

Эффективность и безопасность толперизона гидрохлорида в лечении синдрома болезненного рефлексорного мышечного спазма

Р.С. Мусин

Кафедра неврологии МГМСУ, Москва

В проспективном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании проводилась оценка эффективности и безопасности применения толперизона гидрохлорида (Mydocalm®) в лечении рефлексорного мышечного спазма с болевым синдромом [34]. Исследование проходило в восьми реабилитационных центрах. В него было включено 138 пациентов в возрасте от 20 до 75 лет с болевым синдромом вследствие рефлексорного мышечного спазма, связанного с заболеванием позвоночника или проксимальных суставов. Пациенты были рандомизированы перед прохождением трехнедельного курса терапии толперизоном гидрохлоридом в дозе 300 мг или плацебо. Обе группы испытуемых также проходили программу традиционно применяемого восстановительного лечения в течение 21 дня. Установлено, что толперизон гидрохлорид значительно превосходил плацебо. Величина болевого порога как первичного параметра, по которому оценивалась терапия, существенно увеличивалась в процессе лечения толперизоном гидрохлоридом ($p = 0,03$, анализ валидных случаев) в сравнении с результатами, полученными при применении плацебо. Полная оценка эффективности самими пациентами также продемонстрировала существенные различия в пользу толперизона гидрохлорида. Наилучшие результаты были получены у пациентов в возрасте 40 – 60 лет с анамнезом заболевания менее одного года, с проведением сопутствующей физиотерапии. Оценка данных безопасности биохимических и гематологических лабораторных параметров, не выявила каких-либо различий между толперизоном гидрохлоридом и плацебо. Таким образом, толперизон эффективен и безопасен (без неблагоприятных реакций, типичных для других центральных миорелаксантов) для терапии больных с синдромом болезненного рефлексорного мышечного спазма.

Миофасциальные болевые синдромы, включающие мышечный спазм, широко распространены в общей популяции [6]. Мышечный спазм обычно сопровождает дегенеративные или воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата и характеризуется болезненными длительными произвольными сокращениями скелетной мускулатуры, которые обычно и не могут быть полностью устранены усилием воли [8]. Следовательно, мышечный спазм – одно из наиболее важных показаний для использования миотонолитиков – препаратов, снижающих мышечный тонус. Однако большинство миорелаксантов с центральной активностью обладает существенными побочными действиями – такими, как седативный эффект, симптомы нарушения сознания, головокружение, ухудшение координации, слабость, синдром отмены или антихолинергические неблагоприятные реакции [13, 17, 21, 26]. Эти частые неблагоприятные реакции снижают комплаентность, эффективность совместно проводимой физиотерапии и нарушают работоспособность пациентов.

Толперизон гидрохлорид (Мидокалм®) применяется в клинической практике уже более 40 лет. С течением времени среди показаний к его применению на первый план выдвигается лечение заболеваний опорно-двигательного аппарата. Толперизон гидрохлорид отличается от других миорелаксантов по фармакологическим свойствам, вызывая мышечное расслабление без сопутствующего седативного эффекта или симптомов отме-

ны. В одном из наблюдений проводилась оценка переносимости толперизона гидрохлорида у 5130 пациентов с болевым синдромом при различных дегенеративных и воспалительных заболеваниях позвоночника (R.Kohne-Voland, 1999). Неблагоприятные реакции за время лечения (в среднем 23,8 дня) были зарегистрированы только у 134 пациентов (2,6%).

В соответствии с химической структурой третичный амин арила-толперизона гидрохлорид имеет лидокаиноподобную активность и оказывает в отношении нейронов мембраностабилизирующее действие, как показано в экспериментах на изолированных нервах, в том числе *n.ischiadicus* [23]. Предполагается, что у лидокаина и толперизона гидрохлорида одинаковые места связывания с белковыми рецепторами [29].

Толперизон гидрохлорид дозозависимо блокирует моно- и полисинаптические рефлексы на уровне спинного мозга [9, 12, 20], а также эффективно устраняет вызванную экспериментально (на уровне ретикулярной формации) ригидность мышц [20, 22].

