



Клиническое исследование мидокалма (толперизона гидрохлорида)

R. Kohne-Volland, Strathmann AG, Hamburg, Germany*
E-mail: rkvolland@metronomia.de

Цель исследования. Получение данных об эффективности и безопасности препарата МИДОКАЛМ в условиях терапии больных (ревматологического профиля). Важным аспектом было направленное изучение безопасности и переносимости препарата, особенно у пациентов с умеренно выраженными формами почечной или/и печеночной недостаточности вследствие сопутствующих заболеваний, а также пожилого возраста.

Метод исследования. Проведенное исследование относится к пострегистрационным. Подобные исследования служат для подтверждения и уточнения информации об эффектах лекарственных средств в условиях клинических испытаний. Особенностью этих исследований является то, что они проводятся по зарегистрированным показаниям уже использующихся в практике препаратов, позволяя уточнить особенности лечения при определенной патологии.

Задачей пострегистрационных исследований является выработка рекомендаций по применению препарата для практического применения.

Феноменологическое исследование Мидокалма также затрагивало экономические аспекты применения препарата у конкретных больных.

Использование конкретных лечебных и диагностических мероприятий было ограничено абсолютно необходимыми для данного больного.

В соответствии с юридическими нормативами, принятыми в Германии, исследование получило статус проспективного, вместе с тем оформленного в рамках уже зарегистрированных показаний применяемого в клинической практике лекарственного препарата.

Отбор больных. Исследовались пациенты, включая взрослых и детей обоего пола, с болезненным мышеч-

ным спазмом в области шейного, поясничного или/и крестцового отдела позвоночника, различной этиологии (дегенеративные или воспалительные заболевания суставов, остеопороз, последствия травмы, нарушения осанки, чрезмерных физических нагрузок).

В исследование не включались больные, в предшествующие последние 3 недели получавшие терапию миорелаксантами, с гиперчувствительностью к толперизону или *myasthenia gravis* в анамнезе, а также находившиеся в периоде беременности и лактации.

Во время исследования больные не должны были принимать другие миорелаксанты, противовоспалительные и/или обезболивающие препараты.

Процедура исследования. Каждый участвующий в исследовании врач должен был предоставить данные о применении препарата у 5 больных. Срок наблюдения за больными начинался с момента оценки состояния больного и назначения Мидокалма. Через одну неделю лечения проводили контрольное обследование, а через три недели - последнее обследование.

БАЗОВЫЕ ПАРАМЕТРЫ ОЦЕНКИ

Эффективность терапии. Мидокалм назначался больным с установленным диагнозом «позвоночный синдром», с указанием вовлеченного отдела позвоночника и верификацией основного заболевания.

При каждом посещении больного оценивалась тяжесть основных клинических симптомов - боли, напряжения мышц и ограничения подвижности - в соответствии со следующими градациями: «отсутствует», «умеренный», «средний», «выраженный» и «сильно выраженный».

После 1 и 3 недель лечения как врач, так и сам больной давали общую оценку эффективности лечения в следующих вариантах: «очень высокая», «высокая», «средняя», «низкая» и «очень низкая».

Безопасность (переносимость) терапии. Переноси-

* Представленный материал является переводом брошюры, посвященной клиническому исследованию эффективности и безопасности терапии мидокалмом больных ревматологического профиля, проведенного в Германии под эгидой компаний RICHTER GEDEON Ltd (Венгрия) и Strathmann AG (Германия) в 1999 г.

мость препарата оценивали после проведения полного курса либо досрочного прекращения лечения, а также по отсутствию/наличию побочных эффектов. Как врач, так и больной давали общую оценку переносимости в следующих вариантах: «очень хорошая», «хорошая», «средняя», «низкая» и «очень низкая».

Демографические характеристики. До назначения Мидокалма регистрировали возраст, пол, рост и вес больного.

Анамнез. Регистрировали длительность основного заболевания и имеющиеся жалобы. Одновременно верифицировали наличие письменного согласия больного на участие в исследовании.

Сопутствующие заболевания. При начальном обследовании регистрировали значимые для исследования сопутствующие заболевания и их лечение. Особое внимание уделяли имеющимся заболеваниям печени и почек. При наличии таковых, фиксировали точный диагноз и как можно полнее указывали результаты лабораторных анализов. На поздних стадиях исследования большое внимание уделяли анализу изменения сопутствующих заболеваний и их лечения.

Мониторинг. Качество сбора данных обеспечивали высококвалифицированные сотрудники компании Strathmann AG, которые в качестве мониторов посещали все участвующие в исследовании клинические центры 3 раза в течение исследования.

Верификация данных. В ходе сбора данных использовали систему автоматического контроля правдоподобности. По окончании сбора данных проводили их обсчет для проверки полноты и правдоподобности. Случаи очевидных ошибок и отсутствия данных уточняли путем ответа на вопрос «ДА/НЕТ». Для того чтобы избежать потери данных и выполнить ранее установленные критерии качества, в случае действительного отсутствия данных или их неясности врачу направляли письменный запрос для их уточнения.

Сбор данных. Информация о конкретных больных в период исследования рассматривалась как строго конфиденциальная. В течение всего исследования все данные о больных были анонимными и кодировались личным номером и инициалами больного. При каждом посещении больного каждый из 3 симптомов (боль, напряжение мышц, ограничение подвижности) оценивали по 5-бальной шкале (от 0 до 4) и полученные значения суммировали, получая общее значение от 0 до 12.

При отсутствии сведений о тяжести симптомов при

каком-либо посещении для статистической обработки данных его считали отсутствующим.

Обработка данных. Для оценки эффективности лечения сравнивали тяжесть симптомов (каждого отдельно и суммарно) при начальном, промежуточном и конечном обследовании.

