

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения 450 мг (Мидокалм® Лонг, прием один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида 150 мг (прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины

Парфенов В.А.¹, Богданов Э.И.², Ласков В.Б.³, Макаров Н.С.⁴,
Пизова Н.В.⁵, Салина Е.А.⁴, Чефранова Ж.Ю.⁶, Чичановская Л.В.⁷

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ³ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск; ⁴ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; ⁵ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ⁶ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород; ⁷ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь
¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ³Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3; ⁴Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ⁵Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁶Россия, 308007, Белгород, ул. Некрасова, 8/9; ⁷Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4

Толперизона гидрохлорид пролонгированного высвобождения 450 мг (ТГПВ 450) представляет собой лекарственную форму, которая удобна для пациентов, поскольку снижает частоту приема препарата в сутки: с трех таблеток по 150 мг с немедленным высвобождением (ТГ 150) до одной таблетки ТГПВ 450.

Цель исследования — оценить терапевтическую эффективность и безопасность новой лекарственной формы ТГПВ 450 (Мидокалм® Лонг, прием один раз в сутки) в сравнении с ТГ 150 (Мидокалм®, прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины (БНЧС).

Пациенты и методы. Исследование № 84158 — многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование не меньшей эффективности III фазы с активным контролем в двух параллельных группах взрослых пациентов (средний возраст — 41,3 и 41,88 года) с острой неспецифической БНЧС. В период с 05.09.2017 г. по 07.05.2018 г. в исследование были включены 239 пациентов с острой неспецифической БНЧС. Для маскировки назначенного лечения применяли метод двух плацебо. Стационарным или амбулаторным пациентам случайным образом была назначена терапия ТГПВ 450 один раз в сутки в комбинации с плацебо три раза в сутки или ТГ 150 три раза в сутки в комбинации с плацебо один раз в сутки.

Пациенты в течение 14 сут получали после приема пищи внутрь ТГПВ 450 один раз в сутки в качестве активного препарата и плацебо три раза в сутки или внутрь ТГ 150 три раза в сутки и плацебо один раз в сутки. Повторные обследования проведены через 3, 7±1 и 14±2 сут. Пациентам, у которых исследуемые препараты существенно не уменьшали боль, разрешалось дополнительно применять диклофенак в таблетках до 50 мг три раза в сутки. Первичной конечной точкой эффективности было процентное изменение исходного ограничения жизнедеятельности по шкале функциональных нарушений Роланда—Морриса (ШРМ) через 14 сут (завершение лечения). Вторичными конечными точками эффективности были процентное изменение исходного ограничения жизнедеятельности через 3 и 7 сут, изменение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) через 3, 7 и 14 сут, общее впечатление пациента о ежедневном изменении своего состояния, время до начала уменьшения симптомов, изменение объема движений, измеренное по расстоянию от кончиков пальцев до пола при попытке достать пальцами пол через 3, 7 и 14 сут, а также суммарная доза диклофенака для дополнительного обезболивания. Показатели безопасности и их изменения оценивали во время каждого визита и в каждой терапевтической группе. Наличие нежелательных явлений (НЯ) определяли на основании жалоб пациентов и результатов общего осмотра, измерения показателей жизненно важных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений), результатов электрокардиографии в 12 отведениях и анализов крови и мочи в ходе всего исследования.

Результаты и обсуждение. Через 14 сут ограничения жизнедеятельности по ШРМ уменьшилось на 80,5±18,19% в группе ТГПВ 450 и на 78,9±15,79% в группе ТГ 150, через 3 сут — соответственно на 21,9±17,07 и 19,9±15,72%. В обеих группах отмечены существенное снижение боли по ВАШ в покое и при движении на фоне лечения, а также увеличение объема движений в поясничном от-

деле. В период наблюдения пациенты приняли в среднем 15,1 таблетки диклофенака в группе ТГПВ 450 и 16,1 таблетки в группе ТГ 150. В конце исследования 74,3% пациентов в группе ТГПВ 450 и 70,9% пациентов в группе ТГ 150 отметили «выраженное улучшение» по шкале общей оценки своего состояния. Было зарегистрировано 21 НЯ у 16 (13,4%) пациентов в группе ТГПВ 450 и 23 НЯ у 21 (17,5%) пациента в группе ТГ 150. Статистически значимых различий между двумя группами не было выявлено по первичной точке исследования ($p=0,475$, точный критерий Фишера), НЯ и по всем вторичным точкам исследования.

Заключение. Результаты исследования показали, что при острой неспецифической БНЧС ТГПВ 450 (Мидокалм® Лонг), принимаемый один раз в сутки, обладает не меньшей эффективностью и безопасностью, чем ТГ 150 (Мидокалм®).

Ключевые слова: острая неспецифическая боль в нижней части спины; толперизона гидрохлорид пролонгированного высвобождения 450 мг (Мидокалм® Лонг); толперизона гидрохлорид (Мидокалм®) 150 мг; эффективность; безопасность.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Богданов ЭИ, Ласков ВБ и др. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида пролонгированного высвобождения 450 мг (Мидокалм® Лонг, прием один раз в сутки) и толперизона гидрохлорида 150 мг (прием три раза в сутки) при острой неспецифической боли в нижней части спины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(6):14–22. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22

Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride

450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain

Parfenov V.A.¹, Bogdanov E.I.², [Laskov V.B.]³, Makarov N.S.⁴, Pisova N.V.⁵, Salina E.A.⁶, Chefranova Zh.Yu.⁶, Chichanovskaya L.V.⁷

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ²Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ³Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk; ⁴V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov; ⁵Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ⁶Saint Ioasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod; ⁷Tver State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tver
¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ³3, Karl Marx St., Kursk 305041, Russia; ⁴37, Bolshaya Kazachya St., Saratov 410000, Russia; ⁵5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia; ⁶8/9, Nekrasova St., Belgorod 308007, Russia; ⁷4, Sovetskaya St., Tver 170100, Russia

Prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (PRTH 450) is a dosage form that is convenient for patients, since it reduces the frequency of drug administration per day: from three immediate release tablets of 150 mg (TH 150) to one tablet of PRTH 450.

