

Результаты рандомизированного двойного слепого параллельного исследования эффективности и безопасности применения толперизона у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины

М.А. КУКУШКИН¹, Л.В. БРЫЛЕВ², В.Б. ЛАСКОВ³, Н.С. МАКАРОВ⁴, Н.В. ПИЗОВА⁵, Е.А. СОКОВ⁶, Ж.Ю. ЧЕФРАНОВА⁷, И.И. ШОЛОМОВ⁴, А.Б. ГЕХТ⁸*

¹ФГБУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия; ²ФГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, Россия; ⁴ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ России, Саратов, Россия; ⁵ФГБОУ ВО «Ярославская государственная медицинская академия» Росздрава, Ярославль, Россия; ⁶ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; ⁷ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Россия; ⁸ГБУЗ Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность совместного применения толперизона (инъекции с последующим пероральным применением) с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и монотерапии НПВП в лечении острой неспецифической боли в нижней части спины. **Материал и методы.** В рандомизированное двойное слепое клиническое исследование были включены 239 пациентов. Первые 5 дней пациенты получали толперизон или плацебо в виде инъекций с последующим их применением в таблетированной форме до 14-го дня терапии. НПВС диклофенак применялся в обеих лечебных группах на протяжении всего исследования. Первичным параметром эффективности было изменение функционального статуса к 5-му дню согласно оценкам опросника нарушения жизнедеятельности по Роланду—Моррису (RMDQ). Вторичными показателями эффективности были значения RMDQ в других временных точках, изменение болевых ощущений в покое и при движении, оцениваемое по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), шкала общего клинического впечатления/впечатления пациента (CGI/PGI), изменение объема движения, измеряемого по расстоянию от кончиков пальцев до пола, число дней нетрудоспособности, относительный процент изменения ежедневной дозы диклофенака с 7-го по 14-й день лечения. **Результаты и обсуждение.** Первичные и вторичные показатели эффективности совместного применения толперизона с НПВП четко продемонстрировали статистически значимое превосходство комбинированной терапии над монотерапией НПВП. Анализ данных безопасности не выявил статистических различий между группами. Основываясь на полученных результатах, толперизон в лекарственных формах для парентерального введения и приема внутрь можно считать эффективным и безопасным препаратом для комбинированной терапии у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины.

Ключевые слова: толперизон, острая боль в спине, эффективность, безопасность, инъекции.

Results of a randomized double blind parallel study on the efficacy and safety of tolpersione in patients with acute nonspecific low back pain

M.L. KUKUSHKIN, L.V. BRYLEV, V.B. LASKOV, N.S. MAKAROV, N.V. PIZOVA, E.L. SOKOV, ZH.YU. CHEFRANOVA, I.I. SHOLOMOV, A.B. GUEKHT

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia; Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia; Kursk State Medical University, Kursk, Russia; Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia; Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia; Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russia; Saint Ioasaf Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod, Russia; Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry, Moscow, Russia

Objective. To evaluate the efficacy and safety of tolpersione injection and oral formulations combined with NSAID over NSAID monotherapy in acute non-specific low back pain. **Material and methods.** In this randomized double blind study 239 patients were included in the per protocol analysis. The first 5 days of treatment, patients received tolpersione or placebo injection which was followed by per os administration of tolpersione/placebo tablet up to 14 days. NSAID diclofenac tablet was used in both groups through the study. Functionality assessed by the Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ) at day 5 was the primary endpoint. Secondary endpoints were RMDQ at other time points, pain level change at rest and on movement assessed by the Visual Analogue Scale (VAS), the Clinical Global Impression of Improvement/Patient Global Impression of Improvement (CGI-I and PGI-I), change in the range of motion assessed by the distance from the fingertips to the floor, period of disability days, relative (%) changes in the daily dose of diclofenac from the 7th to the 14th day of therapy. **Results and conclusion.** The primary and secondary endpoints clearly demonstrated the significant superiority of tolpersione added to NSAID monotherapy over NSAID monotherapy. The safety assessment revealed no statistically significant differences between the two groups. Based on the results, tolpersione injection and per os formulations can be considered an effective and safe drugs in the combined therapy for patients with acute nonspecific back pain.

Keywords: tolpersione, low back pain, efficacy, safety, injection.

Введение

Согласно результатам исследования Global Burden of Disease Study 2013 [1], в котором был проанализирован материал, полученный из 188 стран мира по 301 заболеванию, скелетно-мышечные боли (СМБ) по некоторым показателям оказались лидерами по показателю тяжести нарушенного здоровья. Например, боль в нижней части спины (БНС) занимает 3-е место среди всех неинфекционных заболеваний, приводящих к стойкому его нарушению, после ишемической болезни сердца и инсульта. Также отмечено, что по числу лет, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья, СМБ занимают ведущее положение. БНС стоит на 1-м месте во всех странах мира, в том числе и в России, боль в шейном отделе позвоночника — на 4-м, другие СМБ (боль в плече, остеоартрит) замыкают десятку лидеров.

Наиболее частой причиной острой БНС являются изменения, возникающие при перегрузке мышц, связок или суставов позвоночника. Ноцицептивная импульсация от пораженных дисков, связок и суставов позвоночника сопровождается рефлекторным напряжением мышц спины. Скелетно-мышечные причины БНС выявляются у 85—90% пациентов. В большинстве случаев они связаны с избыточной нагрузкой при выполнении неподготовленного движения, являются следствием пребывания в неудобных позах или чрезмерных нагрузок на дугоотростчатые суставы позвонков при дегенеративно-дистрофических изменениях межпозвонковых дисков. Такие СМБ без признаков поражения спинномозговых корешков и серьезной патологии позвоночника считаются неспецифическими БНС (НБНС) и кодируются по МКБ-10 как М54.5 (боль внизу спины). Согласно современным рекомендациям, острую НБНС купируют ненаркотическими анальгетиками, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), обладающими анальгетическими и противовоспалительными свойствами, а также центральными миорелаксантами [2—6].

