

МИДОКАЛМ®

толперизон

 Ампулы 100 мг (1 мл) №5

 Таблетки 150 мг №30

СВОБОДА ДВИЖЕНИЯ

Без боли в спине

и седативного
эффекта



- Сокращает сроки лечения боли в спине и препятствует хронизации заболевания^{1,2}
- Предпочтительный профиль безопасности в отношении АД и ЦНС^{3,4}
- Уникальная возможность ступенчатой терапии острой боли

1. Pratzel H.G., Ramm S. Pain 67, 417, 1998; 2. Гурак С.В., Парфенов В.А., Борисов К.В. Боль. №3 (12) 2006; 3. Kohne-Volland R., Strathmann A.G. Клиническое исследование мидокалма (толперизона гидрохлорида). // Качественная клиническая практика. – 2002. – №1. – С.1-11; 4. Ковальчук В.В., Скоромец А.А. Сравнительная характеристика эффективности различных миорелаксантов при реабилитации пациентов со спастичностью после инсульта. // Неврология и психиатрия. 2008. – №8. – С. 18-23.



ГЕДЕОН РИХТЕР



Март 2017 – Том 87 – С. 1–758

ISSN 0753-3322

Репринт

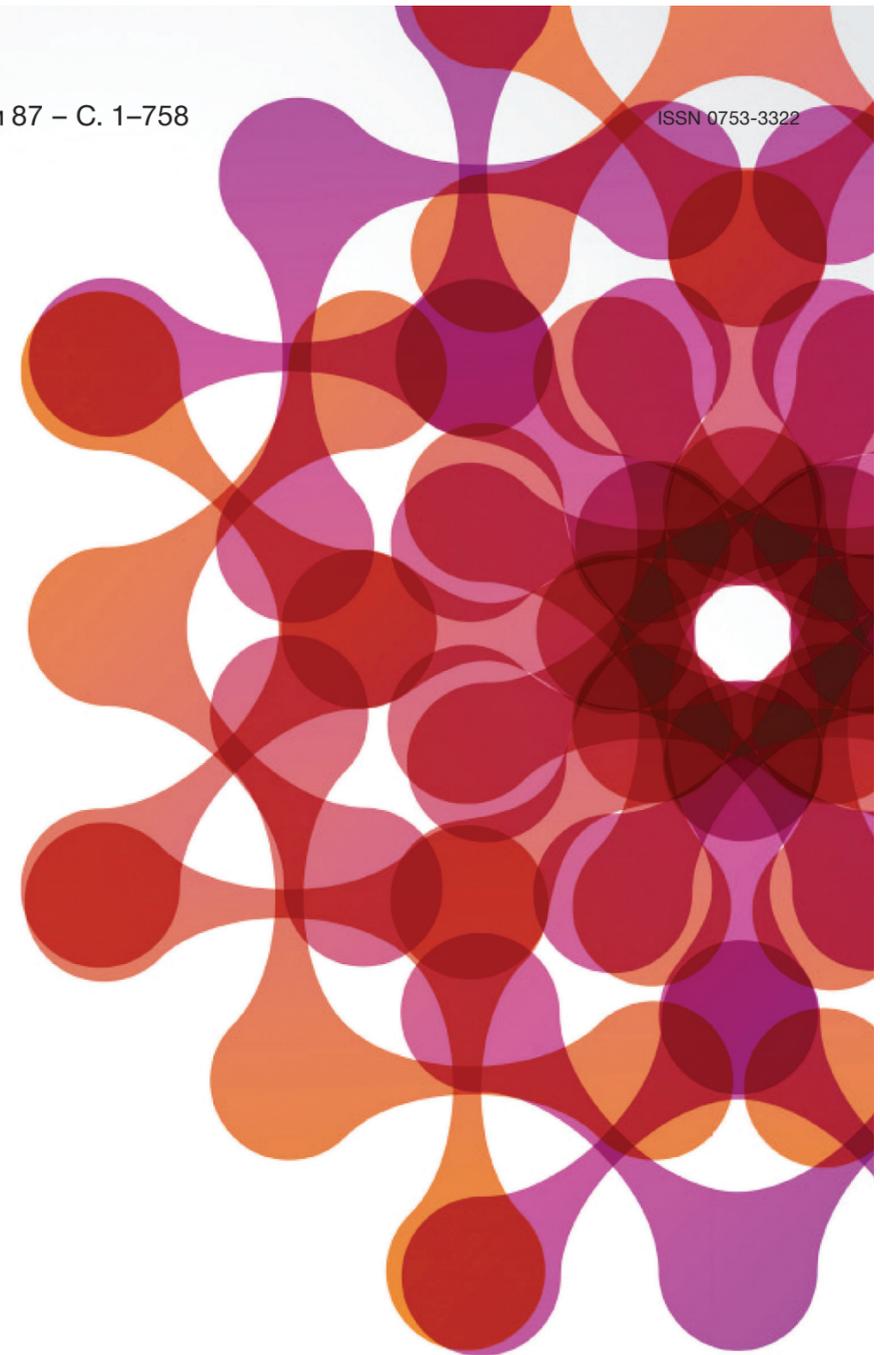
Сравнительное исследование
эффективности баклофена
и толперизона при терапии
спастичности

Comparative study of therapeutic
response to baclofen vs tolperisone
in spasticity

Saurabh Agarwal, Tejas Patel,
Nehal Shah, Bhoomika M. Patel

Editor-in-chief: Danyelle Townsend

biomedicine AND PHARMACOTHERAPY





ELSEVIER

Elsevier Sp. z o.o.
ul. Migdalowa 4/59
02-796 Warszawa
phone: +48 22 546 38 20
fax: +48 22 546 38 21

Тираж: 1000 экз.

Бесплатное распространение репринта статьи на территории Российской Федерации
осуществлено при поддержке компании ООО «Фирма Фармарихтер».