Индивидуальные карты больных обрабатывались компанией Metronomia GmbH. Затем каждой карте присваивался код и по возможности проводился автоматический анализ правдоподобности данных. Пациента исключали из анализа эффективности лечения в следующих случаях:

- тяжесть мышечного спазма классифицировали как «нет» при отсутствии признаков заболевания (т.е. данных о локализации и причине заболевания);
- нарушение критериев включения больного для первичного и сопутствующего лечения;
- отсутствие симптомов у больного при начале лечения, т.е. тяжесть всех трех симптомов равна нулю.

Качество данных определялось тем, насколько оно позволяло достичь цели исследования. Очень редко встречалась ситуация, когда недостаток демографических данных или данных анамнеза влиял на оценку эффективности препарата.

В начале исследования было проведено испытание системы обработки данных (как с точки зрения оборудования, так и с программной точки зрения). Статистическую обработку данных проводили эксперты в области биостатистики с помощью научно обоснованных методов. Качество полученных результатов оценивали в соответствии с требованиями внутренних стандартов проведения работ (SOP): хранение первичных файлов, список данных и сравнение данных, результаты проверки правдоподобности, контрольные расчеты важных параметров в критических точках. Все этапы сбора и обработки данных проводили в соответствии с принятыми международными стандартами.

Методы статистического анализа. В следствие того, что исследования данного типа не являются рандомизированными и не имеют контрольной группы, результаты, в том числе анализируемые методами сравнительной статистики, следует рассматривать с позиций качественной динамики.

Оценку эффективности и переносимости лечения проводили для разных групп больных. В анализ переносимости лечения (общей оценки переносимости, отсутствия или наличия побочных эффектов и досрочного прерывания лечения), демографических

показателей и показателей анамнеза включали данные обо всех больных, участвовавших в исследовании. Побочные эффекты классифицировали в соответствии с классификацией побочных эффектов ВОЗ, определяя их выраженность в приведенных выше терминах.

В случае, если больной прошел только промежуточное обследование и не проходил конечного обследования, то при статистической обработке данных о таком больном промежуточное обследование считали конечным. Рассчитывали различие сроков обследования, выраженное в днях.

Компания Metronomia проводила статистический анализ по программе SAS® (версия 6.12 для Windows NT4).

Для больных с характеристиками, указанными для групп, определяли следующие статистические величины:

- количество наблюдений;
- минимум, максимум, медиана;
- среднее арифметическое и стандартное отклонение;
- доверительный интервал.

Номинальные и ранжированные значения выражали в абсолютных величинах и относительной частоте (%). Для последующей оценки результатов терапии использовались следующие критерии дифференциации подгрупп больных:

- локализация симптомов (шейный, поясничный, крестцовый отделы позвоночника или сочетанное поражение);
- исходная тяжесть симптомов: слабая (суммарное количество баллов 0-4), средней тяжести (5-7), тяжелая (8-10) и очень тяжелая (более 10);
- наличие нарушений функций почек (да/нет);
- наличие нарушений функций печени (да/нет);
- возраст больного (до 30 лет, 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, более 60 лет);
- длительность заболевания (0-4 нед., от > 4 нед. до 3 мес., от > 3 мес. до 6 мес., от > 6 мес. до 1 года, более 1 года, нет информации).

Для каждого анализируемого показателя, помимо других статистических величин, определяли величину доверительного интервала 95% вероятности. Интерпретация этой величины имеет особое значение при анализе различия показателей до и после лечения. Если в ходе лечения имеется тенденция к снижению показателя, а величина доверительного интервала 95% веро-

ятности не достигает 0, то можно сделать вывод о статистической достоверности этого изменения ($p < 0,05$). При этом соотношение данного вывода с выводом о терапевтической эффективности, при заданной величине доверительного интервала, напрямую зависит от количества обследованных пациентов.

Результаты. Возможный объем публикации стимулировал нас ограничиться представлением наиболее важных результатов, полученных во всей группе больных при начальном и конечном обследовании. Базисные результаты для отдельных подгрупп больных, а также результаты промежуточного обследования приводятся в таблицах.

К 31 июля 1999 г. в исследование было включено и обследовано 5130 больных. Данные о еще 29 больных, полученные после этого срока, в анализ не включены, но они предоставлены спонсорам исследования (GEDEON RICHTER Ltd, Венгрия, и STRATHMANN AG, Германия) для облегчения анализа безопасности препарата.

Таблица 1.

Локализация напряжения мышц по отделам позвоночника у участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Кол-во больных	
	n	%
Локализация:		
Шейный	1675	32,7
Шейный/поясничный	354	6,9
Шейный/крестцовый	573	11,2
Шейный/поясничный/крестцовый	294	5,7
Поясничный	1545	30,1
Поясничный /крестцовый	328	6,4
Крестцовый	335	6,5
Сведения отсутствуют	26	0,5
Всего по локализациям:		
Шейный	2896	56,5
Поясничный	2521	49,1
Крестцовый	1530	29,8
Сведения отсутствуют	26	0,5

Таблица 2.

Распределение участвовавших в исследовании больных по подгруппам в зависимости от локализации мышечного спазма (n=5130)

	Кол-во больных	
	n	%
Локализация:		
Шейный	1675	32,7
Поясничный	1545	30,1
Крестцовый	335	6,5
Сочетания	1549	30,2

Таблица 3.

Распределение участвовавших в исследовании больных в зависимости от тяжести симптомов (n=5130)

Локализация:	Нет данных		Умеренные		Средние		Выраженные		Сильно выраженные	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Шейный	4	0,2	35	2,1	570	34,0	938	56,0	128	7,6
Поясничный	7	0,5	30	1,9	450	29,1	908	58,8	150	9,7
Крестцовый	0	0	18	5,4	127	37,9	174	51,9	16	4,8
Сочетания	6	0,4	33	2,1	469	30,3	913	58,9	128	8,3
Всего	17	0,3	116	2,3	1628	31,7	2946	57,4	423	8,2

Таблица 4.