Толперизон гидрохлорид — центрально действующий миорелаксант, разработанный компанией «Гедеон Рихтер», в настоящее время активно применяется более чем в 25 странах в течение более 50 лет. На основании данных продаж объем потребления препарата составляет около 10 млн пациенто-лет¹. Миорелаксирующий эффект толперизона обеспечивается дозозависимым блокированием потенциалзависимых натриевых каналов [7, 8]. Кроме того, толперизон снижает выброс возбуждающих нейромедиаторов посредством ограничения входа Ca^{2+} через потенциалзависимые кальциевые каналы [9]. Толперизон не вызывает седативного эффекта [6, 10—13]. Ранее проведенные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования показали пользу короткого курса лечения толперизоном (в таблетированной или инъекционной лекарственной форме) при острой НБНС [14—17].

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность совместного применения толперизона (в виде инъекций с последующим пероральным применением) с НПВП и монотерапии НПВП в лечении острой НБНС.

Материал и методы

Исследование проводилось в 7 клинических центрах в соответствии с требованиями национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая прак-

тика», Хельсинкской декларации, Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» по протоколу №76922². Оно было одобрено центральными и локальными этическими комитетами. Разработка протокола, организация, мониторинг, оценка безопасности и анализ результатов исследования выполнялись контрактно-исследовательской организацией «НПЦ Пробиотек».

В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет с жалобами на БНС, локализованной в поясничной области и не иррадиирующей ниже колена, средней интенсивности в состоянии покоя (≥ 50 мм по визуально-аналоговой шкале — ВАШ) в течение 24 ч до включения, и начавшейся не более чем за 5 сут до включения в исследование и более чем через 6 нед после последнего эпизода острой БНС.

Критерии включения в исследование: напряжение паравертебральных мышц, определяемое при пальпации, расстояние от кончика среднего пальца до пола при наклоне вперед ≥ 20 см, индекс массы тела (ИМТ) ≤ 35 кг/м² (минимальная масса тела 40 кг). Все пациенты подписывали информированное согласие. **Критерии не включения:** применение системных или местных миорелаксантов (или препаратов, обладающих свойствами миорелаксантов) либо опиоидных анальгетиков в течение 1 нед до скрининга, системных или местных кортикостероидов в течение 4 нед до скрининга, антикоагулянтов или антиагрегантов в настоящее время; применение нефармакологических методов лечения в течение 1 нед до скрининга и на протяжении всего исследования (иглоукалывание, чрескожная электрическая стимуляция нервов, мануальная терапия, тракционная терапия, физиотерапия, ЛФК, биологическая обратная связь, тепло); боль в спине, связанная с патологией органов брюшной полости, тазовой области или органов грудной клетки; пояснично-крестцовая радикулопатия или любая другая патология с корешковым синдромом (например, симптоматические проявления грыжи межпозвонкового диска, пролапс межпозвонкового диска); клинические проявления синдрома конского хвоста; операция на позвоночнике или перелом позвоночника в течение 6 мес до включения в исследование; остеопороз с болевым синдромом, с рентгенологическими признаками или без таковых; анкилозирующий спондилит или любое другое прогрессирующее воспалительное заболевание или дегенеративные изменения, связанные с позвоночником; фибромиалгия; злокачественное заболевание в течение 5 последних лет (за исключением базально-клеточной карциномы кожи или рака шейки матки *in situ* после лечения и без признаков рецидива); другие заболевания, способные повлиять на оценку БНС; астма, крапивница или другие аллергические реакции на любой НПВП; пептическая/дуоденальная язва или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, воспалительные заболевания толстой кишки или любая другая патология с риском кровотечения; тяжелая почечная или печеночная недостаточность, или такие аномальные значения лабораторных показателей на скрининге, как уровень АЛТ и/или АСТ сыворотки, превышающие верхнюю границу нормы (ВГН) в 2 раза, ГГТ сыворотки, в 2 раза превышающая ВГН, или сывороточный альбумин $< 0,8 \times$ нижняя граница нормы (НГН), или сывороточный билирубин

¹Данные предоставлены ОАО «Гедеон Рихтер».

²Разрешение на проведение исследования было выдано Минздравом России 10 апреля 2013 г. (№244).

>2×ВГН, или клиренс креатинина в сыворотке ≤ 30 мл/мин при скрининге; гипокалиемия; неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое давление выше 180 мм рт.ст., диастолическое давление выше 110 мм рт.ст.); тяжелая сердечная недостаточность (NYHA класс II—IV); оперативное вмешательство по поводу аортокоронарного шунтирования в течение 2 нед, предшествующих скринингу; QTc-интервал ≥ 500 мс; дефицит лактазы; известная гиперчувствительность к толперизону или лидокаину, любому НПВП или другим компонентам исследуемых препаратов; любое клинически значимое состояние или результат лабораторного анализа, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на оценку эффективности или безопасности, либо поставить под угрозу безопасность пациента в ходе проведения исследования (кардиопульмонарные, метаболические, желудочно-кишечные, гематологические или психиатрические нарушения); злоупотребление алкоголем в течение последних 2 лет или употребление наркотиков и незаконных препаратов; период лактации или беременность; неспособность пациента, его очевидное нежелание сотрудничать; участие в исследовании любого экспериментального или зарегистрированного лекарственного препарата, изделия медицинского назначения или биологического агента в течение 3 мес до момента включения.

Исследование было многоцентровым двойным слепым, рандомизированным в параллельных группах. Дизайн исследования выбран с целью доказательства получения лучшего функционального статуса при использовании комбинированной терапии толперизоном (стартовой терапии в виде инъекций с последующим пероральным применением) и НПВП по сравнению с плацебо + НПВП. Во время скрининга потенциальным участникам исследования был присвоен скрининговый номер. Рандомизация проводилась с использованием стандартной блоковой рандомизации с помощью специального программного обеспечения. На исходном визите (визит 1) пациент получал следующий рандомизационный номер и исследуемый препарат. Набор пациентов проводился на конкурентной основе.

Пациенты были распределены в одну из лечебных групп случайным образом: 1-я группа пациентов лечилась толперизоном и НПВП, 2-й были назначены плацебо + НПВП (табл. 1).

С 6-го дня лечения индивидуальная терапия диклофенаком (доза и кратность назначения) определялась по усмотрению исследователя. Предусматривались 6 визитов, включая скрининговое обследование. Пациенты могли принимать участие в исследовании как амбулаторно, так и находясь в стационаре. Решение о необходимости госпитализации и ее длительности принимал исследователь. Общая продолжительность наблюдения составила 14 ± 2 сут (табл. 2).