Издательство Elsevier не несет какой-либо ответственности за перевод и ущерб и/или вред, нанесённый лицу или имуществу и обусловленный качеством продукта или неосмотрительностью в использовании, а также возникший по любой иной причине, вследствие применения методов, продуктов, рекомендаций или идей, содержащихся в данном материале. В связи с быстрым развитием медицинской науки необходимо, в частности, проводить независимую верификацию диагноза и прописанных дозировок лекарственных средств.

Данный репринт статьи переведен и напечатан ООО «ГЛОБАЛ РЕПРИНТ СЕРВИС» с разрешения и под контролем Elsevier Sp. z o. o.

Несмотря на то что содержание данного репринта было тщательно проверено, ООО «ГЛОБАЛ РЕПРИНТ СЕРВИС» не несет какой-либо ответственности или обязательств за актуальность предоставленной информации, за любые ошибки, пропуски или опечатки в оригинальном тексте или переводе, как и за любые вызванные этим последствия. Перед тем как прописывать препарат, следует ознакомиться с действующими инструкциями по применению.



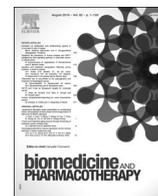
Отпечатано на бумаге, сертифицированной EU Ecolabel. EU Ecolabel FR/011/003

Этот репринт, включая обложку, на 100% состоит из бумаги, произведенной по бездревесной технологии из материалов вторичной переработки.



Available online at
Science Direct
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM | consulte
 www.em-consulte.com/en



Сравнительное исследование эффективности баклофена и толперизона при терапии спастичности



Saurabh Agarwal^a, Tejas Patel^b, Nehal Shah^c, Bhoomika M. Patel^{a,*}

^aInstitute of Pharmacy, Nirma University, S.G. Highway, Ахмадабад, 382481, Индия

^bSparsh Paediatric Rehabilitation Clinic, Navrangpura, Ахмадабад, 380009, Индия

^cDivya Physiotherapy clinic, Naroda, Ахмадабад, 382345, Индия

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

История публикации:

Получена 13 октября 2016 г.

Получена после внесения исправлений
 15 декабря 2016 г.

Принята к публикации 17 января 2017 г.

Ключевые слова:

церебральный паралич,
 инсульт,
 повреждение спинного мозга,
 спастичность,
 баклофен,
 толперизон

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Спастичность как клиническое проявление синдрома верхнего двигательного нейрона (мотонейрона) возникает в результате различных заболеваний, затрагивающих кору головного мозга или спинной мозг. Наиболее распространенными причинами спастичности являются повреждение спинного мозга, церебральный паралич, постинсультный синдром. В представленном исследовании проведено сравнение эффективности и безопасности применения баклофена и толперизона для лечения спастичности. В исследование включены пациенты ($n = 150$) со спастичностью, обусловленной церебральным параличом, повреждением спинного мозга или постинсультным состоянием. В группу I были включены 75 пациентов, получавших баклофен, в группу II – 75 пациентов, получавших толперизон. Для оценки эффективности использовали 1) показатель мышечного тонуса по Модифицированной шкале Эшворта (Modified Ashworth Scale, MAS); 2) показатели Шкалы количественной оценки мышечной силы Совета по медицинским исследованиям (Medical Research Council Weakness Scale, MRC); 3) индекс Бартела для оценки функциональных результатов; 4) коэффициент эффективности (КЭ). В ходе оценки эффективности через 6 недель в обеих группах выявлены значительные улучшения мышечного тонуса, мышечной силы и функциональных результатов (группа I – $1,055 \pm 0,053$; $2,79 \pm 0,032$; $59,31 \pm 1,32$; группа II – $1,57 \pm 0,053$; $3,04 \pm 0,032$; $73 \pm 1,32$ соответственно). При сравнении групп через 6 недель достоверных различий в улучшении мышечного тонуса не выявлено (группа I – $1,055 \pm 0,053$ vs группы II – $1,57 \pm 0,053$; $p > 0,05$). В группе II отмечено незначительное, но более выраженное увеличение мышечной силы (неделя 6: группа I – $2,79 \pm 0,032$ vs группы II – $3,04 \pm 0,032$; $p > 0,07$). Более выраженное улучшение функциональных результатов отмечено в группе II по сравнению с группой I (группа I – $59,31 \pm 1,32$ vs группы II – $73 \pm 1,32$; $p < 0,05$). Суммарный КЭ был выше в группе II (3,6) по сравнению с группой I (2,3). Применение баклофена вызвало больше побочных явлений по сравнению с толперизоном. Самым частым из них была астения. При лечении толперизоном установлено более выраженное улучшение ежедневной активности по сравнению с баклофеном. Также отмечена лучшая переносимость толперизона по сравнению с баклофеном.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Все права защищены.

1. Введение

Спастичность является клиническим признаком поражения центрального двигательного нейрона. Она возникает в результате нарушений в нисходящем тормозящем спинальном двигательном пути [1]. Спастичность проявляется вследствие повышенной возбудимости рефлексов растяжения, включая чрезмерное увеличение сухожильных

рефлексов и тональных рефлексов растяжения в зависимости от скорости (мышечный тонус) [1]. От спастичности в мире страдают >12 миллионов человек. Чаще всего спастичность вызывают такие неврологические заболевания, как церебральный паралич и инсульт [1]. Симптомы спастичности в течение первых нескольких дней или недель проявляются приблизительно у 30 % лиц, перенесших инсульт [2]. Клинические признаки спастичности имеются приблизительно у 90 % детей с церебральным параличом [3].

Описано несколько механизмов возникновения спастичности. Среди них – повреждение нисходящих тормозящих путей и образование новых синапсов двигательными нейронами, потерявшими супраспинальную иннервацию [4]. В зависимости от проявлений синдрома центрального двигательного нейрона спастичность бывает положительная и отрицательная. Положительная спастичность

* Авторы, ответственные за корреспонденцию

Адреса электронной почты: srbh.agarwal1@gmail.com (S. Agarwal), tejpshio@yahoo.com (T. Patel), nehnimi@gmail.com (N. Shah), drbhoomikampatel@gmail.com (B.M. Patel).