Распределение участвовавших в исследовании больных в зависимости от длительности заболевания (n=5130)

	Нет данных		0-4 недели		> 4 нед - 3 мес		> 3 мес - 6 мес		> 6 мес - 1 год		> 1 года	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Локализация:												
Шейный	208	12,4	591	35,3	134	8,0	105	6,3	112	6,7	525	31,3
Поясничный	122	7,9	448	29,0	114	7,4	85	5,5	116	7,5	660	42,7
Крестцовый	35	10,4	133	39,7	19	5,7	22	6,6	20	6,0	106	31,6
Сочетания	86	5,6	279	18,0	117	7,6	107	6,9	126	8,1	834	53,8
Тяжесть:												
Умеренные	9	7,8	42	36,2	14	12,1	10	8,6	9	7,8	32	27,6
Средние	150	9,2	494	30,3	135	8,3	121	7,4	1209	7,4	608	37,3
Выраженные	239	8,1	802	27,2	218	7,4	168	6,7	219	7,4	1300	44,1
Сильно выраженные	51	12,1	118	27,9	17	4,0	19	4,5	27	5,4	191	45,2
Всего	454	8,8	1460	28,5	384	7,5	319	6,2	375	7,3	2138	41,7

Таблица 5.

Длительность имеющихся симптомов (дни) у различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Среднее значение	Стандартное отклонение	Медиана
Локализация:			
Шейный	9,84	13,45	5,00
Поясничный	11,06	22,06	5,00
Крестцовый	10,49	14,20	7,00
Сочетания	16,76	41,08	7,00
Тяжесть:			
Умеренные	11,90	13,88	7,00
Средние	12,53	22,24	7,00
Выраженные	12,06	23,09	7,00
Сильно выраженные	13,59	57,26	4,50
Всего	12,31	27,10	7,00

Таблица 6.

Распределение участвовавших в исследовании больных в зависимости от пола (n=5130)

	Женщины		Мужчины	
	n	%	n	%
Локализация:				
Шейный	1130	67,6	542	32,4
Поясничный	671	43,3	872	46,3
Крестцовый	180	53,7	155	56,4
Сочетания	943	60,9	602	38,9
Тяжесть:				
Умеренные	676	57,8	49	42,2
Средние	993	61,0	632	38,8
Выраженные	1655	56,2	1287	43,7
Сильно выраженные	213	50,4	209	49,4
Всего	2938	57,3	2183	42,6

Таблица 7.

Возраст (лет) различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Среднее значение	Стандартное отклонение	Минимум	Медиана	Максимум
Локализация:					
Шейный	46,34	14,23	14,00	46,00	98,00
Поясничный	50,74	14,17	15,00	50,00	90,99
Крестцовый	46,50	14,58	13,00	47,00	92,00
Сочетания	52,24	14,53	15,00	52,00	98,00
Тяжесть:					
Умеренные	43,08	15,81	15,00	44,50	82,00
Средние	48,50	14,72	13,00	48,00	97,00
Выраженные	50,19	14,37	13,00	50,00	98,00
Сильно выраженные	49,51	14,35	16,00	49,00	87,00
Всего	49,90	14,55	13,00	49,00	98,00

Демографические характеристики и данные анамнеза. Основным критерием включения больного в данное исследование являлось наличие напряжения мышц вдоль одного из отделов позвоночника. У 98,5% больных напрямую было отмечено такое напряжение мышц. Для оставшихся 79 больных эта информация отсутствовала; у данных больных характер жалоб позволял предположить наличие напряжения мышц. Ни в одном случае не был получен отрицательный ответ на данный вопрос.

В табл. 1 приведены данные о локализации напряжения мышц у больных. Чаще всего (у 2896 - 57% больных) напряжение мышц было локализовано в шейном отделе позвоночника. На втором месте по частоте сто-

Таблица 8.

Распределение участвовавших в исследовании больных в зависимости от возраста (n=5130)

	До 30 лет		30-39 лет		40-49 лет		50-59 лет		Более 60 лет	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Локализация:										
Шейный	203	12,1	352	21,0	451	26,9	360	21,5	300	17,9
Поясничный	94	6,1	258	16,7	395	25,6	389	25,2	401	28,0
Крестцовый	41	12,2	69	20,6	84	25,1	80	23,9	61	18,2
Сочетания	85	5,5	236	15,2	345	22,3	381	24,6	498	32,1
Тяжесть:										
Умеренные	25	21,6	26	22,4	25	21,6	24	20,7	16	13,8
Средние	155	9,5	315	19,3	404	24,8	361	22,2	388	23,8
Выраженные	212	7,2	502	17,0	735	24,9	737	25,0	746	25,3
Сильно выраженные	35	8,3	75	17,7	113	26,7	91	21,5	107	25,3
Всего	427	8,3	921	18,0	1281	25,0	1218	23,7	1267	24,6

Таблица 9.

Индекс массы тела у различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Среднее значение	Стандартное отклонение	Минимум	Медиана	Максимум
Локализация:					
Шейный	27,74	3,51	13,20	24,51	62,87
Поясничный	26,06	3,61	17,36	25,91	63,13
Крестцовый	25,05	3,70	16,90	24,69	42,97
Сочетания	25,86	3,69	14,53	25,63	49,60
Тяжесть:					
Умеренные	24,90	3,60	17,58	24,80	35,64
Средние	25,23	3,69	14,53	24,98	63,13
Выраженные	25,62	3,53	13,20	25,50	51,26
Сильно выраженные	25,80	4,21	17,30	25,67	62,87
Всего	25,50	3,66	13,20	25,35	63,13

ит напряжение мышц поясничного отдела позвоночника (2521 - 49,1% больных).

Анализ результатов исследования проводили отдельно для больных с различной локализацией напряжения мышц. С этой целью больные были распределены на соответствующие подгруппы, соответствующие локализациям мышечного спазма и его комбинаций. Распределение больных показано в табл. 1 и 2.

Самыми частыми причинами заболевания были: нарушение осанки (56,3%), физическое перенапряжение (55,1%), дегенеративные заболевания суставов (40,7%).

Распределение больных по тяжести заболевания показано в табл. 3.