Objective: to evaluate the therapeutic efficacy and safety of the new dosage form of PRTH 450 (Mydocalm® Long, once a day) in comparison with TH 150 (Mydocalm® administered three times per day) in acute non-specific lower back pain (LBP).

Patients and methods. Study No. 84158 – a multicenter, randomized, double-blind, phase III, active control study of no less efficiency in two parallel groups of adult patients (mean age: 41.3 and 41.88 years) with acute non-specific LBP. From 05.09.2017 to 07.05.2018, 239 patients with acute non-specific LBP were included in the study. The two placebo method was used to mask the prescribed treatment. Inpatients or outpatients were randomly assigned to therapy with PRTH 450 once a day in combination with placebo three times a day or TH 150 three times a day in combination with placebo once a day.

For 14 days, after a meal, patients received oral PRTH 450 once a day as an active drug and placebo three times per day or oral TH 150 three times per day and placebo once a day. Follow-up visits were carried out after 3.7 ± 1 and 14 ± 2 days. Patients in whom the study drugs did not significantly reduce pain were allowed to additionally use diclofenac tablets up to 50 mg three times a day. The primary efficacy endpoint was the percentage change in baseline disability assessed by the Roland-Morris Disability Questionnaire (RMQ) at 14 days (treatment completion). Secondary efficacy endpoints were the percentage change in baseline disability after 3 and 7 days, the difference in pain intensity on the visual analogue scale (VAS) after 3, 7, and 14 days, the patient's overall impression of the daily change in his condition, the time before symptoms began to decrease, change in range of motion, measured by the fingertips to floor distance during an attempt to reach for the floor with the fingertips after 3, 7 and 14 days, as well as the total dose of diclofenac for additional pain relief. Safety indicators and their changes were assessed at each visit and in each treatment group. The presence of adverse events (AEs) was determined based on patient complaints and general examination results, measurements of vital signs (blood pressure, heart rate), 12-lead electrocardiography results, and blood and urine tests throughout the study.

Results and discussion. In 14 days, the limitation of daily activity according to RMQ decreased by $80.5 \pm 18.19\%$ in the PRTH 450 group and by $78.9 \pm 15.79\%$ in the TH 150 group, after 3 days – by 21.9 ± 17.07 and $19.9 \pm 15.72\%$, respectively. There was a significant decrease in pain at rest and during movement according to the VAS during treatment, as well as an increase in the range of motion in the lumbar spine in both groups. During the follow-up period, patients took an average of 15.1 tablets of diclofenac in the PRTH 450 group and 16.1 tablets in the TH 150 group. At the end of the study, 74.3% of patients in the PRTH 450 group and 70.9% of patients in the TH 150 group noted a «marked improvement» on the scale of the overall assessment of their condition. 21 AEs in 16 (13.4%) patients in the PRTH 450 group and 23 AEs in 21 (17.5%) patients in the TH 150 group were registered. No statistically significant differences were found between the two groups for the primary study endpoint ($p=0.475$, Fisher's exact test), AEs, and for all secondary study endpoints.

Conclusion. The results of the study showed that in acute nonspecific LBP, PRTH 450 (Mydocalm® Long) administered once daily has no less efficacy and safety than TH 150 (Mydocalm®).

Keywords: acute non-specific lower back pain; prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long); tolperisone hydrochloride (Mydocalm®) 150 mg; efficacy; safety.

Contact: Vladimir Anatolyevich Parfenov; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Bogdanov EI, Laskov VB, et al. Multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of prolonged release tolperisone hydrochloride 450 mg (Mydocalm® Long, once daily) and tolperisone hydrochloride 150 mg (three times daily) for acute non-specific lower back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(6):14–22. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-6-14-22

Боль в нижней части спины (БНЧС) занимает первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [1]; с нею связаны громадные экономические потери для общества [2–4]. БНЧС наиболее часто (в 90–95% случаев) вызваны неспецифическими (скелетно-мышечными) причинами; в клинической практике преобладает острая БНЧС [2–4].

При ведении пациентов с острой неспецифической БНЧС большое значение имеет информирование пациента о благоприятном прогнозе заболевания, целесообразности сохранения физической, социальной и профессиональной активности, избегании постельного режима [2, 5–7]. Для уменьшения боли в качестве лекарственных средств при острой неспецифической БНЧС используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты [2–6, 8–10]. Миорелаксанты обычно добавляют к НПВП, реже их используют в виде монотерапии [1–4, 6, 9, 10].

Толперизона гидрохлорид (ТГ) — это миорелаксант, который подавляет активность потенциал-зависимых натриевых и калиевых каналов, снижает амплитуду и частоту потенциалов действия, что приводит к расслаблению мышц без развития седативного эффекта и синдрома отмены [11–16]. Центральный механизм действия ТГ, как и тизанидина и баклофена, отмечен в экспериментальном исследовании К. Sakitama [17]. Проведены различные экспериментальные исследования по изучению метаболизма ТГ [18–20]. Отмечено, что в метаболизме ТГ важную роль играет микросомальная карбонилредуктаза [20].

