидрохлорид 50 мг и 150 мг таблетки), (толперизона гидрохлорид 100 мг, лидокаина гидрохлорид 2,5 мг), характеризуется безопасностью и хорошей переносимостью. Нежелательные явления, о которых сообщалось, включают боль в мышцах, общую слабость, повышенную утомляемость и головокружение [4]. На пострегистрационном этапе сообщалось об аллергических реакциях. Такие реакции гиперчувствительности в основном характеризуются легкой и средней степенью тяжести, однако могут возникать и некоторые тяжелые реакции. Данные о безопасности применения препарата Мидокалм® у пациентов с болью в нижней части спины в рутинной клинической практике ограничены.

Целью исследования было изучение безопасности и изменения параметров эффективности при лечении острой неспецифической боли в нижней части спины препаратом Мидокалм®.

Методы. Дизайн исследования и изучаемая популяция: Открытое, многоцентровое, проспективное, неинтервенционное (наблюдательное) исследование с первичным сбором данных (протокол № KZ-NIS-TOLP-01-2018) было проведено в 10 клинических центрах в четырех городах Республики Казахстан (Нур-Султан, Алматы, Шымкент, Караганда). Сбор данных осуществлялся с 19 апреля 2019 г. по 1 ноября 2021 г.

Настоящее исследование выполнялось с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинкской Декларации, правил Надлежащей клинической практики (GCP) и применимых нормативных требований. Было получено письменное одобрение проведения данного исследования от Центральной комиссии по вопросам этики Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 25 января 2019 г.

Все участники предоставили подписанную и датированную письменную форму информированного согласия на участие в исследовании. Критериями включения были следующие: 1) наличие подписанной и датированной письменной формы информированного согласия на участие в исследовании; 2) мужчины или женщины в возрасте 18 лет и старше; 3) ранее принятое врачом решение назначить препарат Мидокалм® для лечения острой неспецифической боли в нижней части спины; 4) применение препарата Мидокалм® планировалось в амбулаторном режиме. Критерием невключения являлось наличие каких-либо противопоказаний для применения препарата, согласно инструкции по медицинскому применению гиперчувствительность к толперизону, лидокаину (гиперчувствительность к эперизону, миастения, первый триместр беременности или период лактации).

Пациенты, которые посещали своих врачей в рутинной практике, последовательно включались в это исследование. Неинтервенционный дизайн исследования означал, что лекарственный препарат назначался в соответствии с

текущей инструкцией по медицинскому применению; решение о назначении пациенту данного лечения не принималось заранее согласно протоколу исследования, а соответствовало принятой практике, и назначение лекарственного препарата было четко отделено от решения о включении пациента в исследование.

Три визита пациента в исследовательский центр выполнялись в соответствии с рутинной практикой. Во время Визита 1 пациентам назначалось лечение препаратом Мидокалм®. Визит 2 выполнялся по завершении лечения, а Визит 3 (визит последующего наблюдения) для оценки безопасности выполнялся через одну неделю \pm 2 дня после Визита 2. Общая продолжительность участия в исследовании для одного участника составляла примерно 3 недели.

Лечение препаратом Мидокалм® начиналось на Визите 1. Согласно Общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП), Мидокалм® было рекомендовано вводить внутримышечно (в/м) в дозе 100 мг два раза в сутки, или внутривенно (в/в) в дозе 100 мг один раз в сутки (однако в/в способ введения, который был актуален на момент начала исследования, позже был исключен из ОХЛП). Продолжительность лечения, рекомендованная протоколом, составляла 7 дней, но определялась врачом в зависимости от симптомов пациента. Лечение продолжалось до исчезновения или достижения минимальной симптоматики и восстановления функциональной активности пациента, либо до досрочного прекращения в связи с отказом пациента, нежелательным явлением (НЯ) или по другой причине. Средняя продолжительность лечения в этом исследовании составила 6 дней (медиана 7, минимум 1 и максимум 10 дней).

Сбор данных и оценка результатов:

В соответствии с неинтервенционным дизайном исследования, все клинико-диагностические процедуры проводились в соответствии с рутинной клинической практикой. Персонал каждого исследовательского центра прошел обучение соблюдению правил GCP, оценки и репортирования НЯ согласно требованиям Надлежащей практики фармаконадзора (GVP) и заполнению электронных индивидуальных регистрационных карт (ЭИРК). Полученные в ходе исследования данные переносились в ЭИРК из медицинских карт пациентов и заполняемых пациентом и врачом опросников. Данные исследования собирались с соблюдением конфиденциальности персональных данных участников исследования; каждому включенному в исследование пациенту присваивался уникальный идентификационный номер. В ЭИРК не содержалось данных, которые могли бы раскрыть личность пациентов.

На Визите 1, после получения согласия пациента на участие в исследовании, осуществлялся сбор демографических данных, медицинского анамнеза (значимые предшествующие и сопутствующие заболевания, предшествующая и сопутствующая медикаментозная терапия, аллергологический анамнез). Выполнялось физикальное обследование, измерение жизненно важных показателей (артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела), массы тела и роста пациента. Пациенты заполняли Опросник Роланда-Морриса (RMDQ), подшкалу тяжести Шкалы общего впечатления, заполняемой пациентом (PGI), и оценивали интенсивность боли в нижней части спины (в покое) по 100-мм Визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Врач заполнял подшкалу тяжести Шкалы общего клинического впечатления (CGI). После первого введения препарата Мидокалм® врач оценивал и вносил в ЭИРК любые НЯ, в случае их возникновения.

Визит 2 (завершение лечения) выполнялся в среднем через 7 дней после Визита 1 (медиана 7, минимум 1, максимум 18 дней). Во время Визита 2 собирались данные о вновь возникших сопутствующих заболеваниях и изменениях в сопутствующей терапии (при наличии); выполнялось физикальное обследование, измерение жизненно важных показателей и массы тела пациента. Пациенты заполняли Опросник Роланда-Морриса, подшкалу улучшения Шкалы PGI и оценивали интенсивность боли в нижней части спины по ВАШ. Пациентов также просили оценить общую удовлетворенность лечением по 4-балльной шкале (плохо, умеренно, хорошо, превосходно). Врач заполнял подшкалу улучшения Шкалы CGI и оценивал приверженность пациента лечению (основываясь на количестве назначенных и фактически выполненных инъекций). Проводилась оценка и регистрация НЯ (при наличии). Во время визита последующего наблюдения (Визит 3), через одну неделю \pm 2 дня после Визита 2, врач выполнял физикальное обследование, измерение жизненно важных показателей и массы тела пациента. Проводилась оценка и регистрация НЯ, если таковые возникли после окончания лечения препаратом Мидокалм®.