В целом в исследовании участвовали 115 больных (2,3%) с легкими симптомами, 1628 больных (31,7%) с симптомами средней тяжести, 2946 больных (57,4%) с выраженными симптомами и 423 больных (8,2%) с сильно выраженными симптомами. Симптомы в поясничном отделе позвоночника по сравнению с другими локализациями чаще проявлялись в слабой форме.

Длительность заболевания у больных разных под-

групп показана в табл. 4, а длительность имеющихся симптомов - в табл. 5.

У участников данного исследования длительность заболевания чаще всего была либо очень большой (более 1 года - 41,7%), либо очень маленькой (менее 4 нед. - 28,5%).

При оценке длительности основного заболевания следует учитывать, что для некоторых врачей определенную трудность представляла дифференциация по-

Таблица 10.

Распределение пациентов, участвовавших в исследовании в зависимости от исходной тяжести симптома боли (n=5130)

	Нет		Слабый		Средней тяжести		Тяжелый		Очень тяжелый	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Локализация:										
Шейный	5	0,3	61	3,7	473	28,4	912	54,7	21	12,7
Поясничный	0	0,0	26	1,7	335	21,8	872	56,8	301	19,6
Крестцовый	0	0,0	16	4,8	97	29,0	173	51,6	48	14,3
Сочетания	1	0,1	37	2,4	368	24,0	888	57,9	237	15,5
Тяжесть:										
Умеренные	4	3,5	52	45,2	54	47,0	3	2,8	2	1,7
Средние	2	0,1	75	4,6	916	56,5	616	38,0	11	0,7
Выраженные	0	0,0	15	0,5	312	10,6	2170	73,8	437	14,9
Сильно выраженные	0	0,0	0	0,0	0	0,0	66	15,8	351	84,0
Всего	6	0,1	142	2,8	1282	25,2	2855	56,0	801	15,7

Таблица 11.

Распределение участвовавших в исследовании больных в зависимости от исходной тяжести симптома напряжения мышц (n=5130)

	Нет		Слабый		Средней тяжести		Тяжелый		Очень тяжелый	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Локализация:										
Шейный	0	0,0	26	1,6	402	24,1	983	59,0	253	15,2
Поясничный	4	0,3	37	2,4	407	26,5	889	57,9	199	13,0
Крестцовый	3	0,9	12	3,6	94	28,1	187	55,8	39	11,8
Сочетания	0	0,0	19	1,2	334	21,8	908	69,2	272	17,7
Тяжесть:										
Умеренные	5	4,3	45	39,1	61	53,0	4	3,5	0	0,0
Средние	2	0,1	48	3,0	919	56,7	647	39,9	6	0,4
Выраженные	0	0,0	3	0,1	265	9,0	2221	75,5	449	15,3
Сильно выраженные	0	0,0	0	0,0	0	0,0	105	25,1	313	74,9
Всего	7	0,1	96	1,9	1245	24,4	2977	58,4	768	15,1

Таблица 12.

Распределение участвовавших в исследовании больных в зависимости от исходной тяжести симптома ограничения подвижности (n=5130)

	Нет		Слабый		Средней тяжести		Тяжелый		Очень тяжелый	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Локализация:										
Шейный	44	2,6	228	13,7	608	3,5	611	36,7	167	10,0
Поясничный	28	1,8	140	9,1	507	33,0	635	41,3	223	14,5
Крестцовый	17	5,1	60	17,9	118	35,2	118	35,2	22	6,6
Сочетания	47	3,1	198	12,9	567	37,0	539	36,2	178	11,6
Тяжесть:										
Умеренные	65	47,8	55	47,8	4	3,5	0	0,0	0	0,0
Средние	78	4,8	541	33,4	902	55,6	96	5,9	3	0,2
Выраженные	4	0,1	35	1,2	900	30,6	1712	58,2	281	9,6
Сильно выраженные	0	0,1	0	0,0	0	0,0	104	24,9	310	74,2
Всего	137	2,7	631	12,4	1806	35,4	1912	37,5	594	11,7

Таблица 13.

Исходная тяжесть симптомов у различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Среднее значение	Стандартное отклонение	Минимум	Медиана	Максимум
Локализация:					
Шейный	8,02	1,75	1,00	8,00	12,00
Поясничный	8,33	1,79	2,00	8,00	12,00
Крестцовый	7,70	1,82	2,00	8,00	12,00
Сочетания	8,19	1,75	3,00	8,00	12,00
Тяжесть:					
Умеренные	3,66	0,61	1,00	4,00	4,00
Средние	6,35	0,73	5,00	7,00	7,00
Выраженные	8,86	0,78	8,00	9,00	10,00
Сильно выраженные	11,34	0,48	11,00	11,00	12,00
Возраст					
До 30 лет	7,81	2,03	3,00	8,00	12,00
30-39 лет	8,07	1,82	1,00	8,00	12,00
40-49 лет	8,16	1,74	2,00	8,00	12,00
50-59 лет	8,19	1,71	3,00	8,00	12,00
Более 60 лет	8,24	1,73	2,00	8,00	12,00
Длительность заболевания:					
0-4 недели	8,04	1,84	2,00	8,00	12,00
> 4 нед. - 3 мес	7,84	1,74	1,00	8,00	12,00
> 3 мес - 6 мес	7,91	1,73	3,00	8,00	12,00
> 6 мес - 1 год	8,04	1,76	3,00	8,00	12,00
> 1 года	8,31	1,70	2,00	8,00	12,00
Всего	8,14	1,78	1,00	8,00	12,00

ний общей длительности заболевания и длительности симптомов, имевшихся на момент обследования. Это хорошо видно по большому количеству больных с длительностью заболевания 0-4 нед., что, по-видимому, в некоторых случаях соответствует длительности имеющихся симптомов.

Средняя длительность имеющихся симптомов составляла $12,3 \pm 27,1$ дня (медиана - 7 дней).