ТГ обладает очень хорошим профилем безопасности [21–23]. Более 20 лет назад была доказана способность ТГ значимо (в сравнении с плацебо) снижать болезненное мышечное напряжение, возникающее при острой неспецифической БНЧС [24], что недавно подтверждено в многоцентровом клиническом исследовании по использованию ТГ (Мидокалма®) по 150 мг 3 раза в сутки [22]. В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном в Российской Федерации, было показано, что добавление ТГ (Мидокалма®) по 150 мг 3 раза в сутки к НПВП при острой неспецифической боли в спине значимо уменьшает боль и ускоряет функциональное восстановление пациентов [21].

Создан ТГ пролонгированного высвобождения 450 мг (ТГПВ 450), который принимается один раз в сутки. В соответствии с рекомендациями Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, ЕМА) по разработке новых лекарственных средств, фармакокинетической и клинической оценке лекарственных форм с модифицированным высвобождением [25], он был сопоставлен с ТГ 150 мг (ТГ 150), принимаемым внутрь три раза в сутки. В данном исследовании были выявлены сопоставимые суммарные системные концентрации и, в соответствии с требо-

ваниями руководства ЕМА по разработке новых лекарственных средств о предоставлении дополнительных клинических данных, помимо данных фармакокинетики, было сочтено целесообразным дальнейшее изучение ТГПВ 450 [26].

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности ТГПВ 450, принимаемого внутрь один раз в сутки, в сравнении с ТГ 150, принимаемым внутрь три раза в сутки, при острой неспецифической БНЧС.

Пациенты и методы. Дизайн и популяция исследования. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование не меньшей эффективности ТГПВ 450 III фазы с активным контролем проведено в семи исследовательских центрах России.

В исследование включали пациентов старше 18 лет с болью в спине, возникшей менее чем за 5 сут до включения в исследование и сопровождавшейся напряжением паравертебральных мышц и средней интенсивностью боли в покое ≥ 50 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли.

Критериями не включения в исследование являлись: гиперчувствительность к ТГ, НПВП и лидокаину; продолжительность боли в спине > 5 сут; прием системных или местных миорелаксантов или опиоидных анальгетиков; прием системных или местных глюкокортикоидов; применение препаратов местного действия на область спины менее чем за 1 нед до скрининга и применение антикоагулянтов или антиагрегантов в настоящее время; симптомы боли в спине, связанные с патологией органов брюшной полости, таза или грудной клетки; неврологические признаки и симптомы, такие как онемение, покалывание, парез стопы, парестезия, запор или задержка мочи неясной этиологии, болезненность при перкуссии тел позвонков или остистых отростков; нарушение силы, рефлексов или чувствительности в нижних конечностях и нелекарственное лечение или хирургическое вмешательство на позвоночнике или межпозвоночных дисках в нижней части спины в течение 1 года до скрининга. Пациенты с хронической болью в спине, остеопорозом с компрессионными переломами позвонков, хроническими ревматическими заболеваниями (например, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом) в анамнезе также не были допущены к участию в исследовании. Следующие заболевания были критериями исключения: миастения, фибромиалгия, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения либо в анамнезе, желудочно-кишечное кровотечение, воспалительные заболевания кишечника или любое состояние, сопровождающееся риском кровотечения, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия в настоящее время и выраженная сердечная недостаточность.

Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Во время каждого визита собирали данные по всем шкалам клинической оценки, а также регистрировали нежелательные явления (НЯ) и прием сопутствующих препаратов. Клиническое обследование, включавшее оценку общего состояния, регистрацию показателей жизненно важных функций, запись электрокардиограммы и лабораторные анализы (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи), проводилось при включении в исследование и по его завершении.

Рандомизация и сокрытие информации о назначенной терапии. Схема рандомизации была разработана методом генерации случайных чисел до начала клинической фазы исследования. Применялась сбалансированная схема рандомизации. При включении в исследование каждому пациенту присваивали скрининговый номер. После скрининга пациенты, соответствовавшие критериям включения в период рандомизированной терапии, получали рандомизационный номер. Рандомизация проводилась со стратификацией по исследовательским центрам. Исследуемый препарат был маркирован рандомизационным номером.

Исследовательские центры получали запечатанные конверты с информацией о назначенной терапии для каждого рандомизационного номера и инструкции по раскрытию кода в экстренных ситуациях.

Исследование было двойным слепым. Чтобы сохранить маскировку схем приема, использовался метод сокрытия назначенной терапии с применением двух плацебо. Распределение пациентов по группам показано на рис. 1. Возраст пациентов существенно не различался: медиана составила 41,3 года в группе ТГПВ 450 и 41,88 года в группе ТГ 150.

Оценка эффективности: первичная и вторичные конечные точки. Пациенты получали ТГПВ 450 один раз в сутки внутрь в качестве активного препарата или ТГ 150 три раза в сутки в комбинации с плацебо (соответственно три или один раз в сутки) после приема пищи в течение 14 дней. В качестве препарата для дополнительного обезболивания разрешалось принимать диклофенак в таблетках не более 50 мг три раза в сутки. Контроль за соблюдением режима назначенной исследуемой терапии проводили по дневникам пациентов.