Врач оценивал и регистрировал все НЯ, возникающие после первой инъекции препарата Мидокалм® и на протяжении всего исследования. Согласно странице 7 руководства ICH GCP(R2), НЯ – «любое выявленное у пациента после применения лекарственного препарата неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может не иметь причинно-следственной связи с его применением». Врач должен был собирать и регистрировать в ЭИРК любые НЯ, включая серьезные НЯ (СНЯ) и нежелательные лекарственные реакции (НЛР — при наличии предполагаемой причинно-следственной взаимосвязи с исследуемым препаратом), а также особые ситуации: передозировку, применение «вне инструкции»; неправильное применение; злоупотребление лекарственным препаратом; ошибки применения; воздействие, связанное с родом занятий; применение лекарственного препарата во время беременности или периода грудного вскармливания; применение лекарственного препарата в педиатрической популяции или у пожилых; отсутствие эффективности лекарственного средства. Однако в ходе исследования такие ситуации не возникали.

Для каждого НЯ, обнаруженного у пациента в результате объективного обследования или сообщенного пациентом, врач представлял оценку причинно-следственной взаимосвязи с препаратом Мидокалм®, используя одну из четырех категорий (в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 29 мая 2015 г. № 421 «Об утверждении Положения о порядке фармаконадзора за применением лекарственных препаратов и мониторинге побочных действий лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и медицинской техники»): вероятная, возможная, не связано, неизвестно. Считалось, что НЯ связано с исследуемым препаратом (НЛР), если причинно-следственная взаимосвязь оценивалась как вероятная или возможная.

Первичной конечной точкой безопасности была частота возникновения и характеристики любых НЯ, развившихся после начала лечения. **Вторичные конечные точки безопасности** включали: наиболее частые нежелательные реакции на толперизон (НЯ с подозреваемой взаимосвязью с препаратом Мидокалм®. НЛР) и

клинически значимые изменения со стороны физического обследования пациента, жизненно важных показателей и массы тела.

Конечными точками эффективности были следующие: изменение общего балла по Опроснику Роланда-Морриса; общая оценка терапии на основании Шкалы CGI и Шкалы PGI (подшкал тяжести и улучшения) и изменение балла по ВАШ интенсивности боли (оценивали интенсивность боли в покое).

Опросник Роланда-Морриса – широко используемый инструмент для оценки состояния здоровья при боли в нижней части спины [6, 7]. Использовался опросник с 24 пунктами. Пациента просили отметить то утверждение, которое относится к нему/ней в конкретный день. Сумма отмеченных пунктов представляла собой общий балл, который мог принимать значение от 0 (нет нарушения жизнедеятельности) до 24 (максимальное нарушение жизнедеятельности).

Шкалы CGI и PGI представляют собой краткую, самостоятельную оценку, с точки зрения клинициста или пациента, общего функционирования пациента до и после начала терапии исследования. Шкалы CGI и PGI включают в себя два инструмента, состоящих из одного вопроса, для измерения: (а) тяжести заболевания и (б) изменения с момента начала лечения (общее улучшение). Подшкала тяжести CGI включала 7 пунктов, а подшкала тяжести PGI – 6 пунктов. Обе подшкалы улучшения, CGI и PGI, включали 7 пунктов (выраженное улучшение; существенное улучшение; незначительное улучшение; без изменений; незначительное ухудшение; существенное ухудшение; выраженное ухудшение).

ВАШ представляет собой однонаправленный инструмент для измерения интенсивности боли, в виде прямой линии фиксированной длины (100 мм), границы которой находятся в диапазоне от «нет боли» до «наихудшая боль, которую можно представить». Балл по ВАШ рассчитывался путем измерения расстояния (мм) на линии между точкой «нет боли» и отметкой пациента, что давало диапазон баллов от 0 до 100.

Заполняемые пациентами опросники и шкалы (Роланда-Морриса, PGI-S и PGI-I, ВАШ) предоставлялись на казахском и русском языке (пациент мог выбрать один из вариантов). Заполняемые врачом шкалы (CGI-S и CGI-I) предоставлялись на русском языке.

Дополнительные конечные точки включали следующие: приверженность пациентов лечению препаратом Мидокалм® (рассчитывалась как количество фактически выполненных инъекций препарата Мидокалм® / теоретическое количество инъекций препарата Мидокалм®, назначенное врачом *100%), и общая удовлетворенность пациента лечением по 4-балльной шкале (плохо, умеренно, хорошо, превосходно).

Статистические методы:

Оценка объема выборки основывалась на необходимости оценки первичной конечной точки в исследуемой популяции с определенной точностью, то есть с использованием границ доверительного интервала (ДИ) для первичной конечной точки. Объединенная оценка частот НЯ, развившихся на фоне лечения, по результатам различных исследований [8-15], выполненная методом мета-анализа, привела к верхней границе 95% ДИ для этого параметра, равной 19%. Объем выборки в 300 пациентов позволял оценить первичную конечную точку исследования с точностью $\pm 4,8\%$. Такая точность расценивалась как приемлемая.

Статистический анализ выполнялся с помощью программы SAS версии 9.3 (SAS Institute, USA). Для анализа всех конечных точек исследования применялась описательная статистика. Если применимо, вычислялись 95% ДИ для частот по методу Клоппера-Пирсона для биномиальных пропорций и по методу Гудмана для множественных пропорций. Все виды анализа безопасности проводились в популяции пациентов, которые получили хотя бы одну дозу препарата исследования. Все НЯ классифицировались в соответствии с версией 24.1 Медицинского словаря терминологии регуляторной деятельности (MedDRA): СОК (системно-органный класс) и ПТ (предпочтительный термин).