В ряде клинических исследований отмечено эффективное действие толперизона гидрохлорида на выраженность синдрома болезненного мышечного спазма, связанного с патологией позвоночника или проксимальных суставов [15]. В сравнительных исследованиях толперизон гидрохлорид продемонстрировал преимущество над плацебо и повышение эффективности лечения при добавлении к стандартной терапии. В открытом контроли-

руемом последовательном исследовании с недельным плацебоподготовительным периодом, а затем трехнедельным периодом активной фармакотерапии, толперизона гидрохлорид в дозе 300 мг уменьшал паравертебральные мышечные спазмы у 19 из 21 пациента по сравнению лишь с 5 пациентами на фоне приема плацебо [1]. В открытом контролируемом исследовании у 74 пациентов с ревматоидным артритом толперизона гидрохлорид в рамках комбинированной терапии позволял снижать дозировки одновременно применяемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), при существенном увеличении эффекта от лечения [24]. Этот результат был подтвержден 2 годами позже [10] в исследовании со сходным дизайном у 57 пациентов, страдающих ревматоидными заболеваниями с вторичными мышечными спазмами. Тем же автором исследовано 129 амбулаторных пациентов с различными ревматическими заболеваниями: 66 получали только НПВС и физиотерапию, 67 - помимо указанного лечения принимали толперизона гидрохлорид в дозе 450 мг в сутки. Индекс боли и индекс движения - два основных оценочных параметра - улучшились на 20 и 30% соответственно у пациентов, получавших комплексную терапию [33]. В следующем открытом контролируемом исследовании у 53 пациентов при стандартной противоревматической терапии НПВС сохранялись такие ревматические симптомы, как утренняя скованность и мышечный гипертонус. Выраженность данных расстройств значительно уменьшилась у всех 53 пациентов при введении в лечение толперизона гидрохлорида [28]. В открытом сравнительном исследовании у 94 пациентов с паравертебральными мышечными спазмами было доказано, что толперизона гидрохлорид, назначенный в дополнение к физиотерапии, сокращал срок лечения, требуемый для достижения облегчения боли и мышечных спазмов, по сравнению с применением только физиотерапии [14]. О способности толперизона гидрохлорида повышать эффективность физиотерапии ранее сообщалось Bobko [2], проводившем открытое плацебо-контролируемое исследование с 314 пациентами (главным образом с ночными мышечными спазмами *m.gastrocnemius*, различными по происхождению).

Два сходных по дизайну исследования проводились в Армении и Грузии: 150 пациентов с вертеброгенным корешковым синдромом [31] и 60 пациентов с ревматоидным артритом [32] получали отдельно миодакалм и доналгин (нифлумовая кислота - препарат из группы НПВС) на фоне традиционно применяемой базисной терапии, а также комбинацию этих препаратов. Лучшие результаты были получены в подгруппах, получавших комбинированное лечение с миодакалмом в дозах не ниже среднетерапевтических. Достоверно снижались лабораторные показатели активности воспалительного процесса, субъективно улучшалось самочувствие.

Имеется положительный опыт применения толперизона гидрохлорида при цервикальных и люмбальных болях у женщин в постменопаузе [30].

Однако, с позиций исследователя, эффективность до

сих пор оценивалась в значительной степени субъективно. Ниже подробно рассматривается двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование с использованием инструментального метода для объективизации оценки. Данное исследование было проведено для доказательства эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида при синдроме болезненного рефлекторного мышечного спазма.

Методы. Проводилось проспективное, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование у 138 пациентов, в возрасте от 18 до 75 лет, в восьми центрах восстановительной терапии [34]. У пациентов, участвовавших в исследовании, исходно отмечались болезненные мышечные спазмы, связанные с патологией позвоночника или проксимальных суставов. Наличие мышечных спазмов верифицировалось пальпаторно как ведущим исследователем, так и участвующим в лечении физиотерапевтом. В качестве основных признаков мышечных спазмов должны были присутствовать непроизвольные мышечные сокращения и местная болезненность при пальпации. Болевой порог давления как количественный параметр болезненности мышц должен был быть ≤ 2 кг/см² (что касается максимальной боли, связанной с повышенным мышечным напряжением) и ≤ 4 кг/см² как среднее значение в 16 стандартных миофасциальных точках давления [25]. Каждый пациент должен был дать информированное письменное согласие перед началом исследования.

Пациенты с острыми воспалительными заболеваниями, которым требовалась специфическая лекарственная терапия, с анкилозом, с миастенией, серьезными сопутствующими соматическими или психическими расстройствами, были исключены согласно протоколу. Другими критериями исключения являлись гиперчувствительность к толперизону гидрохлориду или лидокаину, диабетическая нейропатия, сопутствующее лечение глюкокортикоидами, бензодиазепинами, другими снижающими мышечный тонус препаратами, а также средствами, возможно, влияющими на цель исследования. Прием НПВС разрешали при условии, что никаких изменений в их применении не произошло в течение последних 4 недель. Женщины репродуктивного возраста, не применяющие надежную контрацепцию, беременные или кормящие грудью, также исключались из исследования.