включает повышенные рефлексы, мышечные сокращения, судороги и нарушения осанки. Потеря ловкости движений, упадок сил, усталость и боль являются признаками отрицательной спастичности. При лечении спастичности обычно фокусируются на положительных феноменах синдрома центрального двигательного нейрона [5].

Целью лечения спастичности является облегчение реабилитации, восстановление ежедневной активности, предотвращение контрактур, снятие болевых ощущений. Результаты лечения иногда оказываются чрезмерными, в этом случае поражение мышц усугубляется слишком жестким контролем спастичности. По-видимому, некоторым пациентам для поддержания нормального положения тела может быть полезно сохранение определенного уровня спастичности. В последние десятилетия стали доступны новые методы лечения, разработаны также некоторые новые терапевтические подходы. Опубликованы различные мета-анализы, посвященные оценке эффективности лечения спастичности [6]. В обзорах клинических исследований отмечен ограниченный объем данных по оценке эффективности ряда препаратов, используемых для облегчения спастичности. Помимо методологических затруднений это может быть объяснено тем, что обычно используемые системы оценки в данном случае плохо применимы и недостаточно надежны. Кроме того, клинические проявления спастичности и сопутствующих инвалидизирующих нарушений могут меняться день ото дня. В связи с этим требуются дальнейшие исследования, а также разработка рекомендаций для проведения подобных исследований [7].

Баклофен в форме для перорального приема – один из самых распространенных препаратов для длительного лечения спастичности [8]. Баклофен является агонистом рецептора типа В гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-В). В спинном мозге имеется большое количество ГАМК-В-рецепторов [9]. Однако баклофен преимущественно связывается с пресинаптическими рецепторами, концентрация которых ниже по сравнению с постсинаптическими рецепторами и вызывает уменьшение высвобождения нейротрансмиттеров [10]. Постсинаптически баклофен действует путем увеличения общего постоянного входящего тока в двигательных нейронах, поскольку при воздействии баклофена увеличивается в основном ток натрия, при этом кальциевый ток уменьшается [11]. Показано, что баклофен снижает гиперрефлексию, мышечный тонус и сокращения парализованных мышц [12,13]. В результате уменьшения спастичности пациентам легче дается повседневная активность, в итоге уменьшается зависимость от помощи других людей. Баклофен снижает мышечную активность и таким образом индуцирует длительное бездействие мышц. Показано, что пациенты с поражением спинного мозга или с рассеянным склерозом спустя несколько недель начинают жаловаться на мышечную слабость и снижение произвольных функций [14]. У пациентов с рассеянным склерозом всего через 1 неделю лечения баклофеном отмечается положительное воздействие на силу произвольной мускулатуры [15]. Исследования по применению баклофена немногочисленны, поэтому отсутствует не только четкая картина, но и предсказуемость результатов как непродолжительного, так и длительного лечения спастичности этим препаратом.

За последние несколько лет толперизон зарекомендовал себя как очень эффективный и безопасный миорелаксант при всех видах спастичности. Он стабилизирует мембраны нервных клеток и ингибирует патологическую моно- и полисинаптическую рефлекторную активность в ретикулярной формации и в спинном мозге [16,17]. Фармакологические особенности толперизона, а именно – отсутствие седативных свойств или эффекта отмены, отличают его от других препаратов, снимающих мышечный тонус [16–19]. Кроме того, в отличие от других миорелаксантов скелетной мускулатуры центрального действия толперизон не имеет стойкого действия с холинергическими, серотонинергическими, допаминергическими или адренергическими рецепторами в центральной нервной сис-

теме. С другой стороны, существующие данные свидетельствуют о недостаточной эффективности толперизона при лечении спастичности, вызванной неврологическими заболеваниями. Важно отметить, что эти данные в основном базируются на результатах исследований группы Stamenova, в которую были включены только пациенты с постинсультной спастичностью [20,21]. Для остальных показаний (реабилитация после ортопедических операций и оперативное лечение травм, терапия облитерирующих заболеваний сосудов, а также синдромов, вызванных нарушением иннервации сосудов, болезни Литтла и других энцефалопатий, сопровождающихся дистонией) имеются крайне ограниченные данные по эффективности применения, полученные в исследованиях с неадекватным дизайном и гетерогенной популяцией [22–24]. Эффективность и безопасность толперизона подтверждена результатами лишь нескольких исследований. При проведении большинства аналогичных исследований в области лечения опорно-двигательных нарушений эффективность препарата не доказана [24]. Кроме того, доступно всего несколько исследований показателей безопасности и эффективности толперизона при лечении спастичности после инсульта, работ по лечению спастичности при повреждениях спинного мозга и при церебральном параличе не обнаружено [20,21]. Несмотря на достаточно обширный перечень препаратов для нормализации мышечного тонуса у пациентов в постинсультном периоде, единое мнение о том, какой из этих препаратов обладает наибольшей эффективностью, у исследователей и клиницистов отсутствует. В мировой практике существует всего одно сравнительное исследование баклофена и толперизона, в индийской практике таких работ нет. Задачей данного исследования стала сравнительная оценка эффективности и безопасности применения баклофена и толперизона у пациентов с церебральным параличом, инсультом и повреждением спинного мозга.

2. Материалы и методы

2.1. Пациенты, участвовавшие в исследовании

С июня 2011-го по декабрь 2015 года в открытое параллельное рандомизированное исследование включены пациенты ($n = 150$) со спастичностью, возникшей вследствие инсульта и церебрально-паралича. Для обеспечения равновесия между двумя группами мы применили дизайн с простой параллельной блочной рандомизацией. Исследование проводилось в трех центрах: в Центре реабилитации Sparsh и Центре физиотерапии и реабилитации Divya, Ахмадабад, и в Центре реабилитации парализованных пациентов при Институте боли, Джайпур. Протокол исследования одобрен Вedomственным этическим комитетом Университета Nirma, Ахмадабад (Гуджарат, Индия) согласно требованиям надлежащей клинической практики, руководства Индийского совета по медицинским исследованиям (ICMR) и последней редакции Хельсинкской декларации. Для проведения исследования у родителей или законных представителей обследуемых детей получали информированное согласие. Участники исследования рандомизировали в две группы: для приема баклофена (I) и толперизона (II). Основными признаками, по совокупности которых устанавливался диагноз спастичность, являлись задержка двигательного развития, отклонения, обнаруженные в ходе неврологических исследований, и позотонические реакции.