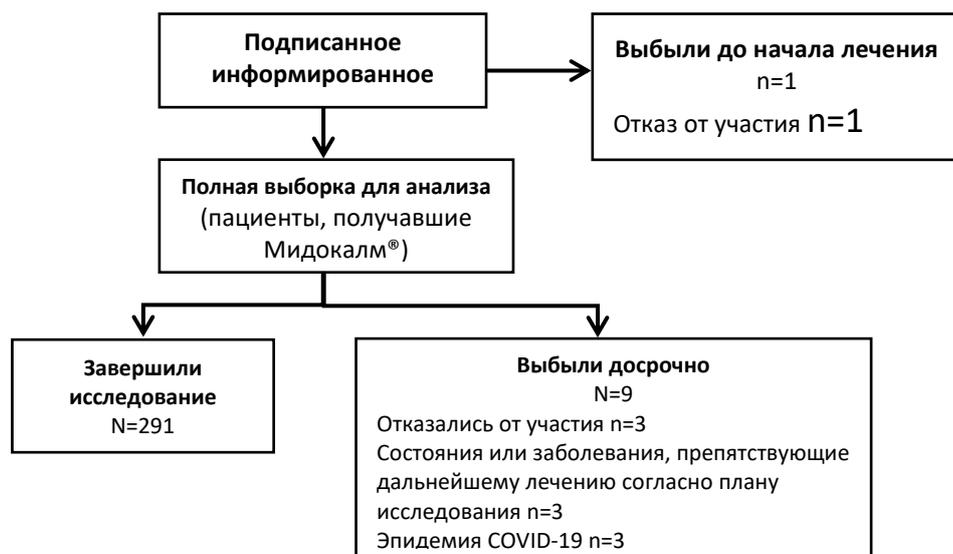


Рисунок 1 – Распределение пациентов в процессе исследования

Результаты.

Участники исследования:

301 пациент предоставил информированное согласие, и 300 пациентов, соответствовавшие критериям включения/невключения и получавшие препарат Мидокалм® были включены в статистический анализ. 291 пациент завершил исследование по протоколу, 9 пациентов преждевременно выбыли из исследования. См. Рисунок 1.

Только 4 пациента получали Мидокалм® в/в, продолжительностью 5-7 дней; 296 пациентов получали Мидокалм® в/м. Медиана продолжительности в/м лечения составила 7 дней (минимум 5 и максимум 10 дней).

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов исследования представлены в Таблице 1. Исследуемая выборка в основном состояла из лиц трудоспособного возраста: средний (стандартное отклонение, СО) возраст пациентов составил 44,8 (13,5) лет, варьируя от 19 (минимум) до 86 (максимум) лет. Преобладали женщины (67,7%). 26,3% пациентов при включении в исследование имели другие сопутствующие заболевания. 8,3% пациентов имели в анамнезе (в прошлом или на момент включения) реакции гиперчувствительности и/или аллергические реакции.

Препарат Мидокалм® назначался в составе комплексной терапии боли в нижней части спины. Вследствие неинтервенционного дизайна исследования сопутствующие препараты не были запрещены протоколом. В ходе исследования 95,0% пациентов принимали другие препараты, помимо Мидокалма®; наиболее частыми из них были нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хондроитинсульфат и глюкозамин, которые принимали 211 (70,3%) больных; НПВП местно применяли 82 (27,3%) пациента; тиакоколизид получали 12 (4,0%) пациентов. Другие категории включали антигипертензивные препараты, вазопротекторы и сосудорасширяющие средства, витамины, ингибиторы протонной помпы, психоаналептики. Различные немедикаментозные процедуры, такие как физиотерапия, массаж, кинезиотерапия, лазеротерапия, иглорефлексотерапия, магнитотерапия, мануальная терапия, проходили 30,3% пациентов.

Таблица 1 – Исходные демографические и клинические характеристики пациентов на Визите 1

Полная выборка для анализа	N=300
Возраст (лет), среднее (СО)	44,8 (13,5)
Женщины, n (%)	203 (67,7%)
Мужчины, n (%)	97 (32,3%)
Пациенты с предшествующими или сопутствующими заболеваниями, n (%)	95 (31,7%)
Пациенты с сопутствующими заболеваниями (при включении в исследование), n (%)	79 (26,3%)
Пациенты с предшествующей или сопутствующей гиперчувствительностью и/или аллергическими реакциями, n (%)	25 (8,3%)
Пациенты с сопутствующей (при включении в исследование) гиперчувствительностью и/или аллергическими реакциями, n (%)	16 (5,3%)
Пациенты, получавшие любые лекарственные средства в течение 30 дней перед включением в исследование, n (%)	30 (10,0%)
Пациенты, получавшие сопутствующие лекарственные средства, n (%)	285 (95,0%)
Пациенты, проходившие сопутствующие немедикаментозные процедуры, n (%)	91 (30,3%)
Масса тела (кг), среднее (СО)	75,2 (13,8)
Систолическое АД (мм рт.ст.), среднее (СО)	117,6 (12,4)
Диастолическое АД (мм рт.ст.), среднее (СО)	75,9 (8,0)
Частота сердечных сокращений (уд/мин), среднее (СО)	74,1 (6,8)
Температура тела (°C), среднее (СО)	36,4 (0,3)
Опросники и шкалы:	
Общий балл по Опроснику Роланда-Морриса, среднее (СО)	11,9 (5,9)
Шкала CGI-S, подшкала тяжести:	
Здоров	0
На грани заболевания	0
Болен в легкой степени	25 (8,3%)
Болен в умеренной степени	166 (55,3%)
Болен в значительной степени	81 (27,0%)
Болен в тяжелой степени	28 (9,3%)
Относится к группе наиболее тяжело больных пациентов	0
Шкала PGI-S, подшкала тяжести:	
Симптомы отсутствуют	0
Очень слабая	0
Слабая	10 (3,3%)
Умеренная	174 (58,0%)
Сильная	98 (32,7%)
Очень сильная	18 (6,0%)
Балл оценки боли по ВАШ (мм), среднее (СО)	59,3 (20,8)

Оценка безопасности:

В Таблице 2 суммировано общее количество НЯ, зарегистрированных в ходе исследования. Всего после начала лечения было зарегистрировано 91 НЯ у 54 из 300 пациентов. Общая частота возникновения НЯ составила 18,0% (95% ДИ 13,82–22,82%). Наиболее частыми НЯ (возникшими более чем у 1% пациентов) были нарушения со

стороны желудочно-кишечного тракта (20 (6,7%) пациентов), общие нарушения и реакции в месте введения (20 (6,7%) пациентов), нарушения со стороны нервной системы (19 (6,3%) пациентов) и нарушения со стороны психики (4 (1,3%) пациента) (Таблица 3).