Перед началом исследования пациенты были рандомизированы. Каждый получал три раза в день по 2 таблетки (3 x 100 мг) толперизона гидрохлорида или соответствующее число таблеток плацебо, идентичных по форме, запаху и цвету, в течение 21 дня. Разрешалось дополнительное проведение физиотерапии. Была сделана попытка, насколько это возможно, стандартизировать физиотерапию в течение первых 10 дней исследования у каждого пациента. Любое сопутствующее лечение или физиотерапия вносились в индивидуальную регистрационную карту. Должна была быть обеспечена комплаентность лечения, дозирование проверялось путем подсчета таблеток.

Первичным целевым параметром было определяемое в течение первых 10 дней лечения изменение показателя болевой порога давления, измеренного с помощью соответствующего прибора - Pressure Tolerance Meter (Pain Diagnostics & Thermography, GB), масштабируемого по максимуму - 11 кг/см² [25]. Как было выявлено ранее, данный метод, показавший явные преимущества перед мануальной пальпацией, эффективен в клинической практике для анализа глубокой болезненности мышц - ключевого признака мышечного спазма [7]. Ручная пальпация, хотя и обнаруживает мышечные спазмы, имеет недостаток - плохую воспроизводимость [18, 19]. Болевой порог давления демонстрирует существенную корреляцию с данными пальпации, при этом обнаруживая большую надежность (внутренний критерий надежности $r = 0,79 - 0,94$) [19] для диагностики и контроля таких миофасциальных болевых синдромов, как мышечные спазмы [5].

Мышечный спазм может, особенно существуя в течение достаточно продолжительного времени, вовлекать соседние мышцы, а также затрагивать отдаленные участки мускулатуры, имеющие ту же сегментарную или мультисегментарную иннервацию, или же взаимосвязанные в пределах динамической функциональной системы, образованной с участием позвоночника или проксимальных суставов [27]. Для того чтобы обеспечить надежную основу оценки эффективности системно действующего миорелаксанта, следовало установить несколько потенциальных точек для патофизиологических изменений. Исследовались в общей сложности 16 симметричных стандартных миофасциальных точек давления (рис. 1) согласно методу Pratzel и др. [25]. Они должны были проверяться исследователем при каждом посещении, помимо определения порога давления для оценки максимума боли вследствие мышечного спазма. Для оценки эффективности были рассчитаны значения болевой порога давления в течение первых 10 дней терапии, чтобы отразить все изменения в соответствующие периоды времени, посредством следующей формулы:

$$S = 1/2 [(D4 - D1) + (D7 - D1) + (D10 - D1)] + 1/2 [(P4 - P1) + (P7 - P1) + (P10 - P1)],$$

где D1,4,7,10 и P1,4,7,10 - средние значения болевой порога давления всех 16 стандартных точек (D), и порог давления в точке максимальной боли (P) в первый день курса (до начала терапии), 4-й, 7-й и 10-й день соответственно. Сумма - интегральное значение, описывающее динамику изменений болевой порога среднего давления и порог давления в точке максимальной боли. Этот стандартизированный показатель изменения всесторонне учитывает оценку результатов лечения, так как принимает во внимание профиль эффекта времени, а также изменения в первично пораженной области и в патофизиологически зависимых областях. Поскольку область максимальной боли особенно беспокоит пациента, изменения болевой порога давления в этой точке

определяются как наиболее важные по сравнению с любыми другими из 16 измеренных и составляют до 50 % общего показателя.

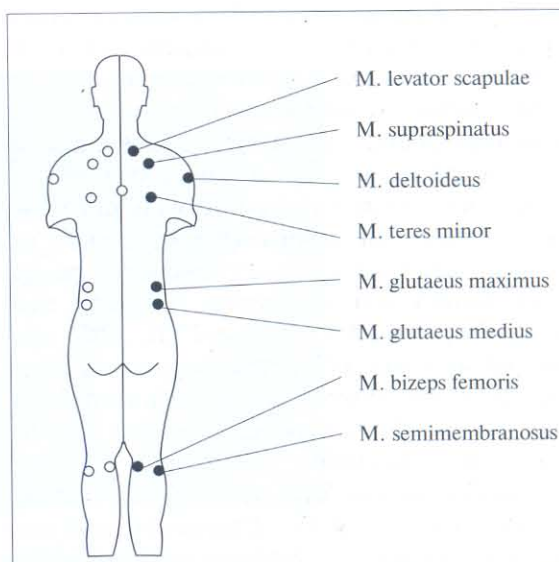


Рис. 1.
16 стандартных миофасциальных точек для оценки болевой порога.