Процентное изменение исходного ограничения жизнедеятельности оценивали по Шкале функциональных нарушений Роланда–Морриса (Шкале Роланда–Морриса — ШРМ) через 3, 7 и 14 сут. ШРМ включает 24 вопроса с ответами «да/нет», связанные с различными физическими функциями, в том числе ходьбой, наклоном вперед, сидением, лежанием, одеванием, сном, самообслуживанием и повседневной деятельностью. Оценку по ШРМ получают путем сложения числа отмеченных пунктов. Итоговая оценка варьирует от нуля (нет функциональных нарушений) до 24 (выраженная инвалидизация). Изменение интенсивности боли определяли по ВАШ через 3, 7 и 14 сут. Оценки по ВАШ 0–100 мм колеблются от «отсутствия боли» на левом крае шкалы до «нестерпимой боли» на правом крае шкалы.

Также оценивали общее впечатление пациента о ежедневном улучшении, время до начала уменьшения симптомов, изменение объема движений, измеренное при попытке достать пол (по расстоянию от кончиков пальцев до пола), через 3, 7 и 14 дней, дозу препарата для дополнительного

обезболивания. Общее впечатление пациента об изменении его состояния — это показатель, позволяющий сравнить, как пациент чувствовал себя до начала приема исследуемого препарата и на фоне этого лечения. Выраженное улучшение оценивалось в 4 балла, умеренное улучшение — в 3 балла, незначительное улучшение — в 2 балла, отсутствие изменений — в 1 балл, ухудшению соответствовало значение 0 баллов. Время до начала уменьшения симптомов — это число дней лечения, по прошествии которых пациент впервые оценил изменения своего состояния в три (умеренное улучшение) или четыре (выраженное улучшение) балла. Для оценки объема движений измеряли расстояние от кончиков пальцев до пола. Исходное положение пациента при проведении теста — стоя, без обуви, выпрямившись и сведя ступни вместе. Затем пациента просили наклониться вперед настолько глубоко, насколько это возможно, при этом колени, плечи и пальцы должны были быть полностью выпрямленными. Вертикальное расстояние между кончиком среднего пальца и полом измеряли линейкой с установленным на уровне пола делением «0».

Каждый прием препарата для дополнительного обезболивания пациенты заносили в свои дневники.

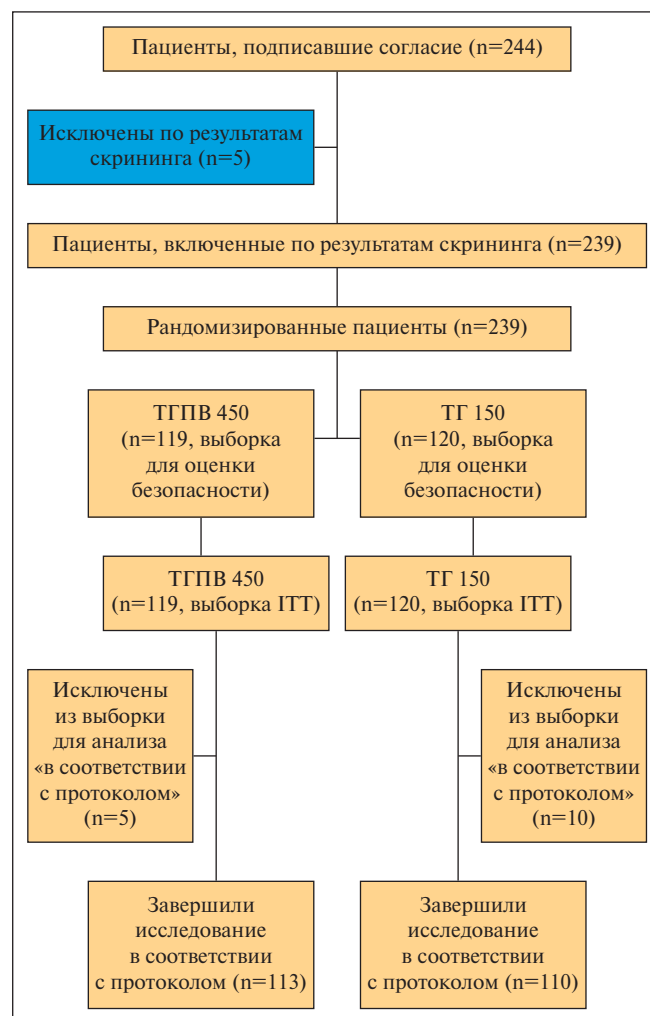


Рис. 1. Распределение пациентов по группам
Fig. 1. Distribution of patients by groups

Таблица 1. *Описательная статистика изменений оценок (в процентах) по ШРМ во время каждого визита и в каждой группе терапии*

Table 1. *Descriptive statistics of changes in RMQ scores (percents) at each visit and in each treatment group*

Визит	Группа	среднее	СО	Изменение оценки по ШРМ, %			
				медиана	минимум	максимум	диапазон
1-й (3-й день)	ТГПВ 450 (n=113)	-21,9	17,07	-22,2	-62,5	60,0	122,5
	ТГ 150 (n=110)	-19,9	15,72	-18,2	-63,2	11,8	74,9
3-й (день 7±1)	ТГПВ 450 (n=113)	-51,6	19,41	-50,0	-100,0	40,0	140,0
	ТГ 150 (n=110)	-52,8	20,88	-53,2	-100,0	0,0	100,0
4-й (день 14±2)	ТГПВ 450 (n=113)	-80,5	18,19	-82,6	-100,0	-5,6	94,4
	ТГ 150 (n=110)	-78,9	15,79	-79,3	-100,0	-28,6	71,4

Примечание. СО – стандартное отклонение.

В период с 5 сентября 2017 г. по 7 мая 2018 г. 239 пациентам методом рандомизации были назначены исследуемые препараты. Пять пациентов досрочно выбыли из исследования, у 11 пациентов были выявлены нарушения протокола исследования и они были исключены из выборки для анализа «в соответствии с протоколом» после завершения исследования.