2.2. Критерии включения

Критерии включения пациентов с церебральным параличом и инсультом в исследование: а) наличие родителей и законных представителей, готовых дать согласие на исследование; б) установленные диагнозы церебрального паралича и диплегии со спастичностью

мышц нижних конечностей (средние мышцы задней поверхности бедра и приводящие мышцы бедра); в) тяжелая хроническая спастическая гипертония нижних конечностей (возможно, с вовлечением верхних конечностей) длительностью не менее 6 месяцев; г) спастичность \geq III уровня согласно Модифицированной шкале Эшворта (Modified Ashworth Scale, MAS) в наиболее пострадавших мышцах сгибателях и разгибателях; д) мышечная сила по Шкале количественной оценки мышечной силы Совета по медицинским исследованиям (Medical Research Council Weakness Scale, MRC) \leq 2; е) индекс Бартела (ИБ) для функциональных результатов \leq 50.

2.3. Критерии исключения

Критерии исключения из исследования: а) церебральный паралич у детей, рожденных до 37-й недели гестации; б) любые судорожные припадки в анамнезе у детей с церебральным параличом; в) тяжелые когнитивные расстройства и нарушения речи, неспособность следовать инструкциям; г) сопутствующие неврологические, ортопедические или любые другие заболевания, оказывающие влияние на мышечный тонус, затрудняющие двигательную активность или влияющие тем или иным образом на результат лечения; д) повышенная чувствительность к толперизону или баклофену; е) репродуктивный возраст у женщин, не использующих безопасные методы контрацепции, беременность или период лактации; ж) известная или предполагаемая алкогольная или наркотическая зависимость; з) лечение любыми экспериментальными препаратами в течение 3 последних месяцев; и) недееспособность и/или другие обстоятельства, обуславливающие неспособность пациента понимать природу, задачи и возможные последствия исследования или контактировать с людьми, негативное отношение к такому контакту.

2.4. Процедура исследования

Степень спастичности в области сочленений с наиболее тяжелыми нарушениями (суставы-мишени) определяли при первом визите и оценивали при всех последующих визитах. Стартовая доза баклофена в группе I составляла 5–10 мг 2 или 3 раза в день, за неделю доза могла быть увеличена на 5–10 мг. Безопасной и эффективной считалась дозировка до 80 мг. Пациентам группы II назначали толперизон в дозе 150–450 мг в день, максимальная доза 600 мг. Данные для обеих групп собирали в разные временные точки (начало исследования, через 2, 4 и 6 недель соответственно). При первом визите каждого пациента в его индивидуальную регистрационную карту заносили демографические данные, тяжесть симптомов и имеющиеся жалобы, используемый препарат и дозировку. Эффективность и безопасность терапии оценивали по показателям мышечного

тонуса, мышечной силы, функциональных результатов по шкалам Эшворта, MRC, индексу Бартела, также отмечали побочные явления. Специалисты собирали данные после оценки всех параметров. После первого визита данные собирали через 2, 4 и 6 недель. Перед сбором исходных данных пациенты или сопровождающие их лица заполняли форму информированного согласия.

2.5. Оценка исходов

2.5.1. Мышечный тонус

Мышечный тонус спастичных мышц оценивали по Модифицированной шкале Эшворта [25]: 0 – мышечный тонус не повышен, 1 – небольшое увеличение мышечного тонуса, проявляющееся как захват и освобождение или как минимальное сопротивление в конце амплитуды движения при сгибании или разгибании/отведении или приведении и т.д.; 1+ – небольшое увеличение мышечного тонуса, проявляющееся в захвате, за которым следует минимальное сопротивление мышцы в оставшемся интервале движения (менее половины); 2 – более значительное увеличение мышечного тонуса на большей части амплитуды движения, однако пострадавшая часть конечности легко двигается; 3 – значительное увеличение мышечного тонуса, пассивные движения затруднены; 4 – пораженный сегмент конечности зафиксирован в согнутом или разогнутом (отведенном или приведенном и т.д.) положении.

2.5.2. Мышечная сила

Силу спастичной мышцы измеряли по шкале MRC [26]. Эта шкала содержит пять уровней, характеризующих увеличение силы мышцы: 0 – нет сокращения; 1 – дрожание или следовые сокращения; 2 – активные движения при исключении силы тяжести; 3 – активные движения при действии силы тяжести; 4 – активные движения при действии силы тяжести и сопротивления; 5 – нормальная сила.

2.5.3. Функциональные исходы

Ежедневные функциональные исходы (повседневная активность) оценивали с помощью индекса Бартела (ИБ) [27]. Этот параметр использовали для определения качества жизни (quality of life, QOL) для спастичных пациентов по шкале от 0 до 100. Результаты суммировали для получения итоговой оценки. Максимальной зависимости соответствует 0 баллов, максимальной самостоятельности – 100 баллов. Клинически значимым считалось изменение на 20 пунктов согласно наиболее строгим рекомендациям группы Collin.