Демографические характеристики. Распределение больных по полу и возрасту показано соответственно в табл. 6 и 8. В табл. 7 приведены статистические показатели возраста больных, а в табл. 9 - статистические показатели массы тела.

В целом, в исследовании участвовали 2938 (57,3%) женщин и 2183 (42,6%) мужчин. Относительно пола 9 больных информация не получена. Симптомы в области шейного отдела позвоночника наблюдались чаще у женщин, чем у мужчин (соответственно 67,5 и 32,4%), а симптомы в области поясницы - наоборот, чаще у мужчин, чем у женщин (соответственно 56,4 и 43,4%).

Таблица 14.

Распределение участвовавших в исследовании больных в зависимости от исходно назначенной дозировки препарата (n=5130)

	3 x 3		3 x 2		3 x 1		Другая	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Локализация:								
Шейный	225	13,4	992	59,2	425	25,4	32	1,9
Поясничный	305	19,7	861	55,7	354	22,9	25	1,6
Крестцовый	57	17,0	186	55,5	86	25,7	6	1,8
Сочетания	295	19,0	869	53,1	353	22,8	30	1,9
Тяжесть:								
Умеренные	7	6,0	45	38,8	61	52,6	3	2,6
Средние	150	9,2	909	55,8	529	32,5	40	2,5
Выраженные	566	19,2	1760	59,7	579	19,7	40	1,4
Сильно выраженные	161	38,1	200	47,3	52	12,3	10	2,4
Всего	886	17,3	2922	57,0	1226	23,9	93	1,8

Таблица 15.

Длительность наблюдения (дни) различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Среднее значение	Стандартное отклонение	Медиана
Локализация:			
Шейный	23,37	9,41	22,00
Поясничный	23,33	8,74	22,00
Крестцовый	23,65	10,62	22,00
Сочетания	24,66	12,46	22,00
Тяжесть:			
Умеренные	23,81	9,87	22,00
Средние	24,26	13,05	22,00
Выраженные	23,58	9,06	22,00
Сильно выраженные	23,61	8,36	22,00
Всего	23,80	10,45	22,00

Таблица 16.

Изменение симптома боли в ходе лечения у различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Исходно	Конечное обследование	Изменение в процессе лечения			
			Среднее значение	Медиана	Доверительный интервал 95% вероятности	
Локализация:						
Шейный	2,76	0,57	-2,19	-2,00	-2,23	-2,14
Поясничный	2,94	0,72	-2,22	-2,00	-2,27	-2,18
Крестцовый	2,76	0,57	-2,20	-2,00	-2,30	-2,10
Сочетания	2,86	0,84	-2,03	-2,00	-2,07	-1,98
Тяжесть:						
Умеренные	1,54	0,45	-1,09	-1,00	-1,27	-0,92
Средние	2,35	0,57	-1,78	-2,00	-1,82	-1,74
Выраженные	3,03	0,75	-2,28	-2,00	-2,32	-2,25
Сильно выраженные	3,84	0,92	-2,92	-3,00	-3,01	-2,83
Длительность заболевания:						
0-4 нед.	2,78	0,47	-2,32	-2,00	-2,36	-2,27
> 4 нед. - 3 мес	2,77	0,73	-2,04	-2,00	-2,14	-1,95
> 3 мес - 6 мес	2,81	0,82	-2,00	-2,00	-2,10	-1,90
> 6 мес - 1 год	2,83	0,74	-2,09	-2,00	-2,18	-2,00
> 1 года	2,90	0,89	-2,02	-2,00	-2,06	-1,98
Всего	2,85	0,70	-2,15	-2,00	-2,18	-2,12

Таблица 17.

Изменение симптома напряжения мышц в ходе лечения у различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Исходно	Конечное обследование	Изменение в процессе лечения			
			Среднее значение	Медиана	Доверительный интервал 95% вероятности	
Локализация:						
Шейный	2,88	0,80	-2,08	-2,00	-2,12	-2,03
Поясничный	2,81	0,82	-1,99	-2,00	-2,04	-1,96
Крестцовый	2,74	0,74	-2,00	-2,00	-2,10	-1,90
Сочетания	2,93	1,00	-1,93	-2,00	-1,98	-1,89
Тяжесть:						
Умеренные	1,56	0,46	-1,07	-1,00	-1,24	-0,90
Средние	2,37	0,74	-1,63	-2,00	-1,67	-1,59
Выраженные	3,06	0,92	-2,14	-2,00	-2,17	-2,11
Сильно выраженные	3,75	1,02	-2,72	-3,00	-2,82	-2,63
Длительность заболевания:						
0-4 нед.	2,83	0,63	-2,16	-2,00	-2,21	-2,11
> 4 нед. - 3 мес	2,79	0,95	-1,84	-2,00	-1,93	-1,75
> 3 мес - 6 мес	2,82	0,95	-1,87	-2,00	-1,97	-1,78
> 6 мес - 1 год	2,87	0,92	-1,96	-2,00	-2,04	-1,86
> 1 года	2,92	1,01	-1,91	-2,00	-1,95	-1,87
Всего	2,86	0,86	-2,00	-2,00	-2,03	-1,98

Таблица 18.

Изменение симптома ограничения движения в ходе лечения у различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Исходно	Конечное обследование	Изменение в процессе лечения			
			Среднее значение	Медиана	Доверительный интервал 95% вероятности	
Локализация:						
Шейный	2,38	0,50	-1,88	-2,00	-1,85	-1,83
Поясничный	2,58	0,65	-1,93	-2,00	-1,99	-1,88
Крестцовый	2,20	0,49	-1,72	-2,00	-1,84	-1,61
Сочетания	2,39	0,73	-1,67	-2,00	-1,72	-1,62
Тяжесть:						
Умеренные	0,55	0,22	-0,33	0,00	-0,45	-0,21
Средние	1,63	0,41	-1,22	-1,00	-1,26	-1,18
Выраженные	2,78	0,70	-2,06	-2,00	-2,10	-2,03
Сильно выраженные	3,75	0,87	-2,87	-3,00	-2,97	-2,77
Длительность заболевания:						
0-4 нед.	2,42	0,37	-2,05	-2,00	-2,11	-2,00
> 4 нед. - 3 мес	2,26	0,66	-1,60	-2,00	-1,70	-1,50
> 3 мес - 6 мес	2,29	0,68	-1,62	-2,00	-1,73	-1,52
> 6 мес - 1 год	2,35	0,64	-1,72	-2,00	-1,82	-1,61
> 1 года	2,49	1,81	-1,69	-2,00	-1,73	-1,64
Всего	2,43	0,61	-1,82	-2,00	-1,85	-1,80

Таблица 19.