Два НЯ у 2 (0,6%) пациентов (по одному у каждого) были серьезными (СНЯ) – случай гиперчувствительности и нарушение мозгового кровообращения. Нарушение мозгового кровообращения было тяжелым, потребовало госпитализации и было расценено как не связанное с исследуемым лекарственным препаратом.

Случай гиперчувствительности был оценен исследователем как случай средней степени тяжести, связанный с применением толперизона. Следует отметить, что случай гиперчувствительности произошел в связи с внутривенным струйным введением препарата Мидокалм®. По результатам непрерывного мониторинга безопасности исследуемого препарата Держателем регистрационного удостоверения ОАО «Гедеон Рихтер» было принято решение исключить внутривенный путь введения из Общей характеристики лекарственного препарата/Инструкции по медицинскому применению препарата (ЛВ).

За исключением нарушения мозгового кровообращения (тяжелой степени выраженности), 90 из 91 НЯ (98,9%) были легкой или средней степени выраженности.

68 из 91 (75%) НЯ были расценены как имеющие причинно-следственную связь с препаратом Мидокалм® (НЛР). Нежелательные реакции на толперизон отмечались у 13% (39/300) пациентов (95% ДИ 9,41 – 17,34). Наиболее частыми (у 1% и более пациентов) НЛР были следующие: сухость во рту (7 (2,3%) пациентов), тошнота (7 (2,3%) пациентов), головокружение (7 (2,3%) пациентов), головная боль (5 (1,7%) пациентов), астения (5 (1,7%) пациентов), припухлость (покраснение) в месте инъекции (5 (1,7%) пациентов), сонливость (3 (1,0%) пациентов). Анализ побочных явлений не выявил непредвиденных реакций на толперизон у пациентов исследования. Все НЛР указаны в Таблице 4.

Местные реакции на введение препарата Мидокалм® отмечались у 8 (2,7%) пациентов и включали: припухлость (покраснение) в месте инъекции (5 (1,7%) пациентов), боль в месте инъекции (2 (0,7%) пациента), зуд в месте инъекции (1 (0,3%) пациент).

Нежелательными реакциями, приведшими к отмене врачом препарата Мидокалм®, были: реакция гиперчувствительности, гипертонический криз, тошнота, астения, дискомфорт, кашель, головная боль, повышение артериального давления, астения, дискомфорт в животе, учащенное сердцебиение, головокружение, гипергидроз, приливы. С учетом нарушения мозгового кровообращения, описанного выше, в общей сложности 15 НЯ привели к отмене препарата Мидокалм® и отмечались у 5 (1,7%) пациентов.

Клинически значимые изменения результатов физикального обследования и/или жизненно важных показателей были зарегистрированы на Визите 2 у троих пациентов – эти отклонения регистрировались как НЯ: СНЯ «нарушение мозгового кровообращения» и несерьезное НЯ «гипертонический криз» (оба у одного пациента), НЯ «повышение артериального давления» и «припухлость (покраснение) в месте инъекции». Во время Визита 3 (последующего наблюдения) клинически значимых изменений результатов физикального обследования или жизненно важных показателей не наблюдалось. Среднее (СО) изменение массы тела пациентов по сравнению с исходным значением составило -0,0 (0,73) кг к завершению лечения (Визит 2) и -0,1 (0,93) кг к Визиту 3. Таким образом, масса тела пациентов в ходе исследования существенно не изменилась.

Таблица 2 – Нежелательные явления, возникшие после начала лечения препаратом Мидокалм®, у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины

Полная выборка для анализа N=300	Количество пациентов (%)	Количество явлений
Любое НЯ, включая СНЯ	54 (18,0%)	91
Серьезное НЯ (СНЯ)	2 (0,6%)	2
Тяжелое НЯ	1 (0,3%)	1
НЯ, связанные с препаратом Мидокалм® (НЛР)	39 (13,0%)	68
НЯ, которые привели к отмене препарата Мидокалм®	5 (1,7%)	15

Таблица 3 – Все нежелательные явления, зарегистрированные в ходе исследования

Полная выборка для анализа N=300	Количество пациентов (%)	Количество явлений
Желудочно-кишечные нарушения	20 (6,7)	20
Тошнота	10 (3,3)	10
Сухость во рту	7 (2,3)	7
Дискомфорт в животе	2 (0,7)	2
Диарея	1 (0,3)	1
Общие нарушения и реакции в месте введения	20 (6,7)	26
Астения	7 (2,3)	8
Припухлость (покраснение)	5 (1,7)	5
Чувство жара	3 (1,0)	3
Нарушение походки	2 (0,7)	2
Боль в месте инъекции	2 (0,7)	2
Повышение температуры	2 (0,7)	2
Дискомфорт	1 (0,3)	1
Чувство опьянения	1 (0,3)	1

Полная выборка для анализа N=300	Количество пациентов	(%)	Количество явлений
Зуд в месте инъекции	1 (0,3)		1
Припухлость лица	1 (0,3)		1
Нарушения со стороны нервной системы	19 (6,3)		22
Головокружение	9 (3,0)		9
Головная боль	6 (2,0)		7
Сонливость	3 (1,0)		3
Нарушение мозгового кровообращения	1 (0,3)		1
Дисгевзия	1 (0,3)		1
Гипестезия	1 (0,3)		1
Психические нарушения	4 (1,3)		4
Бессонница	2 (0,7)		2
Беспокойство	1 (0,3)		1
Нарушение засыпания	1 (0,3)		1
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	3 (1,0)		4
Кашель	2 (0,7)		2
Орофарингеальная боль	1 (0,3)		1
Ринорея	1 (0,3)		1
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	3 (1,0)		3
Гипергидроз	3 (1,0)		3
Лабораторные и инструментальные данные	2 (0,7)		2
Повышение артериального давления	2 (0,7)		2
Нарушения метаболизма и питания	2 (0,7)		2
Повышение аппетита	2 (0,7)		2
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	2 (0,7)		2
Мышечная слабость	2 (0,7)		2
Нарушения со стороны сосудов	2 (0,7)		2
Приливы	1 (0,3)		1
Гипертонический криз	1 (0,3)		1
Нарушения со стороны сердца	1 (0,3)		1
Учащенное сердцебиение	1 (0,3)	1	1
Нарушения со стороны органа зрения	1 (0,3)	1	1
Нарушение зрения	1 (0,3)	1	1
Нарушения со стороны иммунной системы	1 (0,3)	1	1
Гиперчувствительность	1 (0,3)	1	1
Инфекции и инвазии	1 (0,3)	1	1
Респираторная вирусная инфекция	1 (0,3)	1	1

Примечание: Классификация всех НЯ выполнялась при помощи версии 24.1 словаря MedDRA.