2.5.4. Коэффициент эффективности

Суммарная оценка эффективности каждого препарата была выполнена путем расчета суммарного коэффициента эффективности (КЭ), предложенного Koval'chuk et al. [28].

$$КЭ1 = \frac{\% \text{ пациентов с оценками 0 и 1 по шкале Эшворта}}{\% \text{ пациентов с оценками 3 и 4 по шкале Эшворта}}$$

$$КЭ2 = \left\{ \frac{\% \text{ пациентов с оценкой 0–2 по шкале MRC без приема препарата}}{\% \text{ пациентов с оценками 0–2 по шкале MRC с П}} + \frac{\% \text{ пациентов с оценкой 4–5 по шкале MRC на фоне приема препарата}}{\% \text{ пациентов с оценками 4–5 по шкале MRC без приема препарата}} \right\}$$

$$КЭ3 = \left\{ \frac{\% \text{ пациентов с ИБ } \leq 50 \text{ без приема препарата}}{\% \text{ пациентов с ИБ } \leq 50 \text{ на фоне приема препарата}} + \frac{\% \text{ пациентов с ИБ } \geq 75 \text{ на фоне приема препарата}}{\% \text{ пациентов с ИБ } \geq 75 \text{ без приема препарата}} \right\}$$

Таблица 1.

Демографические данные и исходные показатели всех пациентов, участвовавших в исследовании

| Показатель | Группа I (n = 75) | Группа II (n = 75) | p |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|-------|
| Пол (м/ж) | 20/55 | 27/48 | – |
| Средний возраст ±SEM, годы | 36,6±1,7 | 32,5±1,2 | 0,102 |
| Средняя масса тела ±SEM, кг | 47,76±5,63 | 51,23±4,98 | 0,173 |
| Средняя доза ±SEM, мг/день | 24,33±12,2 | 378,2±102,1 Ед. | – |

Значения представлены в виде среднего ± стандартная ошибка среднего (SEM); группа I – пациенты, получавшие баклофен, группа II – получавшие толперизон.

Суммарный КЭ = КЭ1+КЭ2+КЭ3/3

КЭ1 = КЭ воздействия на мышечный тонус

КЭ2 = КЭ воздействия на мышечную силу

КЭ3 = КЭ воздействия на повседневную активность

КЭ, рассчитанный с помощью приведенных формул, условно позволяет разделить все препараты на три группы согласно их влиянию на результаты восстановительного лечения: высокоэффективные (КЭ ≥3 и выше), достаточно эффективные (КЭ – 2–2,99) и возможно эффективные (КЭ <2).

2.6. Безопасность применения

Оценку безопасности проводили физиотерапевты путем ежедневного контроля. Сопровождающие лица отмечали в дневнике пациента характер и дату возникновения нежелательных явлений (НЯ).

Таблица 2.

Влияние баклофена на мышечную силу, мышечный тонус и функциональные результаты

| Параметр | Период | Группа I | p* |
|-----------------------------|----------|----------------|-------|
| Оценка MAS (мышечный тонус) | Исходно | 3,34±0,051 | |
| | Неделя 2 | 1,77±0,054* | 0,001 |
| | Неделя 4 | 1,590±0,076* | 0,045 |
| | Неделя 6 | 1,55±0,053* | 0,049 |
| MRC (мышечная сила) | Исходно | 1,310±0,051 | |
| | Неделя 2 | 2,900±0,091* | 0,001 |
| | Неделя 4 | 3,110±0,027** | 0,043 |
| | Неделя 6 | 2,790±0,032*** | 0,033 |
| Функциональные результаты | Исходно | 36,05±1,41 | |
| | Неделя 2 | 42,05±2,34* | 0,045 |
| | Неделя 4 | 52,32±2,5** | 0,039 |
| | Неделя 6 | 59,31±1,32*** | 0,041 |

Значения выражены в виде среднего ± стандартная ошибка среднего (SEM).

Группа I – пациенты, получавшие баклофен; MAS (Modified Ashworth Scale) – Модифицированная шкала Эшворта; MRC (Medical Research Council) – Совет по медицинским исследованиям; ИБ – индекс Бартела.

* Достоверное отличие от исходного уровня (p <0,05).

** Достоверное отличие от 2-й недели (p <0,05).

*** Достоверное отличие от 4-й недели (p <0,05).

2.7. Статистический анализ

Для анализа результатов использовали пакет программ SPSS, версия 19.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Различия внутри групп оценивали с помощью парного *t*-критерия Стьюдента. Различия между группами в исходный момент и изменений оценок через 2, 4 и 6 недель по сравнению с исходным уровнем оценивали с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). Данные по 2, 4 и 6-й неделям сравнивали с исходными показателями по отдельности, чтобы уменьшить влияние отсутствующих данных. Принятый уровень значимости *p* <0,05.

3. Результаты

3.1. Исходные показатели

В таблице 1 представлены исходные показатели всех пациентов. В группу I вошли 75 пациентов (20 женского, 55 мужского пола; средний возраст 36,6±1,7 года – от 5 до 80 лет). В группу II включены 75 пациентов (27 женского, 48 мужского пола; средний возраст 32,5±1,2 года – от 5 до 80 лет). Средняя масса тела в группах составила 47,76±5,63 и 51,23±4,98 кг соответственно. Различия между возрастом и массой тела пациентов между группами были незначительны (возраст – *p* = 0,102; масса тела – *p* = 0,173). В группе I средняя доза баклофена составила 24,33±12,20 мг/сут, в группе II – 378,2±102,1 (таблица 1).

3.2. Мышечный тонус

При повторных измерениях ANOVA с поправкой Гринхаус–Гейсера выявлены статистически достоверные различия среднего балла по MAS в разные моменты времени (*F* = 253; *p* <0,0005). У 81,3% пациентов группы I отмечено улучшение мышечного тонуса (показатель MAS – 2 балла) по сравнению с 88,3% пациентов группы II. За 6-недельный период оценка MAS достоверно снизилась: в группе I – с 3,340±0,051 до 1,550±0,053 (*p* <0,05; таблица 2), в группе II –

Таблица 3.