Изменение суммарной тяжести симптомов в ходе лечения у различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Исходно	Конечное обследование	Изменение в процессе лечения			
			Среднее значение	Медиана	Процент изменения	Доверительный интервал 95% вероятности
Локализация:						
Шейный	8,02	1,88	-6,15	-6,00	-76,31	-6,26 -6,03
Поясничный	8,33	2,19	-6,15	-6,00	-73,65	-6,27 -6,03
Крестцовый	7,70	1,78	-5,94	-6,00	-76,94	-6,18 -6,69
Сочетания	8,19	2,57	-5,64	-6,00	-68,60	-5,75 -5,52
Тяжесть:						
Умеренные	3,66	1,09	-2,56	-3,00	-68,40	-2,85 -2,27
Средние	6,35	1,72	-4,63	-5,00	-72,90	-4,71 -4,55
Выраженные	8,86	2,37	-6,49	-7,00	-73,27	-6,56 -6,41
Сильно выраженные	11,34	2,82	-8,51	-9,00	-75,05	-8,75 -8,26
Возраст						
До 30 лет	7,81	1,48	-6,35	-6,00	-80,91	-6,60 -6,11
30-39 лет	8,07	1,83	-6,24	-6,00	-76,88	-6,40 -6,08
40-49 лет	8,16	1,94	-6,23	-6,00	-76,16	-6,36 -6,11
50-59 лет	8,19	2,28	-5,92	-6,00	-71,94	-6,05 -5,78
Более 60 лет	8,24	2,80	-5,45	-6,00	-66,07	-5,58 -5,33
Длительность заболевания:						
0-4 нед.	8,04	1,51	-6,54	-7,00	-81,04	-6,66 -6,42
> 4 нед. - 3 мес	7,84	2,36	-5,47	-6,00	-69,88	-5,70 -5,24
> 3 мес - 6 мес	7,91	2,45	-5,49	-6,00	-70,15	-5,72 -5,27
> 6 мес - 1 год	8,04	2,29	-5,78	-6,00	-71,44	-5,99 -5,52
> 1 года	8,31	2,70	-5,61	-6,00	-67,06	-5,71 -5,51
Всего	8,14	2,17	-5,98	-6,00	-73,19	-6,04 -5,91

Средний возраст больных составлял $49,4 \pm 14,6$ лет (диапазон - 13-98 лет).

Индекс массы тела был наибольшим среди больных с симптомами в области поясницы и имел тенденцию к увеличению с усилением тяжести симптомов.

Клинические симптомы. Распределение больных по тяжести симптомов боли, напряжения мышц и ограничения подвижности показано соответственно в табл. 10, 11 и 12. В табл. 13 приведены статистические показатели исходной тяжести симптомов.

Исходная боль и напряжение мышц были в достаточно равной степени: примерно у 56% больных они были выраженными, а примерно у 15% - сильно выраженными. Ограничение подвижности было менее значительным (выраженное у 38% больных, сильно выраженное у 12%).

Исходная боль в крестцовом отделе позвоночника была более выраженной, чем боль в пояснице (в среднем соответственно 8,3 и 7,7 баллов). Тяжесть симптомов усиливалась с увеличением возраста и длительности заболевания.

Сопутствующие заболевания. В целом заболевания почек зарегистрированы у 110 (2,1%) больных, заболевания печени - у 218 (4,2%) больных, другие значимые для исследования заболевания - у 1199 (23,4%) боль-

ных. Среди «других» заболеваний чаще всего отмечались артериальная гипертензия (438 больных), сахарный диабет (150 больных) и ишемическая болезнь сердца (112 больных).

Лечение Мидокалмом. Распределение больных в зависимости от назначенной дозы Мидокалма показано в табл. 14.

Чаще всего (57% больных) назначалась дозировка по 2 таблетки 3 раза в день. В 23,9% случаев назначали по 1 таблетке 3 раза в день, а в 17,3% случаев - по 3 таблетки 3 раза в день. Другие дозировки встречались редко (1,8%). Доза препарата зависела от тяжести симптомов, поэтому более 38% больных с сильно выраженными симптомами получали наибольшую стандартную дозу, т.е. по 3 таблетки 3 раза в день.

За время исследования изменение дозы потребовалось 2399 (45,6%) больным, причем в 90,3% случаев доза препарата была снижена. Основной причиной изменения дозировки была редукция симптомов (81%). Первое изменение дозировки происходило в среднем через 11,5 дней (медиана - 8 дней) после начала лечения.

Результаты лечения Мидокалмом. Данные о длительности наблюдения за больными представлены в табл. 15. Длительность наблюдения составляла в среднем 23,8

Таблица 20.