Таблица 4 – Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), зарегистрированные в ходе исследования

Полная выборка для анализа N=300	Количество пациентов	(%)	Количество явлений
Сухость во рту	7 (2,3)		7
Тошнота	7 (2,3)		7
Головокружение	7 (2,3)		7
Астения	5 (1,7)		6
Припухлость (покраснение) в месте инъекции	5 (1,7)		5
Головная боль	5 (1,7)		6
Сонливость	3 (1,0)		3
Чувство жара	2 (0,7)		2
Боль в месте инъекции	2 (0,7)		2
Бессонница	2 (0,7)		2
Повышение аппетита	2 (0,7)		2
Кашель	2 (0,7)		2
Гипергидроз	2 (0,7)		2
Дискомфорт	1 (0,3)		1
Чувство опьянения	1 (0,3)		1
Нарушение походки	1 (0,3)		1
Зуд в месте инъекции	1 (0,3)		1
Повышение температуры	1 (0,3)		1
Дискомфорт в животе	1 (0,3)		1
Дисгевзия	1 (0,3)		1
Беспокойство	1 (0,3)		1
Нарушение засыпания	1 (0,3)		1

Учащенное сердцебиение	1 (0,3)	1
Нарушение зрения	1 (0,3)	1
Гиперчувствительность	1 (0,3)	1
Повышение артериального давления	1 (0,3)	1
Мышечная слабость	1 (0,3)	1
Приливы	1 (0,3)	1

Примечание: Классификация всех НЯ выполнялась при помощи версии 24.1 словаря MedDRA.

Оценка эффективности:

На Визите 2 (завершение лечения) для оценки эффективности были доступны данные 293 пациентов. Средний (СО) общий балл по опроснику Роланда-Морриса снизился с 11,9 (5,9) на Визите 1 до 5,0 (3,9) на Визите 2, среднее изменение (СО) этого параметра составило -6,9 (5,3). Общий балл интенсивности боли по ВАШ также снизился в результате лечения с 59,3 (20,8) мм на Визите 1 до 28,0 (18,6) мм на Визите 2. Среднее (СО) изменение составило -31,2 (19,8) мм. Такое снижение по сравнению с исходным уровнем можно считать клинически значимым для обеих шкал.

На Рисунке 2 показаны результаты оценки общего улучшения врачом и пациентом по завершении лечения. Оценка общего улучшения как врачом, так и пациентом продемонстрировала высокую эффективность исследуемого препарата: какое-либо улучшение (незначительное, существенное, выраженное) наблюдалось у 97,6% (286/293) пациентов по шкале CGI-I и у 97,3% (285/293) больных по шкале PGI-I.

Дополнительные конечные точки:

Общая удовлетворенность лечением оценивалась по завершении лечения (Визит 2) у 293 пациентов с доступными данными. Из них 35 (11,9%) пациентов оценили результаты лечения как «превосходно», 214 (73,0%) – как «хорошо», 42 (14,3%) – как «умеренно» и только 2 (0,7%) – как «плохо».

Приверженность лечению оценивалась у 300 пациентов. Средний (СО) показатель приверженности пациентов лечению составил 97,1 (11,2) %.



Рисунок 2 – Общее улучшение состояния пациентов по результатам оценки врачом (CGI-I) и пациентом (PGI-I) по завершении лечения (Визит 2)

Обсуждение. Настоящее пострегистрационное исследование безопасности (ПРИБ) было направлено на получение дополнительных данных о безопасности препарата Мидокалм®, его эффективности и о приверженности пациентов лечению. Данные по безопасности были собраны с учетом требований GCP и GVP. Оценка безопасности была основана на регистрации и анализе любых НЯ, выявленных в ходе исследования. Практикующие врачи оценивали возможную причинно-следственную связь каждого НЯ с препаратом Мидокалм® по критериям, установленным протоколом.

Первичная конечная точка в этом исследовании – частота возникновения любых НЯ – составила 18% (95% ДИ 13,82–22,82) пациентов. Частота нежелательных реакций на толперизон (НЛР) составила 13% (95% ДИ 9,41–17,34). В литературе безопасность толперизона описана в основном для перорального применения. Так, в первом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, опубликованном Pratzel et al. [8], у больных с болезненным рефлекторным мышечным спазмом какие-либо НЯ были зарегистрированы у 31,3% пациентов в группе, получавшей толперизон, и у 32,9% в группе плацебо. В другом рандомизированном клиническом исследовании, опубликованном Rao et al. [9], в котором сравнивали применение толперизона с тиаколизидом у пациентов с острой или рецидивирующей болью в нижней части спины, частота нежелательных реакций на толперизон составила 5,6%. Два наблюдательных постмаркетинговых исследования были проведены в Индии. В одном из них сообщалось о частоте НЯ 3,4% [10], а во втором – о частоте нежелательных реакций 7,9% [11].

Инъекционную форму препарата (Мидокалм®) применяли в российском многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, опубликованном Кукушкиным и соавт. [12]. В этом исследовании оценивали эффективность и безопасность препарата Мидокалм (инъекций и пероральные формы) в качестве дополнительной терапии к НПВП у 239 пациентов с болью в нижней части спины. После первых 5 дней в/м введения пациенты переводились на пероральный прием продолжительностью до 14 дней. Какие-либо НЯ наблюдались у 41 (33,9%) пациента в группе, получавшей Мидокалм + НПВП, и у 28 (22,6%) в группе плацебо +

НПВП. Нежелательные реакции были отмечены у 23 (19%) и 17 (13,7%) пациентов соответственно. Наиболее частой нежелательной реакцией была головная боль [12]. В данном исследовании какие-либо НЯ были зарегистрированы у 18% пациентов.

Как описано в литературе, нежелательные явления, возникающие на фоне лечения препаратом Мидокалм, в основном характеризуются легкой или средней степенью тяжести [8–12]. Наши результаты подтвердили это положение, поскольку 90 из 91 НЯ (98,9%) были легкой или умеренной выраженности и только одно (не связанное с препаратом СНЯ) было тяжелым.