Влияние толперизона на мышечную силу, мышечный тонус и функциональные результаты

| Параметр | Период | Группа II | p* |
|-----------------------------|----------|----------------|-------|
| Оценка MAS (мышечный тонус) | Исходно | 3,33±0,029 | |
| | Неделя 2 | 2,39±0,032* | 0,012 |
| | Неделя 4 | 2,21±0,076* | 0,034 |
| | Неделя 6 | 1,57 ±0,053*** | 0,002 |
| MRC (мышечная сила) | Исходно | 1,413±0,056 | |
| | Неделя 2 | 1,707±0,091* | 0,023 |
| | Неделя 4 | 2,460±0,027** | 0,04 |
| | Неделя 6 | 3,040±0,032*** | 0,014 |
| Функциональные результаты | Исходно | 38,53±1,41 | |
| | Неделя 2 | 51,53±2,34* | 0,001 |
| | Неделя 4 | 63,8±2,5** | 0,021 |
| | Неделя 6 | 73,00±1,32*** | 0,034 |

Значения выражены в виде среднего ± стандартная ошибка среднего (SEM).

Группа II – пациенты, получавшие толперизон; MAS (Modified Ashworth Scale) – Модифицированная шкала Эшворта; MRC (Medical Research Council) – Совет по медицинским исследованиям; ИБ – индекс Бартела.

* Достоверное отличие от исходного уровня (p <0,05).

** Достоверное отличие от 2-й недели (p <0,05).

*** Достоверное отличие от 4-й недели (p <0,05).

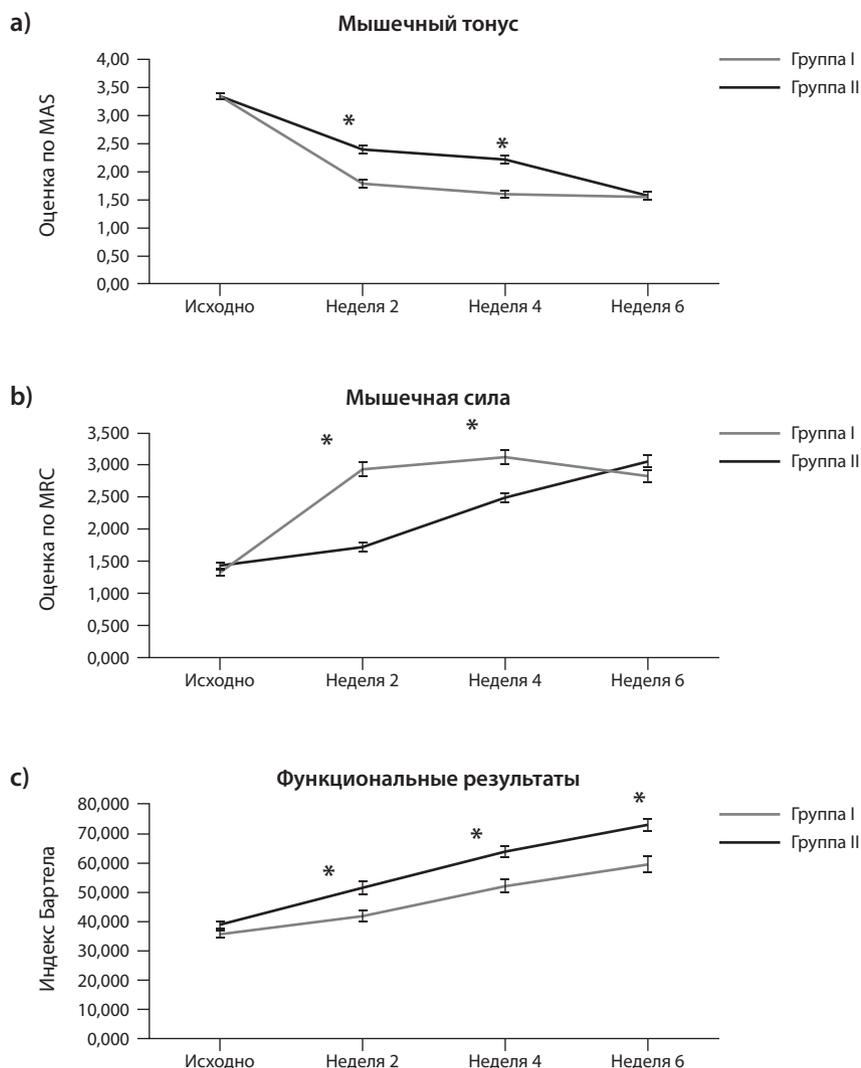


Рисунок 1. Различия между группами: а) изменения оценки по MAS; б) изменения оценки по шкале MRC; в) изменения индекса Бартела. Значения выражены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего (SEM).

* Достоверное отличие от исходного уровня ($p < 0,05$).

MAS (Modified Ashworth Scale) – Модифицированная шкала Эшворта; MRC (Medical Research Council) – Совет по медицинским исследованиям. Группа I – пациенты, получавшие баклофен; группа II – пациенты, получавшие толперизон.

с $3,330 \pm 0,041$ до $1,570 \pm 0,028$ ($p < 0,05$; таблица 3). В группе I отмечено достоверно большее снижение показателя MAS по сравнению с группой II через 2 недели ($1,770 \pm 0,091$ vs $2,390 \pm 0,023$; $p = 0,003$; рисунок 1а) и через 4 недели ($1,590 \pm 0,075$ vs $2,21 \pm 0,06$; $p = 0,02$; см. рисунок 1а). Однако к концу 6-й недели различия показателя MAS между группами были недостоверны ($1,550 \pm 0,067$ vs $1,570 \pm 0,078$; $p = 0,25$; см. рисунок 1а).

3.3. Мышечная сила

При повторных измерениях ANOVA с поправкой Гринхаус–Гейсера выявлены статистически достоверные различия среднего показателя по шкале MRC в разные моменты ($F = 326$; $p < 0,0005$). У 60 % пациентов группы I отмечено восстановление мышечной силы (3 балла по MRC) в сравнении с 81,33 % пациентов в группе II. Наблюдается достоверное ($p < 0,05$) повышение показателя MRC через 6 недель по сравнению с исходными показателями в обеих группах: с $1,310 \pm 0,051$ до $2,79 \pm 0,32$ в группе I (см. таблицу 2) и с $1,410 \pm 0,051$ до $3,04 \pm 0,032$ в группе II (см. таблицу 3). В первые недели у группы I

отмечалось более выраженное улучшение показателей по MRC по сравнению с группой II (неделя 2: $2,900 \pm 0,091$ vs $1,86 \pm 0,09$; $p = 0,021$; $3,110 \pm 0,075$ vs $2,600 \pm 0,063$; $p = 0,025$; рисунок 1б). Спустя 6 недель достоверные различия отсутствовали ($2,790 \pm 0,078$ vs $3,267 \pm 0,078$; $p = 0,07$; см. рисунок 1б) и в группе I отмечено снижение оценки MRC.