Распределение мнений врачей об эффективности лечения различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Очень высокая		Высокая		Средняя		Низкая		Очень низкая	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Локализация:										
Шейный	785	47,1	766	46,0	80	4,8	20	1,2	1	0,1
Поясничный	744	48,4	652	42,4	98	6,4	23	1,5	2	0,1
Крестцовый	174	51,9	135	40,3	19	5,7	2	0,6	1	0,3
Сочетания	671	43,8	714	46,6	104	6,8	29	1,9	3	0,2
Тяжесть:										
Умеренные	55	47,8	43	37,4	11	9,6	1	0,9	0	0,0
Средние	704	43,4	765	47,2	102	6,3	32	2,0	1	0,1
Выраженные	1386	47,1	1321	44,9	169	5,7	36	1,2	5	0,2
Сильно выраженные	242	57,9	146	34,9	21	5,0	6	1,4	1	0,2
Возраст										
До 30 лет	225	52,7	165	38,6	23	5,4	6	1,4	1	0,2
30-39 лет	470	51,3	375	40,9	50	5,5	8	0,9	2	0,2
40-49 лет	625	49,2	558	43,9	59	4,6	13	1,0	1	0,1
50-59 лет	558	48,2	541	44,8	77	6,4	24	2,0	2	0,2
Более 60 лет	497	39,7	629	50,2	92	7,3	24	1,9	1	0,1
Длительность заболевания:										
0-4 нед.	781	53,7	596	41,0	59	4,1	4	0,3	2	0,1
> 4 нед. - 3 мес	135	42,6	151	47,6	21	6,6	3	0,9	0	0
> 3 мес - 6 мес	157	40,9	190	49,5	21	5,5	7	1,8	1	0,3
> 6 мес - 1 год	167	45,1	155	41,9	35	9,5	8	2,2	2	0,5
> 1 года	889	41,9	1010	47,6	152	7,2	52	2,5	2	0,1
Всего	2387	46,8	2275	44,7	303	5,9	75	1,5	7	0,1

Таблица 21.

Распределение мнений врачей о переносимости лечения различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Очень хорошая		Хорошая		Средняя		Плохая		Очень плохая	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Заболевания почек:										
Да	3029	60,4	1836	36,6	82	1,6	16	0,3	3	0,1
Нет	60	54,5	47	42,7	2	1,8	1	0,9	0	0
Заболевания печени:										
Да	2963	60,4	1602	36,7	78	1,6	17	0,3	3	0,1
Нет	129	59,2	82	37,6	6	2,8	0	0	0	0
Возраст:										
До 30 лет	266	62,3	143	33,5	9	2,1	1	0,2	1	0,2
30-39 лет	580	63,0	317	34,4	9	1,0	3	0,3	1	0,1
40-49 лет	788	61,5	459	35,8	17	1,3	2	0,2	0	0
50-59 лет	725	59,5	457	37,5	23	1,9	6	0,5	1	0,1
Более 60 лет	720	57,1	501	39,7	26	2,1	5	0,4	0	0
Всего	3093	60,3	1884	36,7	84	1,6	17	0,3	3	0,1

$\pm 10,5$ дней, отличия между подгруппами больных были минимальными.

Данные об изменении тяжести симптомов боли, напряжения мышц, ограничения подвижности и суммарной тяжести симптомов больных разных подгрупп приведены соответственно в табл. 16, 17, 18 и 19.

В процессе лечения Мидокалмом наблюдалось значительное ослабление всех симптомов у больных всех подгрупп; ни в одном случае доверительный интервал 95% вероятности не достигал «0». Этот терапевтический эффект отражался в снижении общей суммарной тяжести симптомов, которое достигало

73% исходного значения. Наибольший эффект Мидокалма наблюдался у больных моложе 30 лет и у больных, имевших небольшую длительность заболевания (в обеих группах снижение суммарной тяжести симптомов достигало 80%). При этом эффект от лечения достигался при различных дозировках препарата.

Доля больных, не имевших симптомов боли, напряжения мышц и ограничения подвижности, к концу лечения составила соответственно 46,6%, 32,7 и 54% (исходно эта доля составляла соответственно 0,1%, 0,1 и 2,7%).

Таблица 22.

Распределение мнений больных об эффективности лечения в различных подгруппах участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Очень высокая		Высокая		Средняя		Низкая		Очень низкая	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Локализация:										
Шейный	789	46,2	750	45,0	91	5,5	34	2,0	8	0,5
Поясничный	717	46,7	638	41,5	118	7,7	39	2,5	4	0,3
Крестцовый	173	51,6	127	37,9	22	6,6	7	2,1	1	0,3
Сочетания	550	42,4	688	44,9	127	8,3	49	3,2	6	0,4
Тяжесть:										
Умеренные	59	51,3	40	34,8	8	7,0	3	2,6	0	0,0
Средние	674	41,5	463	47,0	105	6,5	51	3,1	9	0,6
Выраженные	1359	46,2	1259	42,8	222	7,6	65	2,2	9	0,3
Сильно выраженные	231	55,3	149	35,6	24	5,7	11	2,6	1	0,2
Возраст										
До 30 лет	218	51,1	162	37,9	24	5,6	13	3,0	3	0,7
30-39 лет	452	49,3	375	40,9	57	6,2	16	1,7	5	0,5
40-49 лет	614	48,3	546	43,0	87	5,3	24	1,9	4	0,3
50-59 лет	535	44,3	530	43,9	97	8,0	33	2,7	4	0,3
Более 60 лет	492	39,3	591	47,2	112	8,9	44	3,5	3	0,2
Длительность заболевания:										
0-4 нед.	769	52,9	585	40,2	67	4,6	15	1,0	4	0,3
> 4 нед. - 3 мес	150	39,1	180	46,9	30	7,8	13	3,4	3	0,8
> 3 мес - 6 мес	127	40,1	145	45,7	31	9,8	7	2,2	0	0,0
> 6 мес - 1 год	160	43,2	155	41,9	38	9,7	12	3,2	3	0,8
> 1 года	853	40,2	981	46,3	179	8,4	81	3,8	9	0,4
Всего	2323	45,6	2211	43,4	359	7,0	130	2,6	19	0,4

Таблица 23.