Статистический анализ осуществлялся при помощи программы SPSS 19.0. Описательная статистика представлялась для демографических показателей, исходных значений показателей и значений показателей эффективности и безопасности на визитах исследования по сравниваемым препаратам. Для количественных переменных описательная статистика включала среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), медиану, минимальное и максимальное значения, число валидных случаев. Для качественных переменных указывалось число наблюдений (или событий) в каждой терапевтической группе либо общее количество наблюдений. Доля, выраженная в процентах, рассчитывалась относительно числа пациентов в той или иной группе либо относительно полного размера соответствующей популяции.

Все рандомизированные пациенты, принявшие хотя бы одну дозу препарата, были включены в популяцию безопасности. Все пациенты популяции безопасности, имеющие хотя бы одну оценку показателя эффективности на фоне приема препарата исследования, были включены в ИТТ-популяцию (*англ.*: intention-to-treat). Все пациенты ИТТ-популяции, получившие запланированную терапию и имеющие оценку эффективности, были включены в популяцию по протоколу (PP). Критерий Шапиро—Уилка и Колмогорова—Смирнова и графические методы применялись для выбора параметрических или непараметрических методов анализа. Демографические характеристики представлены для всех пациентов популяции безопасности. Показатели эффективности анализировались в ИТТ- и PP-популяциях.

Основным показателем оценки эффективности исследуемого препарата было изменение функционального статуса/нарушения жизнедеятельности с исходного визита до 5-го дня согласно оценкам опросника нарушения жизнедеятельности Роланда—Морриса (RMDQ). Нулевая статистическая гипотеза состояла в признании того, что изменение оценки по RMDQ на 5-е сутки терапии в 1-й группе не должно отличаться от таковой во 2-й группе. Альтернативная гипотеза предполагала, что комбинированная терапия обладает большей эффективностью в отношении оценки опросника RMDQ по сравнению с плацебо + НПВП. Тестирование гипотезы проводилось с помощью построения двустороннего 95% доверительного интервала для первичной переменной эффективности и ковариационного анализа модели (ANCOVA) с исходным значением в качестве ковариаты.

В качестве вторичных показателей эффективности проанализированы изменения в нарушении жизнедеятельности с исходного визита на 3, 5, 7 и 14-й день по опроснику RMDQ; изменение болевых ощущений в состоянии покоя и при движении на 3, 5, 7 и 14-й день по сравнению с исходным визитом по ВАШ; изменение клинических проявлений болевого синдрома по мнению врача (шкала Clinical Global Impression-Improvement — CGI-I) и

Таблица 1. Распределение больных по лечебным группам

День лечения	1-я группа (толперизон + НПВП)	2-я группа (плацебо + НПВП)
1—5-й	1 мл толперизона в/м 2 раза в день + диклофенак 50 мг перорально 3 раза в день	1 мл плацебо в/м 2 раза в день + диклофенак 50 мг перорально 3 раза в день
6—14-й	Таблетки толперизона (покрытые пленочной оболочкой) 150 мг 3 раза в день перорально + диклофенак перорально по назначению исследователя	Таблетки плацебо (покрытые пленочной оболочкой) 3 раза в день + диклофенак перорально по назначению исследователя

Таблица 2. Используемые методы обследования

Мероприятие/задача	Скрининг	Визит 1 (начальный этап, совпадаю- щий с днем скрининга) ^a	Визит 2 (через 3 дня после начального этапа)	Визит 3 (через 5 дней после начального этапа)	Визит 4 (через 7±1 день после начального этапа)	Визит 5 (через 14±2 дня после начального этапа)	Визит 6 (досрочное прекращение исследова- ния)
Информированное согласие	X						
Демографические данные	X						
Анамнез заболевания	X						
Физикальный осмотр	X	(X) ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X ^b	X
Критерии включения и критерии невключения	X						
Основные жизненные показатели	X			X	X	X	X
ЭКГ в 12 отведениях	X			X		X	X
Лабораторное исследование	X				X	X	X
Тест на беременность	X					X	X
Рентгенография поясничного отдела позвоночника	X ^c						
ВАШ (0—100 мм)	X	(X) ^d	X	X	X	X	
Рандомизация		X					
Назначение первой дозы инъекции		X					
Дозирование перорального исследуемого препарата				X	X		
RMDQ		X	X	X	X	X	
Объем движений		X	X	X	X	X	
Эффективность терапии (CGI-I и PGI-I)			X	X	X	X	
Учет медикаментов			X	X	X	X	X
Запись нежелательных явлений		X	X	X	X	X	X
Проверка сопутствующих медикаментов	X	X	X	X	X	X	X

Примечание. ^aВизит 1 мог быть проведен немедленно, если все критерии включения и невключения были оценены в тот же день, что и скрининг; ^bфизикальное обследование, касающееся только БНС (согласно Национальному руководству), следовало провести при визите 1, только если визит 1 не совпал с днем скрининга; ^cрентгенография проводилась для подтверждения диагноза острой БНС и/или для дифференциальной диагностики; ^dесли скрининг и визит 1 проводились в один день, результаты оценки ВАШ боли при скрининге трактовались как результаты оценки по ВАШ при визите 1. При несовпадении визита 1 с днем скрининга, интенсивность боли по ВАШ должна была быть оценена снова.

выраженности болевого синдрома по мнению пациента (шкала Patient Global Impression-Improvement — PGI-I) для оценки улучшения состояния на 3, 5, 7 и 14-й день; изменение объема движения по оценке расстояния от кончиков пальцев до пола на 3, 5, 7 и 14-й день; количество дней нетрудоспособности; относительный процент изменения ежедневной дозы диклофенака от 7-го до 14-го дня терапии.

Динамика оценки нарушения жизнедеятельности по шкале RMDQ, объема движения, а также болевых ощущений по ВАШ в состоянии покоя и при движении с исходного визита до 3, 5, 7 и 14-го дней сравнивалась для препарата исследования и препарата активного контроля с помощью дисперсионного анализа ANOVA с повторяющимися измерениями (General Linear Model, SPSS). Метод позволяет одновременно проверить наличие статистически значимой динамики (хотя бы одно среднее значение в одной временной точке отличается от остальных), а также сопоставить динамику и диапазоны значений показателя при применении изучавшихся препаратов. Указанные показатели эффективности сравнивались в от-

дельных временных точках с помощью двустороннего *t*-теста.