Остальные 223 пациента выполнили все процедуры в рамках исследования без существенных отклонений от протокола (выборка для анализа «в соответствии с протоколом»).

Статистический анализ. Статистический анализ выполнялся с использованием пакета программ R версии 3.3. Первичную конечную точку анализировали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни с 95% и 90% доверительными интервалами.

С помощью непараметрического дисперсионного анализа Фридмана и критерия Манна–Уитни для сравнений во время каждого визита анализировали следующие вторичные конечные точки эффективности:

- динамика функциональных оценок пациентов;
- изменение исходных оценок боли в покое и при движении;
- изменение объема движений.

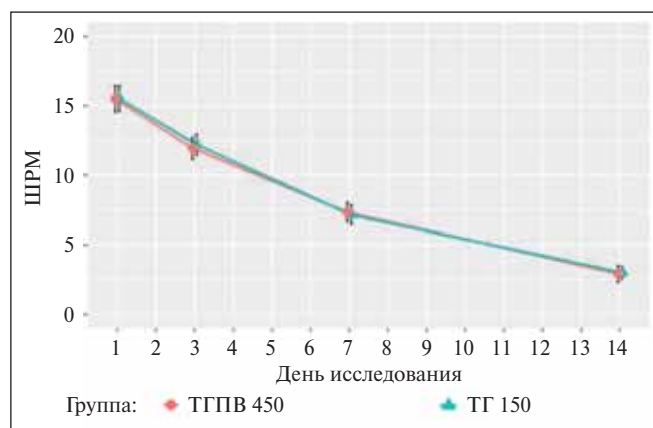


Рис. 2. Диаграмма изменений средних значений оценок по ШРМ по визитам и терапевтическим группам

Fig. 2. Diagram of changes in mean values of RMQ scores by visits and treatment groups

Шкала общего впечатления пациента об изменениях своего состояния сравнивалась по визитам с помощью точного критерия Фишера.

Непараметрический критерий Уилкоксона использовали для анализа следующих конечных точек:

- время до начала уменьшения симптомов;
- общее количество принятого препарата для дополнительного обезболивания (диклофенака) в таблетках.

Средние значения непрерывных переменных для лабораторных показателей оценивали методом дисперсионного анализа во время каждого визита.

Общую динамику показателей жизненно важных функций оценивали методом дисперсионного анализа с возможностью оценки повторных измерений.

Отклонения лабораторных показателей и результатов электрокардиографии в 12 отведениях были сведены в таблицы для каждого визита и сравнены между группами с помощью точного критерия Фишера.

Число НЯ и их характеристики (степень тяжести, серьезность, предпринятые меры, исход и связь с исследуемым препаратом) представлены в таблицах по частоте. Для сравнения значений между группами использовали точный критерий Фишера.

Все статистические анализы были двусторонними, уровень значимости α равен 5%.

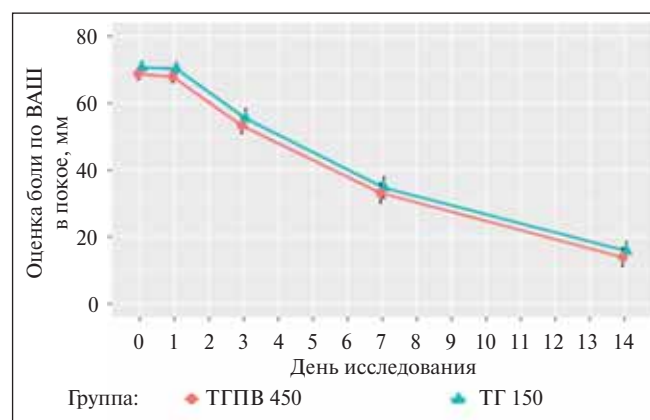


Рис. 3. Оценка боли по ВАШ в покое во время каждого визита

Fig. 3. VAS pain score at rest during each visit

Результаты. Оценка эффективности. Первичная оценка эффективности лечения, определяемая как процентное изменение исходной степени функциональных нарушений по ШРМ через 14 дней, представлена в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, выявлено статистически значимое улучшение состояния пациентов в обеих группах в виде снижения показателей по ШРМ в ходе лечения ($p < 0,001$). Не найдено существенных различий эффективности лечения между группами: среднее изменение оценки по ШРМ через 14 дней лечения составило $-80,5 \pm 18,19\%$ в группе ТГПВ 450 и $-78,9 \pm 15,79\%$ в группе ТГ 150.

Как видно из данных, представленных на рис. 2, между группами не наблюдалось существенных различий эффективности лечения, оцениваемой по ШРМ, в период всего исследования. Оценка вторичных исходов, а именно — процентных изменений исходной степени функциональных нарушений, через 3 и 7 дней терапии показала, что среднее процентное изменение оценки по ШРМ через 3 дня составило $-21,9 \pm 17,07\%$ в группе ТГПВ 450 и $-19,9 \pm 15,72\%$ в группе ТГ 150. Через 7 дней лечения изменение оценок также не различалось.

В обеих группах отмечалось статистически значимое снижение боли по ВАШ в покое и при движении на фоне лечения ($p < 0,001$), при этом не наблюдалось каких-либо различий между группами, что отражено на рис. 3 и 4.

Не обнаружено различий между группами в отношении оценки пациентами своего состояния. В конце исследования 74,3% пациентов в группе ТГПВ 450 и 70,9% пациентов в группе ТГ 150 отметили «выраженное улучшение» по шкале общей оценки своего состояния.