Такой побочный эффект, как седация, может ограничивать применение миорелаксантов центрального действия. Однако толперизон характеризуется минимальным риском развития седации. В исследовании, опубликованном Dulin et al. [13], использованный авторами комплекс психомоторных тестов не выявил седативного эффекта толперизона. В исследовании Dewan et al. [11] седативный эффект или сонливость наблюдались только у 3,03% пациентов. Во многих других исследованиях [8–10, 12] седативного эффекта при лечении препаратом Мидокалм® не наблюдалось. В нашем исследовании сообщалось о трех случаях сонливости (1%).

Результаты оценки эффективности, продемонстрированные в настоящем исследовании, согласуются с данными предыдущих клинических исследований. В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании инъекционных и пероральных форм толперизона в сочетании с НПВП по сравнению с монотерапией НПВП [12] общий балл по опроснику Роланда-Морриса снизился через 7 дней лечения по сравнению с исходным уровнем на 9,4 балла в группе, получавшей толперизон + НПВП, и на 8,1 балла в группе, получавшей НПВП. Средний балл интенсивности боли по ВАШ в покое снизился на 38,9 и 33,9 мм соответственно [12]. В нашем исследовании средний балл по опроснику Роланда-Морриса снизился на 6,9 балла, а по ВАШ – на 31,2 мм.

В данном исследовании была показана высокая доля пациентов с улучшением состояния: 97,6% на основе общего впечатления врача и 97,3% на основе общего впечатления пациента. 85,0% пациентов оценили свою удовлетворенность лечением как хорошую или превосходную. Эти данные также подтверждают эффективность применения препарата Мидокалм® для лечения боли в нижней части спины.

Боль в нижней части спины – очень частое показание для назначения толперизона. Настоящее исследование подтвердило благоприятное соотношение польза-риск препарата Мидокалм® у взрослых пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины и предоставило ценные данные о безопасности в этой популяции.

У данного исследования было много преимуществ. Это было ПРИБ, позволившее получить национальные данные о безопасности препарата Мидокалм® у большой популяции пациентов в Республике Казахстан. Исследование было организовано в соответствии с актуальными этическими и нормативными требованиями. Участие в исследовании врачей, которые прошли обучение требованиям GCP и GVP, обеспечило высокое качество полученных данных.

Степень обобщаемости исследуемой выборки можно оценить как высокую. В отличие от клинических исследований, данное исследование не предусматривало ограничений для включения. Такой дизайн позволил оценить безопасность и эффективность в условиях, максимально приближенных к реальной практике. С другой стороны, все процедуры проводились в каждом центре в соответствии со стандартной местной практикой, что могло снизить объективность результатов или привести к некоторой их вариабельности между разными городами и центрами. Кроме того, сопутствующие лекарственные препараты, принимаемые пациентами, могли повлиять на эффективность или безопасность исследуемого препарата. Пандемия COVID-19, возникшая в декабре 2019 г., привела к продлению общих сроков исследования, однако это не оказало существенного влияния на качество данных и не увеличило частоту выбывания пациентов из исследования.

ВЫВОДЫ

Препарат Мидокалм®, раствор для инъекций (толперизона гидрохлорид 100 мг, лидокаина гидрохлорид 2,5 мг), показал свою безопасность и эффективность в рутинной клинической практике у взрослых пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. Тяжелых или непредвиденных нежелательных реакций, связанных с препаратом, не было выявлено. Результаты этого исследования подтвердили имеющиеся данные о безопасности и эффективности препарата и показали благоприятный профиль соотношения «польза-риск».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Wu A, March L, Zheng X, Huang J, Wang X, Zhao J, Blyth FM, Smith E, Buchbinder R, Hoy D. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med.* 2020;8(6):299. doi:10.21037/atm.2020.02.175.
- 2 Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, Hoy D, Karppinen J, Pransky G, Sieper J, Smeets RJ, Underwood M; Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet.* 2018;391(10137):2356-2367. doi:10.1016/S0140-6736(18)30480-X.
- 3 Sharma S, McAuley JH. Low Back Pain in Low- and Middle-Income Countries, Part 1: The Problem. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2022;52(5):233-235. doi:10.2519/jospt.2022.11145.
- 4 Quasthoff S, Möckel C, Zieglgänsberger W, Schreibmayer W. Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects. *CNS Neurosci Ther.* 2008;14(2):107-119. doi:10.1111/j.1527-3458.2008.00044.x.
- 5 Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med Chem J.* 2014;8:17-22. Published 2014 Jul 11. doi:10.2174/1874104501408010017.
- 6 Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 1983;8(2):141-144. doi:10.1097/00007632-198303000-00004.
- 7 Roland M, Fairbank J. The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire [published correction appears in *Spine* 2001 Apr 1;26(7):847]. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(24):3115-3124. doi:10.1097/00007632-200012150-00006.

- 8 Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996;67(2-3):417-425. doi:10.1016/0304-3959(96)03187-9.
- 9 Rao R, Panghate A, Chandanwale A, Sardar I, Ghosh M, Roy M, Banerjee B, Goswami A, Kotwal PP. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thicolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J*. 2012;6(2):115-122. doi:10.4184/asj.2012.6.2.115.
- 10 Prabhoo R, Keny S, Prabhoo T, Singh A, Rana R. A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physicians India*. 2011 Jan;59:33-7.
- 11 Dewan B, Philipose N. A Post-Marketing Surveillance Study of Tolperisone [MYOTOP-150]: It's Use in the General Clinical Practice in India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2011 June, Vol-5(3): 561-565.
- 12 Кукушкин М.Л., Брылев Л.В., Ласков В.Б., Макаров Н.С., Пизова Н.В., Соков Е.Л., и соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2017;117(11):69-78.
- 13 Dulin J, Kovács L, Ramm S, Horvath F, Ebeling L, Kohlen R. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(4):137-142. doi:10.1055/s-2007-979315.