Различия оценок между группами по шкалам CGI-I и PGI-I на 3, 5, 7 и 14-й день оценивались с помощью критерия χ^2 . Для сравнения динамики оценок на протяжении исследования использовался критерий Фридмана. Количество дней нетрудоспособности и относительное изменение ежедневной дозы диклофенака с 7-го по 14-й день терапии оценивали с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни.

При оценке безопасности применения толперизона был проведен анализ следующих показателей: нежелательные явления (НЯ), основные физиологические показатели, ЭКГ в 12 отведениях. Осуществлялись также лабораторные анализы, включая общий анализ крови (гемоглобин, эритроциты, гематокрит, тромбоциты, лейкоцитарная формула), биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, креатинкиназа, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — только на скрининге, щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТ, глюкоза, электролиты — Na, K, Cl, Ca, альбумин, общий белок, общий

Таблица 3. Демографические характеристики исследуемых пациентов

Характеристика	1-я группа (n=121)	2-я группа (n=124)
Пол, мужчины/женщины	46/75	36/88
Раса европеоидная	121	124
Возраст, годы*	46,2±12,91	45,3±12,82
Рост, см*	168,8±6,72	169,0±8,46
Масса тела, кг*	73,3±10,88	73,5±11,50
ИМТ, кг/м ² *	25,69±3,490	25,71±3,496

Примечание. * — $M \pm SD$.

Таблица 4. Оценка значений по опроснику RMDQ, баллы

Визит	1-я группа		2-я группа		p*
	$M \pm SD$	изменение по сравнению с исходным визитом	$M \pm SD$	изменение по сравнению с исходным визитом	
Исходный	17,8±3,65	0	17,5±3,48	0	—
День 3-й	15,4±4,13	-2,5±2,33	15,9±3,64	-1,6±1,90	0,0012
День 5-й	10,6±4,14	-7,2±3,15	12,5±4,06	-5,0±2,90	0,0001
День 7-й	8,5±4,97	-9,4±4,27	9,4±4,13	-8,1±3,74	0,0129
День 14-й	5,1±4,23	-12,7±4,46	6,2±4,23	-11,2±4,85	0,0136

Примечание. * — для оценки изменений использовался двусторонний *t*-тест. Двусторонний *t*-тест показал статистически значимые различия между двумя группами в сравнении изменений с исходного визита к каждому последующему.

холестерин, триглицериды) и анализ мочи (рН, белок, глюкоза, кетоновые тела, эритроциты и лейкоциты).

Показатели безопасности, а также их изменения представлены с помощью описательной статистики по визитам и терапевтическим группам. По визитам средние значения количественных показателей безопасности (жизненные показатели, результаты общего и биохимического анализа крови), а также их средние изменения при визитах 3-м и 5-м по сравнению с исходными значениями сравнивались между группами с помощью однофакторного анализа ANOVA с терапией в качестве фактора. Распределение оценок норма/отклонение для результатов лабораторного анализа, а также распределение оценок норма/клинические незначимые отклонения/клинически значимые отклонения для результатов ЭКГ в 12 отведениях табулированы по терапевтическим группам, сравнение по визитам между группами проводилось на основе критерия χ^2 Пирсона (либо точного критерия Фишера). Динамика количественных показателей безопасности (показатели жизненных функций) относительно исходных значений оценивалась и сравнивалась для препарата исследования и препарата активного контроля с помощью дисперсионного анализа ANOVA с повторяющимися измерениями. Число и доля пациентов, у которых были зарегистрированы НЯ, табулированы по терапевтическим группам. Табулирована также описательная статистика по НЯ, с учетом тяжести предпринятых мер и исхода. Вероятность ошибки I рода была установлена на уровне 5% для всех статистических сравнений.

245 человек были рандомизированы и распределены в две группы, 241 пациент начал получать лечение и предоставил хотя бы одну оценку эффективности, войдя в популяцию ITT. 239 пациентов завершили все процедуры исследования в соответствии с протоколом, войдя в популяцию PP (см. рисунок).

В исследование были включены 82 мужчины и 163 женщины. Статистически группы лечения не различались по демографическим характеристикам (пол, возраст, раса, рост, масса тела, ИМТ) (табл. 3).

Результаты

Первичный параметр эффективности (PP-популяция)