Время до начала уменьшения симптомов (в днях) показано в табл. 2. Каких-либо различий между группами не выявлено.

В обеих группах обнаружено значимое увеличение объема движений в поясничном отделе, которое оценива-

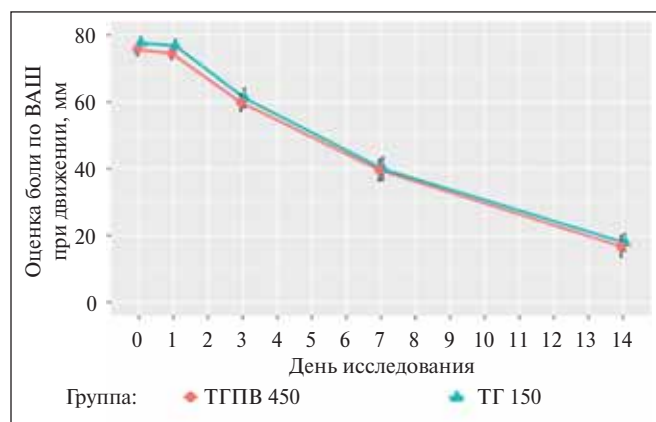


Рис. 4. Оценка боли по ВАШ

при движении во время каждого визита

Fig. 4. VAS pain score during movements at each visit

Таблица 2.

Table 2.

Описательная статистика для показателя «время до начала уменьшения симптомов» в каждой группе терапии

Descriptive statistics for «time to the begining of symptom reduction» in each treatment group

Группа	Время до начала уменьшения симптомов, дни					
	среднее	СО	медиана	минимум	максимум	диапазон
ТГПВ 450 (n=107)	5,00	2,10	5,00	1,00	11,0	10,0
ТГ 150 (n=109)	5,00	2,50	5,00	1,00	12,0	11,0

лось по расстоянию от кончиков пальцев до пола при попытке достать пол; при этом не обнаружено каких-либо различий между группами, что отражено на рис. 5.

Не обнаружено различий между группами в отношении потребности принять НПВП (диклофенак) для уменьшения боли: в группе ТГПВ 450 в среднем во время исследования пациенты приняли 15,1 таблетки диклофенака, в группе ТГ 150 было принято в среднем 16,1 таблетки.

Оценка переносимости и безопасности. Сведения о НЯ собирали на протяжении всего периода исследования. В общей сложности было зарегистрировано 44 НЯ у 37 из 239 пациентов, включенных в исследование (табл. 3 и 4).

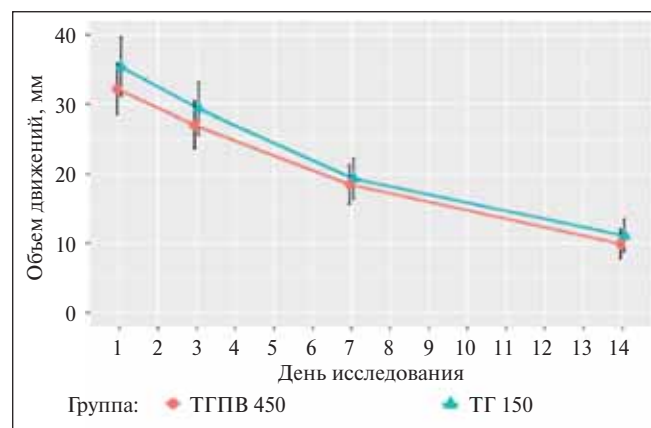


Рис. 5. Средние значения показателя «расстояние от кончиков пальцев до пола» во время каждого визита и в каждой терапевтической группе

Fig. 5. Mean «fingertips to floor distance» during each visit in each treatment group

Таблица 3.

Число пациентов с любыми НЯ, зарегистрированными в ходе исследования, в каждой терапевтической группе, n (%)

Table 3.

Number of patients with any AEs recorded in the study in each treatment group

Любое НЯ	Группа		
	ТГПВ 450	ТГ 150	всего
Нет	103 (86,6)	99 (82,5)	202 (84,5)
Да	16 (13,4)	21 (17,5)	37 (15,5)

В ходе исследования были зарегистрированы 21 НЯ у 16 (13,4%) пациентов в группе ТГПВ 450 и 23 НЯ у 21 (17,5%) пациента в группе ТГ 150. Единственное серьезное НЯ — апоплексия правого яичника, потребовавшая госпитализации, — было зарегистрировано в группе ТГПВ 450 (0,8%). По мнению исследователя, этот случай не был связан с применяемым препаратом.

Семь НЯ у 6 (5,0%) пациентов в группе ТГПВ 450 и 9 НЯ у 8 (6,7%) пациентов в группе ТГ 150 были расценены как связанные с приемом препаратов исследования.

Различий в отношении специфики, степени тяжести или оценки причинно-следственной связи НЯ между

группами выявлено не было. Большинство НЯ были легкой или средней степени тяжести. В группе ТГПВ 450 самыми частыми НЯ были головокружение ($n=3$), головная боль ($n=3$) и повышение уровня креатинкиназы в сыворотке крови ($n=4$). Сонливость наблюдалась у трех пациентов в группе ТГ.

Оценка результатов лабораторных исследований не выявила каких-либо клинически значимых изменений, связанных с приемом исследуемых препаратов. Кроме того, оценка частоты сердечных сокращений, артериального давления и изменений на электрокардиограмме также не показала нарушений, связанных с приемом препаратов исследования.