Болевые пороги давления и ряд вторичных целевых параметров (CGI - Clinical Global Impressions Scale - субъективная оценка признаков, включая степень ограничения подвижности, результаты мануальной пальпации в области, пораженной мышечным спазмом и основным патологическим процессом) были оценены до начала терапии и после 4-го, 7-го, 10-го и 21-го дня лечения. CGI состоит из трех пунктов: тяжести болезни, динамики процесса излечения, индекса эффективности, которые оценивались исследователем с помощью стандартизированного опросника [4].

Для субъективной оценки признаков пациенты должны были ежедневно делать записи об интенсивности боли, ограничении подвижности и ригидности мышц по четырем градациям выраженности симптомов (нет, небольшая, умеренная, тяжелая). При каждом посещении физиотерапевт измерял подвижность суставов пораженной области в градусах движения. Кроме того, ограничение подвижности, также как напряжение мышц, в наиболее пораженной области оценивалось исследователем по степени выраженности (нет, небольшая, умеренная, тяжелая). В конце исследования и пациент, и врач должны были дать полную оценку эффективности и переносимости изучаемого препарата. Исследователь был информирован о результатах измерения болевых порогов давления, поэтому мог принимать это во внимание при оценке эффективности. Однако из-за большого количества отдельных измерений значения болевой порога давления не могли существенно влиять на оценку, а глав-

ной особенностью оценки эффективности врачом скорее было общее впечатление о состоянии пациента. Неблагоприятные реакции должны были постоянно протоколироваться в течение исследования.

Перед началом терапии и после 21 дня лечения было выполнено полное клиническое и лабораторное обследование. Стандартный клинический скрининг включал медицинский анамнез, клиническое обследование, измерение веса тела, роста, стандартную ЭКГ (12 отведений), измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений после 5-минутного отдыха в положении лежа. Стандартный лабораторный скрининг охватывал 15 биохимических и гематологических параметров крови (креатинин, моченая кислота, мочеви́на, глюкоза, общий билирубин, АЛТ, АСТ, γ -ГТП, ЩФ, протромбиновое время, гемоглобин, гематокрит, а также количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), кроме того, определение девяти параметров в моче (Combur 9) и исследование осадка мочи.

Статистическая оценка была выполнена с использованием пакета программ SAS®. Статистический анализ проводился для валидных случаев, то есть для всех пациентов, которые участвовали в исследовании согласно протоколу, а также для всех включенных в исследование пациентов, то есть всех, кто получал исследуемое лекарство, по крайней мере, однажды (ITT-анализ). Для всех включенных в исследование пациентов последнее значение, зарегистрированное для каждого параметра, у выбывающих нужно было переносить в специальную графу. Эта процедура была выбрана, так как была уверенность, что исключенные по разным причинам из исследования, имели тенденцию к улучшению.

Предыдущие исследования толперизона гидрохлорида указывают, что максимальные результаты эффективности ответа организма на лечение могут ожидать с 10-го дня лечения и далее [16]. По данным Kiss и Martos [14], максимальных результатов программы восстановления следует ожидать на 15-й день лечения. Для того чтобы зафиксировать результаты лекарственного воздействия и избежать неясностей с сопутствующей разрешенной физиотерапией, 10-й день был выбран как первичная конечная точка для сравнения целевых параметров. Период между 10-м и 21-м днем исследования был определен как двойной слепой дополнительный период. Уровень значимости был определен как $p = 0,05$.

Для оценки первичного параметра эффективности выполнен Mann-Whitney-Wilcoxon U-тест. Анализы подгрупп были проведены для исследования влияния сопутствующей физиотерапии, длительности жалоб, сопутствующего приема НПВС, локализации заболевания и проводимого лечения в различных центрах. Вторичные целевые параметры эффективности в упомянутой иерархической последовательности сравнивали с помощью теста Pearson χ^2 . Исследование было рассмотрено и одобрено местными Этическими Комитетами.

Результаты

Популяция пациентов. В исследовании принимали участие 138 пациентов. Один пациент выбыл до начала лечения. Таким образом, число включенных в исследование пациентов составило 137 человек. В одном центре исследование не сопровождалось рандомизацией, поэтому центр был исключен из анализа валидных случаев.