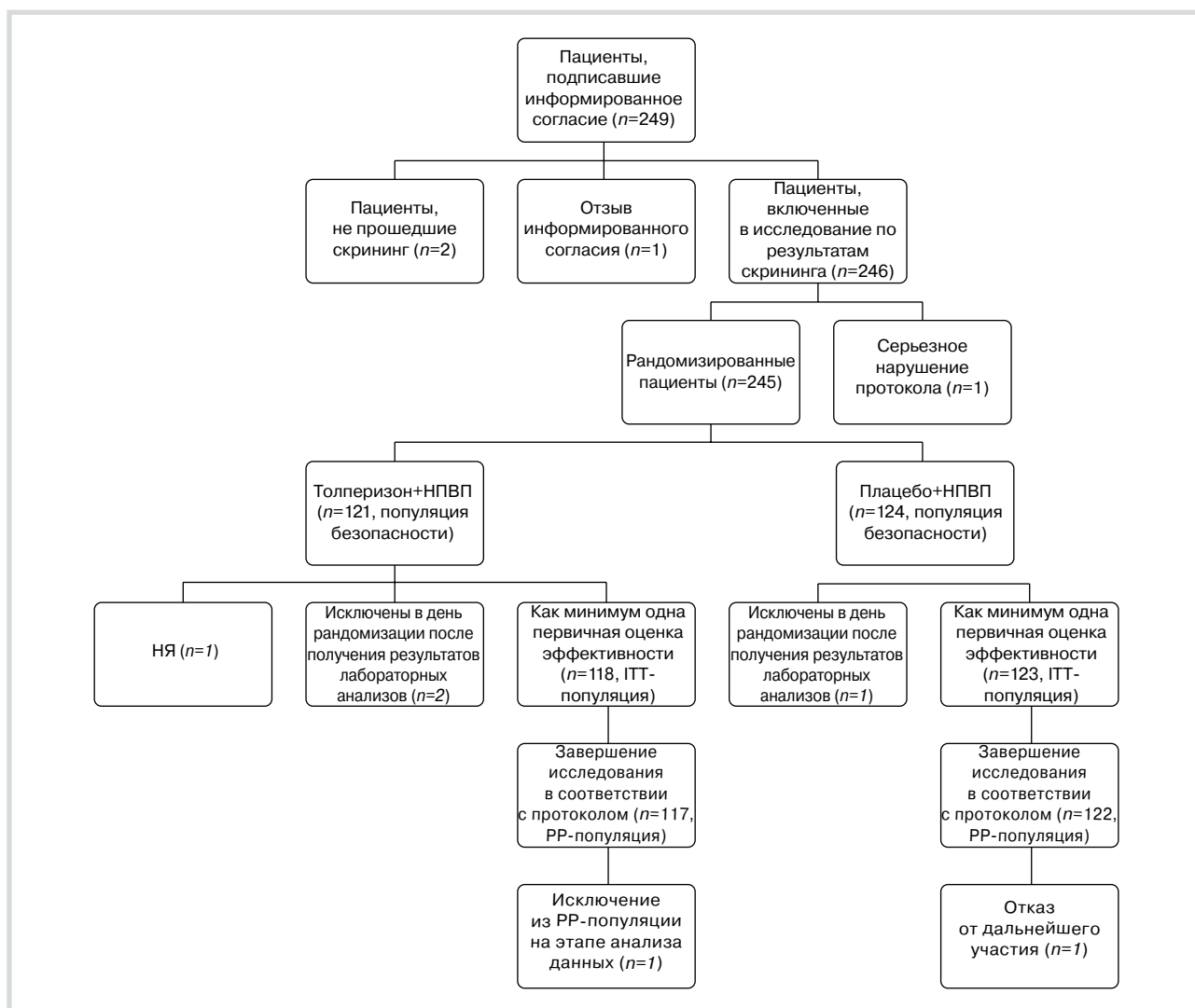
В 1-й группе все процедуры в соответствии с протоколом завершили 117 пациентов, во 2-й — 122 пациента. От исходного визита до 5-го дня средние значения оценок опросника RMDQ снижались с 17,8±3,65 до 10,6±4,14 и с 17,5±3,48 до 12,5±4,06 в 1-й и 2-й группах соответственно. Согласно данным ковариационного анализа, первичная переменная эффективности — изменение в нарушении жизнедеятельности от исходного визита до 5-го дня (тест—контроль) между 1-й и 2-й группами составила 2,138 балла в пользу комбинированной терапии ($p < 0,001$). Двусторонний 95% доверительный интервал составил [2,890; 1,386]. По результатам ad-hoc-анализа при 5% значимости и размере сравниваемых групп мощность теста составила ~99%.

Таким образом, по результатам сравнительного анализа первичной переменной эффективности двух групп терапии — изменения функционального статуса/нарушения жизнедеятельности от исходного визита до 5-го дня, согласно оценкам опросника RMDQ, можно сделать вывод о значимом превосходстве комбинированной терапии при лечении пациентов с острой НБНС (табл. 4).

Вторичные параметры эффективности (PP-популяция)

Изменение оценок опросника нарушения жизнедеятельности по опроснику RMDQ от исходного визита на 3, 7 и 14-й дни

Динамика оценки по опроснику RMDQ от исходного визита на 3, 5, 7 и 14-й дни определялась при помощи дисперсионного анализа ANOVA с повторяющимися измерениями, который продемонстрировал статистически значимое снижение изменения средних баллов RMDQ на 3, 5, 7 и 14-й дни по сравнению с исходным ($p < 0,001$). Различия между группами также были значимы ($p < 0,001$), в 1-й группе отмечена более выраженная динамика. На



Число пациентов по группам лечения, включенных в популяции для статистического анализа.

протяжении всего периода лечения в обеих группах имело место снижение средних значений баллов по опроснику RMDQ: с $17,8 \pm 3,65$ до $5,1 \pm 4,23$ в 1-й группе и с $17,5 \pm 3,48$ до $6,2 \pm 4,23$ во 2-й (табл. 4).

Двусторонний *t*-тест показал статистически значимые различия между двумя группами в сравнении изменений от исходного визита к каждому последующему по шкале RMDQ в пользу комбинированной терапии.

Изменение оценок болевых ощущений по шкале ВАШ в состоянии покоя и при движении от исходного визита до 3, 5, 7 и 14-го дней

Средние значения оценок по ВАШ в покое снижались в обеих группах от исходного визита с $71,1 \pm 10,87$ до $44,4 \pm 18,97$ мм к 5-му дню и до $16,5 \pm 14,65$ мм к 14-му дню в 1-й группе и с $68,6 \pm 10,89$ до $48,8 \pm 16,64$ мм к 5-му дню и до $21,4 \pm 16,5$ мм к 14-му дню — во 2-й. Средние значения оценки по ВАШ при движении также снижались в обеих группах от исходного визита с $80,7 \pm 11,10$ до $53,0 \pm 19,40$ мм к 5-му дню и до $22,7 \pm 16,80$ мм к 14-му дню в 1-й группе и с $80,1 \pm 10,58$ до $59,0 \pm 16,44$ мм к 5-му дню и до $28,2 \pm 18,42$ мм во 2-й (табл. 5). В 1-й группе динамика снижения боли бы-

ла более выраженной и имела статистически значимые отличия к визиту 2 и далее по сравнению с динамикой во 2-й группе.

Дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями показал статистически значимое снижение средних значений по ВАШ как в покое, так и в движении от исходного визита на 3, 5, 7 и 14-й дни. Различия между группами также были статистически значимы ($p=0,001$). При этом 1-ю группу характеризовала более выраженная динамика снижения боли.

Результаты оценки по шкалам CGI-I и PGI-I на 3-й, 5-й, 7-й и 14-й дни

В обеих группах наблюдалась статистически значимая динамика улучшения состояния пациентов по шкалам CGI-I и PGI-I согласно критерию Фридмана (табл. 6). Соотношение пациентов, у которых было более значимое улучшение по оценкам обеих шкал к 5-му и 14-му дням было выше в 1-й группе. Критерий χ^2 Пирсона продемонстрировал статистически значимые различия оценок между группами при каждом визите ($p<0,05$).