На основании полученных данных можно заключить, что исследуемый препарат ТГПВ 450 не уступает ТГ 150 мг по показателям безопасности, включая НЯ, по влиянию на показатели жизненно важных функций, результаты общего осмотра и электрокардиографии в 12 отведениях, а также на показатели анализов крови и мочи, определяемые в ходе исследования.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с острой неспецифической БНЧС, принимавших как ТГПВ 450 один раз в сутки, так и ТГ 150 три раза в сутки, в течение 14 дней наблюдались существенное уменьшение боли и улучшение функционального состояния по ШРМ, что согласуется с данными о благоприятном прогнозе заболевания [2–4] и эффективности ТГ при острой неспецифической БНЧС [21–24]. Зарегистрированные в период наблюдения НЯ были относительно редкими, легкими по выраженности, что также отмечено в ранее проведенных исследованиях и свидетельствует о высокой безопасности как ТГ 150, так и ТГПВ 450 [21–24].

Пациентам, принимавшим как ТГПВ 450 один раз в сутки, так и ТГ 150 три раза в сутки, потребовалось относительно небольшое количество НПВП (в среднем 15–16 таблеток диклофенака) в период 14 дней лечения, что согласуется с данными о способности миорелаксантов снижать потребность в НПВП при острой неспецифической БНЧС и тем самым уменьшать риск связанных с приемом НПВП осложнений [21–23].

Результаты проведенного исследования показали отсутствие существенных различий в отношении эффективности и безопасности между ТГПВ 450, принимаемым один раз в сутки, и ТГ 150, принимаемым три раза в сутки. В обеих группах пациентов уста-

Таблица 4. *Распределение зарегистрированных НЯ по степени тяжести и группам терапии, n (%)*

Table 4. *Distribution of registered AEs by severity and treatment groups, n (%)*

НЯ	Степень тяжести	ТГПВ 450	ТГ 150	всего
Аллергическая реакция	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Аллергическая реакция по типу крапивницы	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Апоплексия правого яичника	Тяжелая	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Артериальная гипотензия	Легкая	2 (1,7)	2 (1,7)	4 (1,7)
Брадикардия	Легкая	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Гипертонический криз	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Головная боль	Легкая	2 (1,7)	0	2 (0,8)
	Средняя	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Головокружение	Легкая	3 (2,5)	0	3 (1,3)
Дискомфорт в желудке	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
	Средняя	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Изжога	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Изменения биохимических показателей крови	Легкая	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Лейкоцитоз	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Общая слабость	Легкая	0	2 (1,7)	2 (0,8)
Острая респираторная вирусная инфекция	Легкая	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,3)
Повышение уровней ХС и ТГ	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Повышение уровня ГГТФ	Легкая	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Повышение уровня креатинкиназы	Легкая	4 (3,4)	1 (0,8)	5 (2,1)
Повышение уровня АЛТ	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Повышение уровней печеночных трансаминаз	Легкая	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Рвота	Легкая	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Сонливость	Легкая	0	3 (2,5)	3 (1,3)
Сухой кашель	Легкая	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Тошнота	Легкая	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,3)

Примечание. ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; ГГТФ — гамма-глутамилтрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

новлено существенное значимое улучшение функциональной активности по ШРМ к 14-му дню лечения без каких-либо различий между группами, что соответствовало достижению первичной конечной точки исследования. В обеих группах зарегистрированы существенное значимое снижение боли по ВАШ как в покое, так и при движениях, уменьшение расстояния от кончиков пальцев до пола при попытке достать пол без каких-либо значимых различий между группами, что соответствовало достижению вторичных конечных точек исследования. Также не было различий между группами по таким параметрам, как общая оценка пациентом своего состояния, время начала уменьшения симптомов, частота приема таблеток диклофенака, частота и выраженность НЯ (вторичные конечные точки исследования).

Эмпирические исследования и обзоры литературы, в том числе с метаанализом [27, 28], показали, что приверженность лечению обратно пропорциональна числу приемов препарата в сутки. В метаанализе, опубликованном в 2013 г. [29], оценивалось влияние кратности приемов лекарственного препарата при острых и хронических состояниях на соблюдение пациентами предписанного режима те-

рапии. Среди прочих заболеваний авторы изучали неврологические заболевания и оценивали приверженность лечению при наличии болевого синдрома, определяя и сопутствующий экономический ущерб. Снижение кратности приема препарата внутрь с нескольких раз до одного раза в сутки положительно влияло на приверженность лечению, соблюдение режима и длительности терапии и уменьшало сопутствующий экономический ущерб. Поэтому новая лекарственная форма ТГПВ 450 (Мидокалм® Лонг) может повысить эффективность лечения острой неспецифической боли в спине.