Пациенты обеих популяций, как и группы лечения, не отличались по демографическим показателям, начальным характеристикам или анамнестическим данным. Все пациенты жаловались на болезненные мышечные спазмы, которые были верифицированы и исследователем, и физиотерапевтом во время начального клинического обследования. У некоторых пациентов были выявлены множественные локализации спазмов. Так, спазмы паравертебральных мышц были зарегистрированы 149 раз из популяции всех включенных в исследование. Из них 63 пациента имели спазмы мышц в цервикальном, 54 - в верхнем поясничном и 32 - в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, 24 жаловались на спазмы мышц в области плеча. Мышечные спазмы рассматривались главным образом как результат спондилоартроза или спондилеза ($n = 74$). Другими причинами мышечных спазмов были: мышечно-суставная дисфункция ($n = 11$), протрузия или пролапс межпозвоночного диска ($n = 9$), травма ($n = 7$) и lumbalgia statica ($n = 5$). При статистическом анализе не было каких-либо значительных различий по центрам, группам лечения и популяциям.

Так как исследование проводилось в восстановительных центрах, пациенты имели длительный анамнез мышечных спазмов и характеризовались относительной резистентностью к предшествующим терапевтическим методам. В обеих группах лечения преобладали пациенты с продолжительностью болезни более 2 лет (толперизон гидрохлорид, $n = 22$; плацебо, $n = 27$). Никаких различий между этими двумя группами в отношении предшествующего физиотерапевтического лечения или фармакотерапии не наблюдалось. 62% ($n = 86$) ранее уже получали другие виды терапии, причем 68 % из них непосредственно перед включением в исследование - без эффекта либо с умеренным улучшением.

Не было отмечено каких-либо существенных различий в сопутствующих заболеваниях или методах лечения. В течение исследования 10 пациентов в группе толперизона гидрохлорида и 9 пациентов в группе плацебо непрерывно получали НПВС.

Комплаентность лечения была превосходной. В популяции всех включенных в исследование пациентов среднее значение 117 ± 28 таблеток из 126 запланированных таблеток было принято пациентами в активной группе фармакотерапии и 115 ± 27 таблеток - пациентами в группе плацебо. В анализе валидных случаев в обеих группах пациентов и принимавших толперизон гидрохлорид, и плацебо курсовая доза лечения составляла 125 ± 4 таблетки.

Эффективность. Толперизон гидрохлорид продемон-

Таблица 1.

Типы и частота неблагоприятных реакций в течение исследования

Типы неблагоприятных реакций (НР)	Абсолютное число пациентов, получавших толперизон гидрохлорид	Абсолютное число пациентов, получавших плацебо
Обострение основного заболевания	0	2
Мышечная слабость, утомление	2	2
Мышечная боль	3	9
Головная боль	7	6
Головокружение	2	2
Сонливость, нарушение сна	1	1
Неблагоприятные реакции со стороны дыхательной системы	4	3
Неблагоприятные реакции сердечно-сосудистой системы	1	1
Жажда, сухость, горечь	2	1
Дискомфорт в эпигастрии	6	2
Диарея, запор	2	1
Неблагоприятные реакции, связанные с урогенитальной системой	1	1
Неблагоприятные кожные реакции, аллергия	3	3
ВСЕГО	21 пациент с 34 НР	23 пациента с 36 НР

стрировал значительное превосходство над плацебо, что оценивалось по динамике первичных целевых параметров после 10-го и 21-го дня лечения.

Показатель болевого порога давления в процессе лечения толперизона гидрохлоридом значительно увеличился по сравнению с наблюдавшимися в группе плацебо (все включенные в исследование пациенты: $p=0,05$ к 10-му дню, $p=0,04$ к 21-му дню; анализ валидных случаев: $p=0,03$ к 10 дню, $p=0,02$ к 21 дню - Mann-Whitney-Wilcoxon U-тест). Стратификация относительно сопутствующей физиотерапии показала, что толперизон гидрохлорид был более эффективен по сравнению с плацебо в комбинации с физиотерапевтическими методами ($p < 0,05$, Mann-Whitney-Wilcoxon U-тест). Пациенты с анамнезом жалоб менее года отвечали на терапию толперизона гидрохлоридом значительно лучше, чем пациенты с длительным анамнезом ($p < 0,05$, Mann-Whitney-Wilcoxon U-тест). Лучшие результаты были достигнуты у пациентов в возрасте 40-60 лет ($p < 0,05$, Mann-Whitney-Wilcoxon U-тест).

Не было отмечено различий, связанных с местом проведения исследования, поскольку толперизона гидрохлорид превосходил плацебо во всех центрах. Почти идентичная эффективность была зарегистрирована относительно различной локализации мышечных спазмов, с некоторой тенденцией к большему эффекту в группе пациентов с основной локализацией в верхней поясничной области.