Распределение мнений больных о переносимости лечения в различных подгруппах участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Очень хорошая		Хорошая		Средняя		Плохая		Очень плохая	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Заболевания почек:										
Да	2911	58,1	1879	37,5	132	2,6	36	0,7	5	0,1
Нет	54	49,1	50	45,5	3	2,7	2	1,8	0	0
Заболевания печени:										
Да	2851	58,1	1842	37,5	126	2,6	35	0,7	5	0,1
Нет	117	53,7	88	40,4	9	4,1	3	1,4	0	0
Возраст:										
До 30 лет	247	57,8	159	37,2	12	2,8	1	0,2	1	0,2
30-39 лет	561	60,9	316	34,3	27	2,9	4	0,4	1	0,1
40-49 лет	750	58,5	477	37,2	31	2,4	8	0,6	0	0
50-59 лет	895	57,1	475	39,0	31	2,5	6	0,5	2	0,2
Более 60 лет	702	55,6	496	39,3	34	2,7	19	1,5	1	0,1
Всего	2968	57,9	1931	37,6	135	2,6	38	0,7	5	0,1

Общая оценка эффективности и переносимости лечения у разных групп больных, данная врачами и больными при последнем обследовании, приведена в табл. 20-23.

В целом эффективность лечения была расценена как «высокая» или «очень высокая» 91% врачей и 89% больных. Мнение об эффективности препарата у отдельных подгрупп больных соответствовало степени ослабления симптомов у этих больных.

Переносимость препарата была расценена как «хорошая» или «очень хорошая» 97% врачей и 95% больных. Различий переносимости лечения между отдельными подгруппами больных не выявлено. Это хорошо согласуется с тем фактом, что побочные эффекты были зарегистрированы лишь у нескольких больных.

Неблагоприятные реакции. В ходе данного исследования неблагоприятные реакции были зарегистрированы у 134 (2,6%) больных.

Среди больных, получавших Мидокалм по 2 таблетки 3 раза в день, частота побочных эффектов была меньше, чем при применении препарата по 1 или 3 таблетки 3 раза в день (соответственно 2,0%, 3,7 и 3,4%). Это отличие достоверно ($p=0,005$). Остается неясным, однако, связано ли это отличие с применением препарата или с действием каких-то других факторов, характерных для данных подгрупп больных. Кроме того, побочные эффекты несколько реже наблюдались среди молодых больных, чем среди больных старше 60 лет (соответственно 2,5



% и 3,35 %, $p=0,277$, различие статистически не достоверно).

Среди неблагоприятных реакций чаще всего отмечались слабость (46 случаев) и желудочно-кишечные расстройства (37 случаев).

В 68,1% случаев неблагоприятные реакции исчезли без последствий, а в 28,1% случаев сведения об их последствиях отсутствуют.

В 55,5% случаев побочные эффекты были квалифицированы как «возможно связанные», «вероятно связанные» или «наверняка связанные» с применением препарата.

Доли больных с заболеваниями печени и почек составляли по 6,4%.

Среди больных с заболеваниями печени или почек, имеющих аномальные результаты лабораторных анализов (уровень креатинина, клиренс креатинина, уровень трансаминаз, γ -ГТП), частота побочных эффектов была в 2-3 раза выше, чем среди больных с нормальными результатами лабораторных анализов. Однако при формулировке выводов следует учитывать, помимо малого количества таких больных, также и малое количество побочных эффектов у них (как и у всего исследованного контингента в целом).

В ходе исследования только у 110 (2,1%) больных наблюдалось изменение сопутствующего заболевания, потребовавшее изменения сопутствующей терапии. В 70 случаях (1,4%) потребовалось назначение нового препарата, в 36 случаях (0,7%) - отмена сопутствующей терапии, а в 10 случаях (0,2%) - изменение дозировки.

820 (16%) больных досрочно прекратили участие в исследовании. Наиболее частой причиной этого являлось улучшение состояния - исчезновение симптомов (56,8% случаев) или ослабление симптомов (18% случаев), значительно реже - отсутствие улучшения (8,3% случаев).

После окончания исследования терапия 2396 (46,7%) больных не была продолжена. Причиной этого также являлась в основном оптимизация состояния - отсутствие у больного симптомов (51,8% случаев) или существенное уменьшение их выраженности (22% случаев).

Заключение. Целью данного исследования был сбор данных об эффективности и переносимости Мидокалма в условиях практического применения. Особое внимание уделялось анализу переносимости препарата у пациентов, обычно имеющих ограничения в приме-

нии лекарств вследствие пожилого возраста или наличия заболеваний печени/почек.

Диагностика основывалась на официальных критериях установления соответствующего диагноза. Длительность лечения больных определялась в каждом случае индивидуально, исходя из клинического состояния больного и его изменения в ходе лечения. Каждый участвующий в исследовании врач должен был представить данные о применении Мидокалма у 5 больных.

В процессе лечения Мидокалмом наблюдалось значительное ослабление всех симптомов у больных всех подгрупп; ни в одном случае доверительный интервал 95% вероятности не достигал 0. Этот терапевтический эффект отражался в снижении общей суммарной тяжести симптомов, которое достигало 73% исходного значения. Наибольший эффект Мидокалма наблюдался у больных моложе 30 лет и у больных, имевших небольшую длительность заболевания (в обеих данных подгруппах снижение суммарной тяжести симптомов составляло 80%). При этом эффект от лечения достигался при различных дозировках препарата.

В целом, Мидокалм проявил себя в настоящем исследовании как высокоэффективный и одновременно как безопасный препарат. Эффективность лечения была расценена как «высокая» или «очень высокая» 91% врачей и 89% больных. Переносимость препарата была расценена как «хорошая» или «очень хорошая» 97% врачей и 95% больных; побочные эффекты были зарегистрированы лишь у отдельных больных.

Abstract

The phenomenological analysis is the source of information about the effects of medical drugs in concrete diseases. The feature of these investigations is that they do not influence on the diagnostic and treatment. The purpose of phenomenological investigation is the analysis of the instructions realization by patients and physicians during everyday work. For this procedure the medicines which are in realization are used. After the data accumulation about the efficacy and tolerability of Midocalm among the patients in real conditions, the large attention had paid to tolerability of the medicine, especially in patients with the impairment function of liver, kidneys and in elderly. There were also evaluated the economic aspects of the drug usage. There were no special diagnostic tests instead of physicians administration in this investigation.