REFERENCES

- 1 Wu A, March L, Zheng X, Huang J, Wang X, Zhao J, Blyth FM, Smith E, Buchbinder R, Hoy D. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med*. 2020;8(6):299. doi:10.21037/atm.2020.02.175.
- 2 Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, Hoy D, Karpinen J, Pransky G, Sieper J, Smeets RJ, Underwood M; Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391(10137):2356-2367. doi:10.1016/S0140-6736(18)30480-X.
- 3 Sharma S, McAuley JH. Low Back Pain in Low- and Middle-Income Countries, Part 1: The Problem. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2022;52(5):233-235. doi:10.2519/jospt.2022.11145.
- 4 Quasthoff S, Möckel C, Zieglgänsberger W, Schreibmayer W. Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects. *CNS Neurosci Ther*. 2008;14(2):107-119. doi:10.1111/j.1527-3458.2008.00044.x.
- 5 Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med Chem J*. 2014;8:17-22. Published 2014 Jul 11. doi:10.2174/1874104501408010017.
- 6 Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1983;8(2):141-144. doi:10.1097/00007632-198303000-00004.
- 7 Roland M, Fairbank J. The Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire [published correction appears in *Spine* 2001 Apr 1;26(7):847]. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3115-3124. doi:10.1097/00007632-200012150-00006.
- 8 Pratzel HG, Alken RG, Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain*. 1996;67(2-3):417-425. doi:10.1016/0304-3959(96)03187-9.
- 9 Rao R, Panghate A, Chandanwale A, Sardar I, Ghosh M, Roy M, Banerjee B, Goswami A, Kotwal PP. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thicolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J*. 2012;6(2):115-122. doi:10.4184/asj.2012.6.2.115.
- 10 Prabhoo R, Keny S, Prabhoo T, Singh A, Rana R. A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J Assoc Physicians India*. 2011 Jan;59:33-7.
- 11 Dewan B, Philipose N. A Post-Marketing Surveillance Study of Tolperisone [MYOTOP-150]: It's Use in the General Clinical Practice in India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2011 June, Vol-5(3): 561-565.
- 12 Kukushkin M.L., Brylev L.V., Laskov V.B., Makarov N.S., Pizova N.V., Sokov E.L., i soavt. Rezul'taty randomizirovannogo dvojnogo slepogo paralelnogo issledovaniya jeffektivnosti i bezopasnosti primenenija tolperizona u pacientov s ostroj nespecificheskoj bol'ju v nizhnej chasti spiny. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S.Korsakova*. 2017;117(11):69-78.
- 14 Dulin J, Kovács L, Ramm S, Horvath F, Ebeling L, Kohlen R. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(4):137-142. doi:10.1055/s-2007-979315.

Вклад авторов. Все авторы принимали равносильное участие при написании данной статьи.

Конфликт интересов – не заявлен.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами. При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами. Финансирование – не проводилось.

Авторлардың үлесі. Барлық авторлар осы мақаланы жазуға тең дәрежеде қатысты.

Мүдделер қақтығысы – мәлімделген жоқ.

Бұл материал басқа басылымдарда жариялау үшін бұрын мәлімделмеген және басқа басылымдардың қарауына ұсынылмаған. Осы жұмысты жүргізу кезінде сыртқы ұйымдар мен медициналық өкілдіктердің қаржыландыруы жасалған жоқ. Қаржыландыру жүргізілмеді.

Authors' Contributions. All authors participated equally in the writing of this article.

No conflicts of interest have been declared.

This material has not been previously submitted for publication in other publications and is not under consideration by other publishers. There was no third-party funding or medical representation in the conduct of this work. Funding - no funding was provided.

Авторлар туралы мәліметтер:

1. Жүсіпова Алма Сейдуалиевна ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3989-6978>
2. Абасова Гаухар Бегалиевна, №1 қалалық клиникалық аурухана базасындағы Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің «Неврология, психиатрия, наркология» кафедрасының доценті, кафедра меңгерушісі, невропатолог, Шымкент қ., Қазақстан, e-mail: mktunevro2@mail.ru, телефон: 8-701-750-5008. ORCID <https://orcid.org/0009-0004-7834-1195>
3. Бейсетаева Жібек Оспанқызы, «Дау-Мед» клиникасы» ЖШС-нің невропатологы (2020 жылға дейін), «Денсаулық сақтау және оңалту орталығы» (2021 жылдан бастап), Шымкент, Қазақстан, e-mail: bey_zhibek@mail.ru, телефон: 8-701-980-90-27. ORCID <https://orcid.org/0009-0008-4849-1044>
4. Беляев Руслан Андреевич, невропатолог «Диасент» ЖШС, Қарағанды, Қазақстан, e-mail: roon_@mail.ru, телефон: 8-705-248-65-81. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6149-3265>.
5. Желдібаева Жанель Хажмуратовна, «Ұлттық медицина университеті» АҚ невропатологы, №3 университеттік клиника, Алматы, Қазақстан, e-mail: doctor_zhanel@mail.ru, телефон: 8-777-684-16-78. ORCID <https://orcid.org/0009-0007-7682-7396>
6. Карибаева Сауле Мамытбековна, невропатолог, «Мейірім» көпсалалы медицина орталығы» ЖШС, Нұр-Сұлтан, Қазақстан, e-mail: karibaevasaule83@gmail.com, телефон: 8-777-282-20-22. ORCID <https://orcid.org/0009-008-4697-4560>
7. Құттығұлова Жанзира Ерғазықызы, невропатолог «Дау-Мед» клиникасы» ЖШС, Шымкент қ., Қазақстан, e-mail: Zhanzira_7777@mail.ru, телефон: 8-701-746-74-78. ORCID <https://orcid.org/0009-0005-8689-9217>
8. Лысенко Роман Петрович, невропатолог, функционалдық диагностика дәрігері, «Медициналық-психологиялық мәселелер орталығы» ЖШС, «Метида» клиникасы, Алматы, Қазақстан, e-mail: Lyssenko.r@gmail.com, телефон: 8-777-258-11-15. ORCID <https://orcid.org/0009-0003-8408-6760>
9. Тәкенов Жанат Төлеубайұлы, невропатолог, емдік дене шынықтыру бөлімінің меңгерушісі, «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан, e-mail: Zhanik105@mail.ru, телефон: 8-701-993-40-93. ORCID <https://orcid.org/0009-0002-2977-3667>
10. Шокина Алла Мұратқызы, невропатолог, «Денсаулық үйі» ЖШС, Нұр-Сұлтан, Қазақстан, e-mail: sh.alla@inbox.ru, телефон: 8-701-426-28-93. ORCID <https://orcid.org/0009-0005-2673-3047>
11. Тарасова Наталья Владимировна «Луч» ТК, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, e-mail: saibel_nataliya@mail.ru, телефон: 87471740813, ORCID <https://orcid.org/0009-0005-6245-6470>