CGI, иерархически наиболее важный вторичный целевой параметр, продемонстрировал тенденцию, подобную таковой первичного целевого параметра. Пальпаторное обследование мышечного тонуса также показало значительное улучшение в результате лечения толперизона гидрохлоридом. Что касается популяции валидных случаев после 21-го дня терапии, 15 пациентов в группе толперизона гидрохлорида имели нормальный, 28 - незначительно повышенный и 11 - умеренно повышенный мышечный тонус. В группе плацебо 9, 34 и 10 (2 пациента из группы плацебо имели значительно повы-

шенный мышечный тонус). Субъективные оценки отдельных симптомов пациентами были незначительными (тест Pearson χ^2) в дифференциации между толперизона гидрохлоридом и плацебо, поскольку большинство пациентов обеих групп не имели болевого синдрома или имели умеренную боль (толперизон гидрохлорид, $n=43$; плацебо, $n=39$), ограничение подвижности (толперизон гидрохлорид, $n=43$; плацебо, $n=41$) или имели увеличенный мышечный тонус в конце исследования (толперизон гидрохлорид, $n=43$; плацебо, $n=39$: из 56 пациентов в каждой группе лечения).

Согласно оценке врачей, в конце исследования 89,6 % популяции всех включенных в исследование (60 из 67 пациентов) и 94,6 % популяции валидных случаев (53 из 56 пациентов) отвечали на лечение толперизона гидрохлоридом. Общая оценка пациентов подтвердила, что эффективность толперизона гидрохлорида оказалась выше по отношению к плацебо в анализе валидных случаев с $p=0,02$ (тест Pearson χ^2 , ИТТ, $p=0,03$).

Безопасность. Число пациентов, сообщивших о неблагоприятных реакциях, не отличалось в обеих группах лечения.

В течение исследования отмечено 70 неблагоприятных реакций (всего 44 пациента: 34 - в группе толперизона гидрохлорида, 36 - в группе плацебо; табл. 1). Двадцать три неблагоприятных реакции (67,6 %) в группе толперизона гидрохлорида и 16 неблагоприятных реакций (44,4 %) в группе плацебо были вызваны лекарственным средством. Три реакции были, вероятно, связаны с толперизона гидрохлоридом, 14 - возможно и 6 - маловероятно.

Из-за неблагоприятных реакций 4 пациента в группе плацебо и 3 пациента в группе толперизона гидрохлорида прекратили лечение. В течение исследования были зарегистрированы две серьезных неблагоприятных реакции (один случай бронхиальной астмы и одна госпитализация из-за перелома руки) в группе плацебо, которые не были связаны с лечением. Относительно лабораторных параметров не было отмечено различий между

значениями каждого параметра и значениями до и после лечения. Толперизона гидрохлорид не влиял на показатели артериального давления и частоту сердечных сокращений.

Переносимость толперизона гидрохлорида в 96,4 % оценена как очень хорошая или хорошая по сравнению с плацебо (92,8 %).

Обсуждение. В исследовании толперизона гидрохлорид существенно превосходил плацебо в увеличении показателей болевого порога давления, отражающего уменьшение болезненных рефлекторных мышечных спазмов, связанных с болезнями позвоночника или проксимальных суставов. Эффективность была наиболее выраженной у пациентов с длительностью жалоб менее года и получавших сопутствующую физиотерапию.

Популяции пациентов, изученные в настоящем исследовании, были сопоставимы относительно всех релевантных демографических и базисных характеристик. Выбывшие пациенты и пациенты, исключенные из анализа валидных случаев, не имели никакого влияния на сравнение групп лечения толперизона гидрохлорида и плацебо, как видно из похожих результатов в популяции валидных случаев и популяции, включенных в исследование.

В научных сравнительных исследованиях с плацебо часто рассматривается необходимость оценки эффекта испытуемого лекарственного средства и надежного разграничения фармакологического действия от суггестивного. Хронические болевые синдромы, как известно, демонстрируют ответ на плацебо до 66 % и даже более [3]. Несмотря на указанный высокий эффект плацебо в популяции пациентов, толперизона гидрохлорид показал значительное превосходство.