3.4. Функциональные результаты

При повторных измерениях ANOVA с поправкой Гринхаус–Гейсера выявлены статистические различия значений ИБ в разные моменты ($F = 304$; $p < 0,0005$). Функциональные результаты в группе I (ИБ > 50) улучшились у 58,67 % пациентов по сравнению с 94,6 % – в группе II. В обеих группах отмечено достоверное увеличение ИБ через 6 недель по сравнению с исходными значениями: в группе I – с $36,05 \pm 1,41$ до $59,31 \pm 1,32$ (таблица 2), в группе II – с $38,533 \pm 1,410$ до $73,00 \pm 1,32$ (таблица 3). В группе II показатели ИБ возросли сильнее, чем в группе I через 2 недели ($42,05 \pm 2,75$ vs $51,53 \pm 1,63$; $p = 0,035$, рисунок 1с), 4 недели ($52,32 \pm 2,75$ vs $63,80 \pm 1,63$; $p = 0,022$; см. рисунок 1с) и 6 недель ($59,31 \pm 1,43$ vs $73,00 \pm 1,24$; $p = 0,037$; см. рисунок 1с).

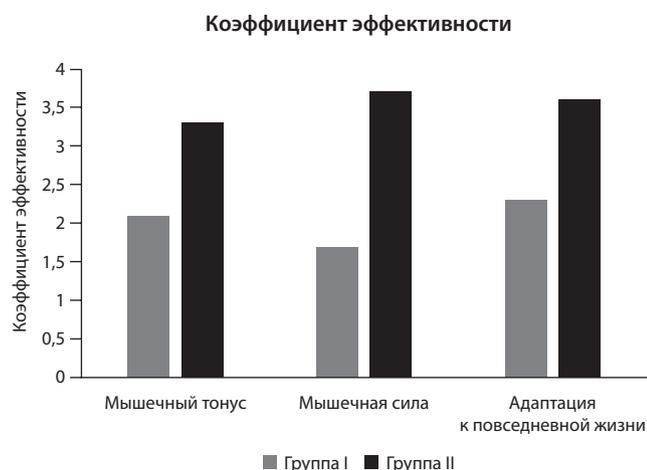


Рисунок 2. Коэффициент эффективности воздействия препаратов на мышечный тонус, мышечную силу и выполнение домашних обязанностей.

$KЭ = KЭ1 + KЭ2 + KЭ3/3$

$KЭ1$ = КЭ воздействия на мышечный тонус

$KЭ2$ = КЭ воздействия на мышечную силу

$KЭ3$ = КЭ воздействия на выполнение домашних обязанностей

Группа I – пациенты, получавшие баклофен; группа II – пациенты, получавшие толперизон.

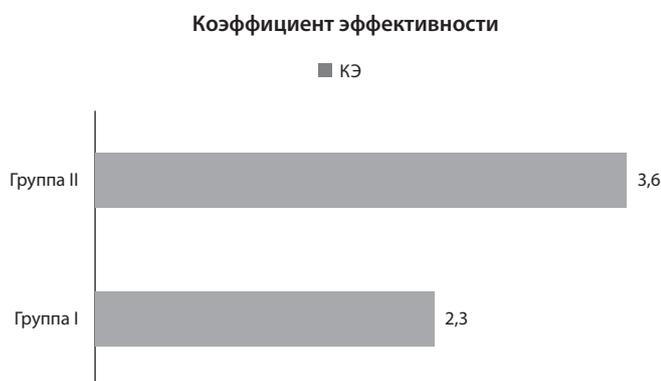


Рисунок 3. Суммарный КЭ для миорелаксантов.

$KЭ = KЭ1 + KЭ2 + KЭ3/3$

$KЭ1$ = КЭ воздействия на мышечный тонус

$KЭ2$ = КЭ воздействия на мышечную силу

$KЭ3$ = КЭ воздействия на выполнение домашних обязанностей

Группа I – пациенты, получавшие баклофен; группа II – пациенты, получавшие толперизон.

3.5. Коэффициент эффективности

При анализе КЭ1 (мышечный тонус) показано, что баклофен (3) и толперизон (3,9) входят в группу высокоэффективных препаратов (рисунок 2).

Толперизон (3,3) оказался высокоэффективным миорелаксантом с точки зрения восстановления мышечной силы (КЭ2) по сравнению с баклофеном (2,1), который оказался достаточно эффективным (см. рисунок 2).

При оценке КЭ3 воздействия мышечных релаксантов на уровень повседневной активности препараты распределились следующим образом: высокоэффективный препарат толперизон (3,7) и возможный эффективный препарат – баклофен (1,7) (см. рисунок 2).

Таблица 4.