Сведения об авторах:

- Жусупова Алма Сейдуалиевна ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3989-6978>
- Абасова Гаухар Бегалиевна, доцент, заведующий кафедрой, невролог, Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, кафедра «Неврология, Психиатрия, Наркология» на базе Городской клинической больницы №1, Шымкент, Казахстан, e-mail: mktunevro2@mail.ru, телефон: 8-701-750-5008. ORCID <https://orcid.org/0009-0004-7834-1195>
- Бейсетаева Жибек Оспановна, невролог, ТОО «Клиника Дау-мед» (до 2020 г.), Центр здоровья и реабилитации (с 2021 г.), Шымкент, Казахстан, e-mail: bey_zhibek@mail.ru, телефон: 8-701-980-90-27. ORCID <https://orcid.org/0009-0008-4849-1044>
- Беляев Руслан Андреевич, невролог, ТОО «Диасент», Караганда, Казахстан, e-mail: roon_@mail.ru, телефон: 8-705-248-65-81. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6149-3265>.
- Желдыбаева Жанель Хажмуратовна, невролог, АО «Национальный Медицинский Университет», Университетская клиника №3, Алматы, Казахстан, e-mail: doctor_zhanel@mail.ru, телефон: 8-777-684-16-78. ORCID <https://orcid.org/0009-0007-7682-7396>
- Карибаева Сауле Мамытбековна, невролог, ТОО «Многопрофильный медицинский центр Мейрим», Нур-Султан, Казахстан, e-mail: karibaevasaule83@gmail.com, телефон: 8-777-282-20-22. ORCID <https://orcid.org/0009-008-4697-4560>
- Куттыгулова Жанзира Ергазиевна, невролог, ТОО «Клиника Дау-мед», Шымкент, Казахстан, e-mail: Zhanzira_7777@mail.ru, телефон: 8-701-746-74-78. ORCID <https://orcid.org/0009-0005-8689-9217>
- Лысенко Роман Петрович, невролог, врач функциональной диагностики, ТОО «Центр Медицинских и Психологических Проблем» Клиники Метида, Алматы, Казахстан, e-mail: Lyssenko.r@gmail.com, телефон: 8-777-258-11-15. ORCID <https://orcid.org/0009-0003-8408-6760>
- Тәкенов Жанат Төлеубаевич, невролог, руководитель отделения физиотерапии, АО «Национальный центр Нейрохирургии», Нур-Султан, Казахстан, e-mail: Zhanik105@mail.ru, телефон: 8-701-993-40-93. ORCID <https://orcid.org/0009-0002-2977-3667>
- Шокина Алла Муратовна, невролог, ТОО «Дом Здоровья», Нур-Султан, Казахстан, e-mail: sh.alla@inbox.ru, телефон: 8-701-426-28-93. ORCID <https://orcid.org/0009-0005-2673-3047>
- Тарасова Наталия Владимировна ПЦ «Луч», Караганды, Республика Казахстан, e-mail: saibel_nataliya@mail.ru, телефон: 87471740813, ORCID <https://orcid.org/0009-0005-6245-6470>

Information about authors:

1. Zhusupova Alma Seidualievna ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3989-6978>
2. Abasova Gaukhar Begalievna, associate professor, head of department, neurologist, International Kazakh-Turkish University named after Khoja Ahmed Yasawi, department of “Neurology, Psychiatry, Narcology” on the basis of City Clinical Hospital No. 1, Shymkent, Kazakhstan, e-mail: mktunevro2@mail.ru, phone: 8-701-750-5008. ORCID <https://orcid.org/0009-0004-7834-1195>
3. Beysetaeva Zhibek Ospanovna, neurologist, Dau-Med Clinic LLP (until 2020), Center for Health and Rehabilitation (from 2021), Shymkent, Kazakhstan, e-mail: bey_zhibek@mail.ru, phone: 8-701-980-90-27. ORCID <https://orcid.org/0009-0008-4849-1044>
4. Belyaev Ruslan Andreevich, neurologist, Diacent LLP, Karaganda, Kazakhstan, e-mail: roon_@mail.ru, phone: 8-705-248-65-81. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6149-3265>.
5. Zheldybaeva Zhanel Khazhmuratovna, neurologist, JSC National Medical University, University Clinic No. 3, Almaty, Kazakhstan, e-mail: doctor_zhanel@mail.ru, phone: 8-777-684-16-78. ORCID <https://orcid.org/0009-0007-7682-7396>
6. Karibaeva Saule Mamytbekovna, neurologist, Meirim Multidisciplinary Medical Center LLP, Nur-Sultan, Kazakhstan, e-mail: karibaevasaule83@gmail.com, phone: 8-777-282-20-22. ORCID <https://orcid.org/0009-008-4697-4560>
7. Kuttygulova Zhanzira Ergazievna, neurologist, Dau-Med Clinic LLP, Shymkent, Kazakhstan, e-mail: Zhanzira_7777@mail.ru, phone: 8-701-746-74-78. ORCID <https://orcid.org/0009-0005-8689-9217>
8. Roman Petrovich Lysenko, neurologist, functional diagnostics doctor, Center for Medical and Psychological Problems LLP, Metida Clinic, Almaty, Kazakhstan, e-mail: Lyssenko.r@gmail.com, phone: 8-777-258-11-15. ORCID <https://orcid.org/0009-0003-8408-6760>
9. Takenov Zhanat Toleubaevich, neurologist, head of the department of physical therapy, JSC National Center of Neurosurgery, Nur-Sultan, Kazakhstan, e-mail: Zhanik105@mail.ru, phone: 8-701-993-40-93. ORCID <https://orcid.org/0009-0002-2977-3667>
10. Alla Muratovna Shokina, neurologist, Health House LLP, Nur-Sultan, Kazakhstan, e-mail: sh.alla@inbox.ru, phone: 8-701-426-28-93. ORCID <https://orcid.org/0009-0005-2673-3047>
11. Natalia Vladimirovna Tarasova RC “Luch”, Karaganda, Republic of Kazakhstan, e-mail: saibel_nataliya@mail.ru, phone: 87471740813, ORCID <https://orcid.org/0009-0005-6245-6470>