Болевой порог давления как суммарное индивидуальное различие между значениями в процессе терапии и базисными значениями был валидизирован как показатель контроля результатов лечения при миофасциальных болевых синдромах в предыдущих исследованиях и продемонстрировал высокую надежность [5]. В связи с широкой распространенностью миофасциальных болей [11] для обеспечения надежной оценки эффективности были измерены 16 стандартных точек давления, помимо точки максимальной болезненности вследствие мышечного спазма. При лечении толперизона гидрохлоридом показатели изменения болевого порога давления как количественная мера болезненности в результате гипертонуса мышц были значительно выше по сравнению с плацебо. И в этой связи не был неожиданным результат терапии толперизона гидрохлоридом и его явная и выраженная отдаленная выгода. Конечной точкой для доказательного сравнения первичного целевого параметра был выбран 10-й день, так как сопутствующая разрешенная длительная физиотерапия, как ожидалось, делает нечеткими установленные различия между группами лечения. Результаты настоящего исследования не подтверждают эту гипотезу. Напротив, было показано, что несмотря на сопутствующую физиотерапию, кото-

рая проводилась в равной степени в обеих группах, различия между толперизона гидрохлоридом и плацебо стали существенными к 10-му дню и усилились между 10-м и 21-м днем.

Более субъективные вторичные целевые параметры также продемонстрировали некоторые тенденции в пользу толперизона гидрохлорида, хотя и очевидно, что они менее чувствительны в дифференциации между группами лечения. Плохая повторяемость и недостаточные возможности дифференциации для результатов пальпации были отмечены ранее [18, 19]. Кроме того, показатель изменения болевого порога давления – наиболее отличительный параметр, соответствующий также результатам полной оценки эффективности, несмотря на результаты воздействия физиотерапии в обеих группах лечения.

Из наиболее важных для интерпретации результатов исследования следует отметить длительность болезненного рефлекторного мышечного спазма в анамнезе в изучаемой популяции, а также факт, что 62 % пациентов получали другие виды терапии перед включением в исследование, и на предшествующем лечении 68 % из этих пациентов не достигли улучшения или оно было незначительным. Толперизон гидрохлорид был эффективным и значительно превосходил плацебо в популяции, ранее резистентной к терапевтическому воздействию. Преимущество толперизона гидрохлорида в лечении болезненных рефлекторных мышечных спазмов, связанных с заболеваниями позвоночника или проксимальных суставов, было затем подтверждено в соответствии с общими оценками врачей и пациентов.

Общая переносимость толперизона гидрохлорида была хорошей. Никто из пациентов в группе толперизона гидрохлорида не сообщил об обострении основного заболевания, в то время как в группе плацебо было два таких пациента. Только три пациента в группе толперизона гидрохлорида сообщили о боли и других жалобах в конечностях и мышцах по сравнению с девятью пациентами в группе плацебо.

Более того, природа неблагоприятных реакций подтверждает, что лечение толперизона гидрохлоридом не вызывает седативный эффект. В обеих группах одинаково часто регистрировались сонливость и нарушение сна (по одному случаю). Никаких серьезных неблагоприятных реакций при применении толперизона гидрохлорида не отмечалось, что, соответственно, является доказательством хорошей переносимости этого центрального мышечного релаксанта. Это также подтверждалось и общей оценкой переносимости со стороны врачей и пациентов, участвовавших в исследовании.