Таблица 5. Оценка болевых ощущений в покое и при движении по визитам

Оценка по шкале ВАШ	1-я группа		2-я группа		p*
	M±SD	изменение по сравнению с исходным визитом	M±SD	изменение по сравнению с исходным визитом	
В покое:					
исходный визит	71,1±10,87	0	68,6±10,89	0	—
день 3-й	60,8±15,33	-10,2±11,16	61,8±14,43	-6,8±11,42	0,0208
день 5-й	44,4±18,97	-26,7±15,97	48,8±16,64	-19,8±15,57	0,0008
день 7-й	32,1±18,9	-38,9±15,96	34,7±17,25	-33,9±15,97	0,0163
день 14-й	16,5±14,65	-54,5±14,02	21,4±16,50	-47,1±16,32	0,0002
При движении:					
исходный визит	80,7±11,10	0	80,1±10,58	0	—
день 3-й	69,7±14,62	-11,0±11,46	72,2±12,95	-7,9±8,55	0,0183
день 5-й	53,0±19,40	-27,7±17,34	59,0±16,44	-21,1±13,78	0,0013
день 7-й	39,3±19,86	-41,4±19,58	43,9±17,80	-36,3±15,79	0,0273
день 14-й	22,7±16,80	-58,0±17,85	28,2±18,42	-52,0±18,41	0,0112

Примечание. * — для оценки изменений использовался двусторонний t-тест.

Таблица 6. Результаты оценки по шкалам CGI и PGI на 5-й и 14-й дни

Оценка по шкалам	Категории	1-я группа		2-я группа		p*
		абс.	%	абс.	%	
По шкале CGI к 5-му дню	Ухудшение	0	0	3	2	0,011
	Без изменений	1	1	3	2	
	Незначительное улучшение	48	41	70	57	
	Существенное и выраженное улучшение	68	58	46	38	
По шкале CGI к 14-му дню	Ухудшение	0	0	4	3	0,017
	Без изменений	5	4	3	2	
	Незначительное улучшение	10	9	25	20	
	Существенное и выраженное улучшение	101	87	90	72	
По шкале PGI к 5-му дню	Ухудшение	0	0	2	2	0,021
	Без изменений	4	3	8	7	
	Незначительное улучшение	49	42	67	54	
	Существенное и выраженное улучшение	65	55	46	37	
По шкале PGI к 14-му дню	Ухудшение	0	0	4	3	0,006
	Без изменений	4	3	4	3	
	Незначительное улучшение	12	10	23	19	
	Существенное и выраженное улучшение	101	86	91	75	

Примечание. * — критерий χ^2 Пирсона.

Таблица 7. Средние изменения расстояния от кончиков пальцев до пола, см

Визит	1-я группа		2-я группа		p*
	M±SD	изменение по сравнению с исходным визитом	M±SD	изменение по сравнению с исходным визитом	
Исходный	40,2±15,26	0	39,6±14,77	0	—
День 3-й	33,9±12,87	-6,4±6,83	35,2±14,02	-4,4±4,48	0,0077
День 5-й	27,6±11,8	-12,6±11,84	29,5±12,56	-10,07±7,71	0,0505
День 7-й	22,8±10,35	-17,5±12,57	24,5±10,83	-15,1±9,62	0,0979
День 14-й	17,0±9,62	-23,2±14,99	19,8±11,09	-19,7±12,91	0,054

Примечание. * — для оценки изменений использовался двусторонний t-тест.

Таблица 8. НЯ, зарегистрированные во время исследования, которые, по мнению исследователей, имеют связь с приемом препарата

НЯ	1-я группа		2-я группа	
	абс.	%	абс.	%
Гипотония	4	3,3	2	1,6
Боль в эпигастрии	0	0	1	0,8
Боль в животе	0	0	2	1,6
Гастралгия	0	0	1	0,8
Головная боль	1	0,8	1	0,8
Головокружение	6	5	5	4,0
Изменение уровня АСТ в крови	0	0	1	0,8
Изменение уровня ГГТ в крови	0	0	1	0,8
Изменение уровня креатинина в крови	0	0	1	0,8
Увеличение АЛТ в крови	0	0	1	0,8
Изменение уровня КФК в крови	0	0	1	0,8
Мышечная гипотония	1	0,8	0	0
Мышечная слабость	1	0,8	0	0
Общая слабость	1	0,8	0	0
Синусовая брадикардия	0	0	1	0,8
Снижение АД на 15 мм рт.ст.	1	0,8	0	0
Снижение АД (гипотония)	1	0,8	0	0

Изменение объема движения на 3, 5, 7 и 14-й дни

На протяжении исследования средние значения объема движения улучшались в обеих группах. Расстояние от кончиков пальцев до пола изменилось от исходного визита $40,2 \pm 15,26$ до $27,6 \pm 11,76$ см к 5-му дню и до $17,0 \pm 9,62$ см к 14-му дню в 1-й группе и от исходного визита $39,6 \pm 14,77$ до $29,5 \pm 12,56$ см к 5-му дню и до $19,8 \pm 11,09$ см к 14-му дню во 2-й (табл. 7). Дисперсионный анализ ANOVA с повторными измерениями позволил установить наличие статистически значимой динамики средних значений объема движения от исходного визита на 3, 5, 7 и 14-й дни. Различия между группами также были статистически значимы ($p=0,043$), в 1-й группе уменьшение расстояния выражено сильнее.

Количество дней нетрудоспособности

При анализе использовались данные, полученные только от работающих пациентов. Средние значения количества дней нетрудоспособности были примерно равны: $11,6 \pm 3,13$ дня в 1-й группе и $11,9 \pm 2,81$ — во 2-й. По критерию Уилкоксона—Манна—Уитни статистически значимых различий между сравниваемыми группами по количеству дней нетрудоспособности выявлено не было ($p=0,810$).

Относительное изменение ежедневной дозы диклофенака с 7-го по 14-й день терапии

Средние значения изменения ежедневной дозы диклофенака на 7-й день составили $-22,32 \pm 42,82\%$ в 1-й группе и $-14,07 \pm 39,04\%$ во 2-й. Средние значения изменения ежедневной дозы диклофенака на 14-й день составили $-85,24 \pm 27,05\%$ в 1-й группе и $-81,63 \pm 31,96\%$ во 2-й. Несмотря на то что средние изменения показателя при обоих визитах были выражены сильнее в 1-й группе, по критерию Уилкоксона—Манна—Уитни статистически значимых различий между группами ни при одном из визитов выявлено не было ($p=0,149$ для изменения на 7-й день и $p=0,928$ для изменения на 14-й день).