Заключение. Результаты проведенного исследования показывают, что ТГПВ 450 (Мидокалм® Лонг), принимаемый один раз в сутки, обладает при острой неспецифической БНЧС статистически не меньшей эффективностью и безопасностью, чем ТГ 150 (Мидокалм®), принимаемый три раза в сутки. Данная новая схема применения может упростить терапию этим препаратом за счет устранения необходимости его многократных приемов, а также повысить приверженность лечению, что будет способствовать повышению его эффективности и безопасности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):743–800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
- Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J*. 2018 Nov;27(11):2791–803. doi: 10.1007/s00586-018-5673-2. Epub 2018 Jul 3.
- Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2356–67. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30480-X. Epub 2018 Mar 21.
- Urits I, Burshtein A, Sharma M, et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Mar 11;23(3):23. doi: 10.1007/s11916-019-0757-1
- National Institute for Health and Care Excellence (UK). Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. London; 2016. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng5
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514–30. doi: 10.7326/M16-2367. Epub 2017 Feb 14.
- Stochkendahl MJ, Kjaer P, Hartvigsen J, et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy. *Eur Spine J*. 2018 Jan;27(1):60–75. doi: 10.1007/s00586-017-5099-2. Epub 2017 Apr 20.
- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247–65. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
- [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247–65. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265 (In Russ.)].
- Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11
- [Parfenov VA, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
- Чибя Л, Жусупова АС, Лихачев СА и др. Систематический обзор по применению миорелаксантов при боли в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(12):100–13. doi: 10.17116/jnevro2018118121100
- [Chiba L, Zhushupova AS, Likhachev SA, et al. Systematic review of the use of muscle relaxants for pain in the lower back. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(12):100–13. doi: 10.17116/jnevro2018118121100 (In Russ.)].
- Fels G. Tolperisone: evaluation of the lidocaine-like activity by molecular modeling. *Arch Pharm (Weinheim)*. 1996 Apr;329(4):171–8. doi: 10.1002/ardp.19963290402
- Kohnen R. Die humanexperimentelle Untersuchung sedierender Wirkungen von Medikamenten im Zusammenwirken mit Alkohol. *Psychologie*. 1995;21:768–75.
- Dulin J, Kovacs L, Ramm S, et al. 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 Jul;31(4):137–42. doi: 10.1055/s-2007-979315
- Tekes K. Basic aspects of the pharmacodynamics of tolperisone, a widely applicable centrally acting muscle relaxant. *Open Med Chem J*. 2014 Jul 11;8:17–22. doi: 10.2174/1874104501408010017. eCollection 2014.
- Ono H, Fukuda H, Kudo Y. Mechanisms of depressant action of muscle relaxants on spinal reflexes: participation of membrane stabilizing action. *J Pharm Dyn*. 1984 Mar;7(3):171–6. doi: 10.1248/bpb1978.7.171
- Farkas S et al. Pharmacology of tolperisone (Mydocalm) studies on the mechanism of action. Gedeon Richter Ltd., Company report. 1994. RGD: 47012.
- Sakitama K. The effects of centrally acting muscle relaxants on the intrathecal noradrenaline-induced facilitation of the flexor reflex mediated by group II afferent fibers in rats. *Japan J Pharmacol*. 1993 Nov;63(3):369–76. doi: 10.1254/jip.63.369

18. Miyazaki H, Ishibashi M, Takayama H, et al. Studies on drug metabolism by gas chromatograph-mass spectrometer. Proc. 4th Symp. On Drug Metabolism and Action (Sendai, Japan), 1972. P. 154-64. RGD: 9765.
19. Yokoyama T, Fukuda K, Mori S, et al. Determination of tolperisone enantiomers in plasma and their disposition in rats. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1992 Jan;40(1):272-4. doi: 10.1248/cpb.40.272
20. Dalmadi B, Leibinger J, Szebenyi S, et al. Identification of metabolic pathways involved in the biotransformation of tolperisone by human microsomal enzymes. *Drug Metab Dispos*. 2003 May;31(5):631-6. doi: 10.1124/dmd.31.5.631
21. Кукушкин МЛ, Брылев ЛВ, Ласков ВБ и др. 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. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 [Kukushkin ML, Brylev LV, Laskov VB, et al. Results of a randomized, double-blind, parallel study of the efficacy and safety of tolperisone in patients with acute nonspecific lower back pain. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(11):69-78. doi: 10.17116/jnevro201711711169-78 (In Russ.)].
22. Скородец АА, Гехт АБ, Галанов ДВ и др. Результаты международного фармако-эпидемиологического наблюдательного проекта по применению мидокалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(12):104-9. doi: 10.17116/jnevro2015115112104-109 [Skoromets AA, Gekht AB, Galanov DV, et al. The results of the multicenter pharmaco-epidemiological observational project on the use of mydocalm in the treatment of pain syndromes with the muscle spasm. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(12):104-9. doi: 10.17116/jnevro2015115112104-109 (In Russ.)].
23. Prabhoo R, Keny S, Prabhoo T, et al. 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.
24. 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 placebocontrolled double-blind trial. *Pain*. 1996 Oct;67(2-3):417-25. doi: 10.1016/0304-3959(96)03187-9
25. Committee for Medicinal Products for Human Use Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1) 2014. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en.pdf
26. Multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study comparing the efficacy and safety of Tolperisone hydrochloride 450 mg Prolonged-release tablets (once daily), manufactured by «Gedeon Richter Poland» Co Ltd., Poland with Mydocalm® 150 mg film-coated tablets (three times daily), manufactured by Gedeon Richter Plc., Hungary in subjects with acute nonspecific low back pain Gedeon Richter Ltd., Company report. Study No.: 84158 (2019).
27. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001 Aug;23(8):1296-310. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80109-0
28. Shi L, Hodges M, Yurgin N, Boye KS. Impact of dose frequency on compliance and health outcomes: a literature review (1966–2006). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2007 Apr;7(2):187-202. doi: 10.1586/14737167.7.2.187
29. Srivastava K, Arora A, Kataria A, et al. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2013 May 20;7:419-34. doi: 10.2147/PPA.S44646. Print 2013.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.09.2021/15.10.2021/20.10.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «Геден Рихтер Фарма». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Gedeon Richter. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Парфенов В.А. <http://orcid.org/0000-0002-1992-7960>

Богданов Э.И. <https://orcid.org/0000-0001-9332-8053>

Ласков В.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2870-4547>

Макаров Н.С. <https://orcid.org/0000-0002-5770-0599>

Пизова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>

Салина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-8945-2120>

Чефранова Ж.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2106-7461>

Чичановская Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-3808-4866>