Результаты настоящего исследования доказывают, что толперизон гидрохлорид является одновременно эффективным и безопасным препаратом для лечения синдрома болезненного мышечного спазма, возникающего вследствие заболеваний позвоночника и проксимальных суставов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ammer K. Mydocalm (tolperisone) in the treatment of myogenic dorsal pain. *Ther. Hung.* 23 (1980) 67-69.
2. Bobko G. Therapy of muscular spasm with Mydocalm. Budapest. (1970) RGD 18196.
3. Bodem S.H. Bedeutung der Placebowirkung in der praktischen Arzneitherapie. *PZ.* 51/52 (1994) 9-19.
4. Collegium Internationale Psychiatriae Sclorum. Internationale Skalen fur Psychiatrie. 4. uberarb. und erw. Aufl. Gottingen: Beilz-Test. 1996. pp. 147-150.
5. Delaney G.A. and McKee. A.C., Inter- and intra-rater reliability of the pressure threshold meter in management of myofascial trigger point sensitivity. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 72 (1993) 136-139.
6. Drewes A.M. and Jennum P., Epidemiology of myofascial pain, low back pain, morning stiffness and sleep-related complaints in the general population. *J. Musculoskeletal Pain.* 3 (Suppl. 1) (1995) 68.
7. Fischer A.A. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain.* 30 (1987) 115-126.
8. Fischer A.A. and Chang C.H. Electromyographic evidence of paraspinal muscle spasm during sleep in patients with low back pain. *Clin. J. Pain.* 1 (1985) 147-154.
9. Fukuda H., Watanabe K., Kudo Y., Oshima. T. and Ito. T. Pharmacological studies on a centrally acting muscle relaxant, 2,4-dimethyl-3-piperidinopropiophenone. Mydocalm. *Pharmacometrics.* 4 (1970) 125-130.
10. Galos G. Evaluation of Donalgin therapy in locomotor diseases by applying the modified Landsbury index. *Magyar Belorv. Arch. Suppl.* 17(1980) 9-15.
11. Gerwin R. A study of 96 subjects examined both for fibromyalgia and myofascial pain. *J. Musculoskeletal Pain.* 3 (Suppl. 1) (1995) 121.
12. Ito T., Hori M., Furukawa K., Karasawa T. and Kadokawa T., Pharmacological studies of 1-(2,3-dimethyl-4-methyl-phenyl)-2-methyl-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propanone hydrochloride (AD-2239), a centrally acting muscle relaxant. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 275 (1985) 105-122.
13. Jurna I. and Motsch J. Nichtanalgetika: Antidepressiva. Antikonvulsiva. Neuroleptika. Tranquillantien und zentrale Muskelrelaxantien, Clonidin. Cortison. In: M. Zenz and I. Juma (Eds.), *Lehrbuch der Schmerztherapie. Grundlagen, Theorie und Praxis Fur Aus- und Weiterbildung.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart, 1993, pp. 155-165.
14. Kiss A.M. and Manos J. Observations with high-dose Mydocalm therapy, *Ther. Hung.* 41 (1993) 51-54.
15. Kohnen R.K. Therapie von Storungen der Beweglichkeit. Empirische Studien - eine Ubersicht. *Therapiewoche (Sonderheft).* 45 (1995) 19-23.
16. Kokemohr H. Direkte Muskelrelaxation durch Tolperison. *Therapiewoche,* 14(1995)838-841.
17. Kuschinsky G., Lullmann H. and Mohr K. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1993.
18. Levoska S., Keinaenen-Kiukaanniemi S. and Bloigu R. Repeatability of measurement or tenderness in the neck-shoulder region by a dolorimeter and manual palpation. *Clin. J. Pain.* 9 (1993) 229-235.
19. List T., Helkimo M. and Falk G. Reliability and validity of a pressure threshold meter in recording tenderness in the masseter muscle and the anterior temporalis muscle. *Cranio,* 7 (1989) 223-229.
20. Morikawa K., Oshiu M., Yamazaki M., Ohara N., Kato H., Ito Y., Kontani H. and Koshiura R. Pharmacological studies of the new centrally acting muscle relaxant 4-ethyl-2-methyl-3-pyrrolidino-propiofenone hydrochloride. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.).* 37 (1987)331-337.
21. Mutschler E. Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart. 1986.
22. Ochiai T. and Ishida R. Pharmacological studies on 6-amino-2-fluoi-omethyl-3 (0-tolyl)-4-(3H)-quinazoline (afloqualone), a new centrally acting muscle relaxant. *Jpn. J. Pharmacol.* 31 (1981)491-501.
23. Ono H., Fukuda H. and Kudo Y. Mechanism of depressant action of muscle relaxants on spinal reflexes: participation of membrane stabilizing action. *J. Pharmacobio. Dynam.* 7 (1984) 171-176.
24. Porkolab E. New means in the treatment of locomotor disorders of aged patients. *Ther. Hung.* 26 (1978) 190-192.
25. Pratzel H.G., Aigner U.M., Weinert D. and Limbach B. Zur analgetischen Wirksamkeit eines Schwefelmoorbades bei weichteilrheumatischen Beschwerden. Eine randomisierte Doppelblindstudie. *Phys. Rehab. Kur. med.* 2 (1992) 92-97.
26. Reynolds J.E.F., Martindale The Extra Pharmacopoeia, The Pharmaceutical Press. 1993.
27. Tilscher H. and Eder M. Lehrbuch der Reflextherapie. Hippokrates Verlag. Slutigart, 1996.
28. Udvardi G. Observations with high Mydocalm doses in the treatment of internal diseases. *Ther. Hung.* 35.1 (3) (1987) 23-27.
29. Fels G. The evaluation of the lidocain like activity by molecular modeling. *Arch Pharm Med Chem,* 1996
30. Fay V. et al. Neck and low back pain in the post-menopause. *J of the Hung Reabilit Soc,* V 3 №1, 1998
31. Ованесян Г.А., Мартirosян Г.Р., Журнал неврологии и психиатрии, 11, 1999
32. Шаламберидзе Л. Материалы III конгресса грузинских ревматологов, 2000
33. Galos G. *Magy. Belorv. Arch.* 45, Suppl. 3, 129, 1992
34. Pratzel H.G., Alken R.-G., 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,* 67 (1996) 417-425