Оценка безопасности исследования

Оценка безопасности пациентов и регистрация НЯ проводились на протяжении всего исследования. Ни одно из возникших НЯ не было серьезным. Для результатов лабораторных измерений общего анализа крови статистически значимые различия выявлены не были, за исключением некоторых, которые можно считать случайными.

Несмотря на то что в 1-й группе отмечались статистически значимые различия распределения креатинкиназы на 5-й день, клинического значения, связанного с оценкой безопасности исследуемого препарата, эти изменения не имели. Увеличение уровня креатинкиназы может объясняться повреждением мышцы вследствие внутримышечного введения препарата. Анализ мочи не выявил каких-либо различий между группами. Средние значения систолического АД показали статистически значимое снижение в обеих группах, однако различие между этими двумя группами не было статистически значимым. В ходе исследования диастолическое АД, ЧСС и результаты ЭКГ в обеих исследуемых группах достоверно не менялись.

Всего в исследовании было отмечено 60 НЯ у 41 (33,9%) пациента 1-й группы и 49 НЯ у 28 (22,6%) 2-й. Точный критерий Фишера не выявил статистически значимых различий между двумя группами ($p=0,064$).

Что касается НЯ, которые, по мнению исследователей, могли относиться к приему препарата, было отмечено 26 НЯ у 23 (19%) пациентов 1-й группы и 31 НЯ у 17 (13,7%) 2-й. Значимых различий между группами не было ($p=0,301$). Наиболее частым НЯ, которое, по мнению исследователя, имеет связь с применением препарата, было головокружение (табл. 8).

Сведения по безопасности толперизона, полученные в ходе данного исследования, подтвердили известный профиль безопасности препарата и соотносятся с результатами предыдущего международного исследования применения мидокалма [18].

Обсуждение

БНС — распространенный синдром, вовлекающий мышцы, нервы и суставы в области поясницы. Болевые ощущения возникают из-за раздражения рецепторов пораженного участка, однако повышенный мышечный тонус также играет существенную роль в развитии функциональных ограничений. Боль заставляет человека принять вынужденную позу, напрягая мышцы определенным образом, что еще больше ухудшает состояние больного. При лечении БНС особое внимание следует уделять не только облегчению боли, но и уменьшению мышечного спазма. Существует большое количество доказательств того, что миорелаксанты уменьшают боль и что разные типы миорелаксантов одинаково эффективны [5].

Толперизон — миорелаксант центрального действия, отличающийся от других препаратов этой группы механизмом действия и спектром НЯ. Он дозозависимо снижает проникновение натрия через мембраны нервных клеток, уменьшая амплитуду и частоту потенциалов действия. Проземонстрирован ингибирующий эффект на потенциалзависимые кальциевые каналы, что позволяет предполагать, что толперизон может также подавлять высвобождение нейромедиаторов [19, 20].

Толперизон в дозе до 450 мг/день заметно снижает мышечный спазм, не вызывая при этом серьезных побочных эффектов. В проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании было доказано существенное превосходство толперизона над плацебо при лечении болезненного мышечного спазма, вызванного заболеваниями позвоночника или проксимальных суставов [14].

Результаты проведенного исследования показали эффективность толперизона в терапии НБНС. Дизайн исследования приближен к реальной практике лечения НБНС, т.е. применение комбинированной терапии миорелаксантом с НПВП. Применение НПВП направлено на снижение болевых ощущений, а добавление миорелаксанта позволяет ослабить мышечный спазм и улучшить функциональное состояние. В острых случаях для быстрого улучшения состояния лечение следует начинать с парентеральной формы миорелаксанта в комбинации с НПВП. Поэтому в первые 5 сут исследования толперизон применялся в виде инъекций, а основным показателем эффективности терапии было изменение функционального статуса от исходного визита до 5-го дня согласно оценке по опроснику RMDQ.

Результат оценки первичного показателя эффективности (изменение функционального статуса к 5-му дню) свидетельствует об очевидном клиническом превосходстве комбинированной терапии парентеральной формы толперизона и НПВП по сравнению с плацебо и НПВП. Различия в функциональном статусе между двумя группами составили более 2 баллов ($p < 0,0001$) в пользу комбинированной терапии. В группе комбинированной терапии имелось улучшение на 40,4% по сравнению с исходным состоянием, а применение плацебо и НПВП улучшило функциональный статус только на 28,6%. В ходе лечения с

5-го по 14-й день инъекционная форма толперизона заменялась более удобной для пациентов пероральной формой. Дальнейшее улучшение состояния наблюдалось до последнего дня приема препаратов в обеих лечебных группах с преимуществом в группе комбинированной терапии ($p = 0,0136$). Превосходство комбинированной терапии выразилось и в снижении болевых ощущений в покое и при движении.

Результаты изменений по шкалам CGI-I и PGI-I показали, что применение плацебо + НПВП улучшало состояние пациентов, однако число пациентов, у которых было отмечено более существенное улучшение состояния, в группе толперизон + НПВП было выше. В соответствии с шкалой CGI-I на 5-й и 14-й дни терапии в группе толперизон + НПВП 58 и 87% пациентов считали улучшение значительным или выраженным, тогда как в группе плацебо + НПВП выраженное улучшение в тех же временных рамках отметили только 38 и 72% пациентов. Динамика улучшения состояния пациентов по шкале PGI-I была аналогичной. Другим важным показателем являлось изменение объема движения, определяемое по сокращению расстояния от кончиков пальцев до пола при наклоне вперед. По сравнению с исходным визитом на 5-й день терапии данное расстояние сократилось на 12,6 и 10,07 см, а на 14-й день на 23,2 и 19,7 см в группах толперизон + НПВП и плацебо + НПВП соответственно. Указанные различия между группами говорят в пользу комбинированной терапии (толперизон + НПВП), однако они не являются статистически значимыми ($p = 0,050$ и $0,054$). Кроме того, пациенты, получавшие комбинированную терапию, оставались нетрудоспособными в течение менее длительного промежутка времени и нуждались в меньших дозах диклофенака с 7-го по 14-й день лечения, чем те, кто получал плацебо + НПВП, хотя разница была незначительной.

Анализ данных по безопасности не выявил статистически значимых различий между комбинированной терапией толперизоном + НПВП и плацебо + НПВП. В исследовании не наблюдалось серьезных НЯ, была показана хорошая переносимость лечения толперизоном.

Таким образом, результаты сравнительного анализа первичных и вторичных показателей эффективности двух вариантов лечения свидетельствуют, что комбинированная терапия толперизоном и НПВП более эффективна, чем применение монотерапии. Толперизон, применяемый в виде инъекций в острый период боли с дальнейшим пероральным приемом в сочетании с НПВП, является эффективным и безопасным методом лечения пациентов с острой НБНС. Результаты исследования могут иметь важное значение при выборе терапии для лечения боли в нижней части спины. За счет снижения мышечного спазма толперизон уменьшает болевые ощущения, позволяет пациенту легче переносить возникшее состояние и сохранять активность.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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; 386(9995):743–800.
- Кукушкин М.Л., Табеева Г.Р., Подчуфарова Е.В. *Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение*. Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Яхно Н.Н. М.: ИМА-ПРЕСС; 2011. [Kukushkin M.L., Tabeeva G.R., Podchufarova E.V. *Bolevoi sindrom: patofiziologiya, klinika, lechenie*. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. akad. RAMN Yakhno N.N. M.: IMA-PRESS; 2011. (In Russ.)].
- Алексеев А.В., Аринина Е.Е., Арсеньев А.О. *Неспецифическая боль в нижней части спины*. Клинические рекомендации для участковых терапевтов и врачей общей практики. М.: Комплект-Сервис; 2008. [Alekseev AV, Arinina EE, Arsen'ev AO. *Nespetsificheskaya bol' v nizhnei chasti spiny*. Klinicheskie rekomendatsii dlya uchastkovykh terapevtov i vrachei obshchei praktiki. M.: Komplekt-Servis; 2008. (In Russ.)].
- Deyo RA. Nonsurgical care of low back pain. *Neurosurg Clin N Am*. 1991;2(4):851–862.
- Van Tulder MW. On behalf of the COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care, Becker A., Bekkering T., Breen A., Gil del Real M.T., Hutchinson A., Koes B., Laerum E., Malmivaara A. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2006;15(suppl 2):169–191. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-1071-2>
- Van Tulder MW. Muscle relaxants for non-specific low-back pain (Review). *The Cochrane Library*. 2008;4.
- Кукушкин М.Л. Современный взгляд на механизм действия миодокалма. *Российский журнал боли*. 2012;2:15–19. [Kukushkin ML. Modern view on mechanism of action of mydocalm. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2012;2:15–19. (In Russ.)].
- Hofer D, Lohberger B, Steinecker B, Schmidt K, Quasthoff S, Schreibmayer W. A comparative study of the action of tolperisone on seven different voltage dependent sodium channel isoforms. *Eur J Pharmacol*. 2006;538(1–3):5–14. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.03.034>
- Kocsis P, Farkas S, Fodor L, Bielik N, Thán M, Kolok S, Gere A, Csejtei M, Tarnawa I. Tolperisone-type drugs inhibit spinal reflexes via blockade of voltage-gated sodium and calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;315(3):1237–1246. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.089805>
- Dulin J, Kovács L, Ramm S, Horvath F, Ebeling L, Kohnen R. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(4):137–142. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979315>
- Girish MB. Tolperisone. *J Anaesth Clin Pharmacol*. 2010;26(3):363–364.
- Quasthoff S, Möckel C, Zieglgänsberger W, Schreibmayer W. Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects. *CNS Neurosci Ther*. 2008;14(2):107–119. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2008.00044.x>
- Sliva J. Centrální myorelaxancia ve světle «evidence based medicine». *Practicus*. 2008;5:27–29.
- Pratzel HG, 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*. 1996;67(2–3):417–425. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(96\)03187-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(96)03187-9)
- Авакян Г.Н., Чуканова Е.И., Никонов А.А. Применение миодокалма при купировании вертеброгенных болевых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000;100(5):26–31. [Avakyan GN, Chukanova EI, Nikonov AA. Application of midocalm for correction of vertebrogenic algic syndromes. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2000;100(5):26–31. (In Russ.)].
- Hodinka L. Tolperisone in acute low back pain. *A randomized, parallel-group, placebo-controlled, double-blind study (Tolerate)*. 2001;RGD:57110/E.
- Захаров Я.Ю., Кутарев Р.В., Шелков С.Н., Суслов С.А. Применение локальных инъекций толперизона в сочетании с тракционной терапией при лечении вертебростатического синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007;107(2):30–34. [Zakharov YaYu, Kutarev RV, Shelkov SN, Suslov SA. Use of local injections of tolperisone (midocalm) in combination with tractional therapy in the treatment of vertebral static syndrome. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2007;107(2):30–34. (In Russ.)].
- Скоромец А.А., Гехт А.Б., Галанов Д.В., Даниленко О.А., Баранцевич Е.Р., Лебедева А.В., Белова А.Н., Шпрах В.В., Богданов Э.И., Прокопенко С.В., Хабиров Ф.А., Спиринов Н.Н., Балязин В.А., Мякотных В.С., Волкова Л.И., Гафуров Б.Г., Мищенко Т.С., Токтомушев Ч.Т., Ширалиева Р.К., Мусаев С.К., Гусейнов С.Г. Результаты международного фармако-эпидемиологического наблюдательного проекта по применению миодокалма для лечения болевых синдромов, сопровождающихся мышечным спазмом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(12):104–109. [Skoromets AA, Guekht AB, Galanov DV, Danilenko OA, Barantsevich ER, Lebedeva AV, Belova AN, Shprakh VV, Bogdanov EI, Prokopenko SV, Khabirov FA, Spirin NN, Baliazin VA, Miakotnykh VS, Volkova LI, Gafurov BG, Mishchenko TS, Toktomushev ChT, Shyralieva RK, Musaev SK, Guseinov SG. The results of the multicenter pharmac-epidemiological observational project on the use of mydocalm in the treatment of pain syndromes with the muscle spasm. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(12):104–109. (In Russ.)].
- Ono H, Fukuda H, Kudo Y. Mechanism of depressant action of muscle relaxants on spinal reflexes: participation of membrane stabilizing action. *J Pharmacobiodyn*. 1984;7(3):171–176. <https://doi.org/10.1248/bpb1978.7.171>
- Farkas S, Gere A. Pharmacology of Tolperisone (Mydocalm). Studies on the Mechanism of Action. *Gedeon Richter Ltd, Company Report RGD*. 1994;47012.