Нежелательные явления, отмеченные в ходе исследования; n (%)

| Побочные явления | Группа I (n = 75) | Группа II (n = 75) |
|-------------------------------|-------------------|--------------------|
| Аменорея | 1 (1,3) | 0 |
| Анорексия | 1 (1,3) | 0 |
| Слабость | 20 (26,7) | 3 (4,0) |
| Судороги | 0 | 1 (1,3) |
| Нарушение пищеварения | 0 | 1 (1,3) |
| Экзема | 0 | 1 (1,3) |
| Боли в эпигастрии | 0 | 2 (2,7) |
| Головная боль | 0 | 1 (1,3) |
| Жар в нижних конечностях | 0 | 0 |
| Гипертония | 0 | 0 |
| Боль в подреберье | 1 (1,3) | 0 |
| Слабость в нижних конечностях | 4 (5,3) | 0 |
| Гипотония | 0 | 1 (1,3) |
| Бессонница | 0 | 1 (1,3) |
| Зуд | 0 | 1 (1,3) |
| Тошнота | 0 | 0 |
| Парестезия | 1 (1,3) | 0 |
| Ишиас | 1 (1,3) | 0 |
| Тремор | 0 | 0 |
| Сонливость | 5 (6,7) | 1 (1,3) |
| Потливость | 1 (1,3) | 0 |
| Головокружение | 1 (1,3) | 1 (1,3) |
| Всего | 36 (48,0) | 14 (18,7) |

Группа I – пациенты, получавшие баклофен, группа II – пациенты, получавшие толперизон.

Анализ суммарного КЭ показал, что при лечении спастичности толперизон был высокоэффективен (3,6), а баклофен (2,3) – достаточно эффективен (рисунок 3).

3.6. Оценка безопасности

Нежелательные явления были отмечены у 14 пациентов, получавших толперизон, и у 32, получавших баклофен. Частота различных НЯ представлена в таблице 4. Наиболее часто встречалась слабость (26,7% – в группе I и 4% – в группе II), сонливость (6,7% – в группе I и 1,3% – в группе II). В большинстве случаев НЯ были выражены слабо. В целом различий лабораторных показателей, а также основных показателей жизнедеятельности в связи с терапией толперизоном или баклофеном не отмечено.

4. Обсуждение

Спастичность, или патологически повышенный тонус скелетной мускулатуры, определяется как увеличение мышечного тонуса вследствие повышенной возбудимости рефлексов растяжения, которое характеризуется увеличением тонических рефлексов растяжения в зависимости от скорости движения. Основным механизмом, вызывающий спастичность, охватывает саму дугу рефлекса растяжения и также более высокие центры центральной нервной системы с повреждением нисходящих путей в спинном мозге из-за гипервозбудимости α -мотонейронов [1].

MAS позволяет оценивать мышечный тонус по 5-балльной системе. В большинстве статей, посвященных спастичности, для анализа первичных или вторичных исходов использовали шкалу Эшворта или MAS. Шкала Эшворта является общепринятой системой оценки мышечного тонуса [25]. Отрицательные симптомы спастичности напрямую связаны с мышечной слабостью, потерей двигательных возможностей и утомлением. Каждый миорелаксант должен

эффективно увеличивать мышечную силу. Для измерения мышечной силы и ее изменений можно использовать шкалу MRC [26]. Тестирование мускулатуры вручную позволяет получать градации мышечной силы при условии сохранения контроля движений. Шкала MRC содержит 6 уровней оценки [26]. Спастичность оказывает серьезное влияние на качество жизни и функциональный статус. Таким образом при выборе системы для оценки спастичности необходимо учитывать степень ухудшения или функциональных ограничений и преимущества/ограничения каждого метода. Для оценки исхода лечения и обеспечения качественной помощи пациентам крайне важным является тщательный анализ активности [26]. С учетом этих факторов удобным для использования представляется индекс Бартела, а надежность и обоснованность его применения подтверждены во многих исследованиях [27].

В представленной работе в обеих группах показано достоверное снижение показателя MAS и положительное влияние препаратов на мышечный тонус. В конце 6-й недели терапии оба лекарственных средства одинаково влияли на мышечный тонус ($p > 0,05$). Однако в группе I результаты были кратковременны, а различия между 2-й и 4-й неделями и 4-й и 6-й неделями – недостоверны. Наши данные согласуются с результатами Bresolin *et al.* [29], которые продемонстрировали 50 %-ное снижение показателя MAS через 2 недели приема баклофена. Однако разница показателей MAS между 2-й и 6-й неделями составила $-0,17$ пункта, что не является достоверным.

Причины такого действия баклофена изучались Thomas *et al.* Было выявлено, что при длительном воздействии баклофена увеличивается слабость двигательной единицы, в результате чего вся мышца становится слабее и быстрее утомляется. Проведено сравнение парализованных моторных единиц, подвергшихся длительному воздействию баклофена, с неповрежденными моторными единицами здоровых людей. Авторы показали значительное снижение максимальных титанических усилий [медиана (диапазон) 35 mN (9–135 mN)] в парализованной моторной единице. При длительном приеме баклофена ухудшаются нервно-мышечные свойства, мышечная активность снижается до уровня парализованной мышцы. Слабость моторной единицы в результате паралича и действия баклофена является следствием уменьшения числа сильных сокращений. Для сохранения мышечной силы требуется снижение порога возбуждения [30].

В данном исследовании при лечении толперизоном зарегистрировано улучшение показателя MAS, подтвержденное в двух клинических исследованиях. Stamenova *et al.* показано среднее улучшение оценки по шкале Эшворта на 32 % в популяции всех пациентов, включенных в исследование, и на 42 % – в подгруппе получавших толперизон в дозе 300–450 мг/сут [20]. Показатель по шкале Эшворта был снижен в среднем на $1,03 \pm 0,71$ при приеме толперизона по сравнению со средним снижением $0,47 \pm 0,54$ ($p < 0,0001$) при приеме плацебо. Доля пациентов, которые отметили уменьшение болевых ощущений минимум на 1 пункт по шкале Эшворта ($p < 0,0001$), составила 78,03 и 45 % для групп толперизона и плацебо соответственно [20]. По результатам исследования Van Denburg *et al.* [31] показано, что снижение по шкале Эшворта на 33 % коррелирует с изменением на 1 пункт по шкале Общей врачебной оценки у пациентов с постинсультной спастичностью, что свидетельствует о клинически значимых результатах. Улучшение по шкале Эшворта сопровождалось статистически достоверной разницей общей оценки эффективности, выполненной исследователями, свидетельствующей в пользу толперизона [33].

Эффективность баклофена и толперизона сравнивали только в исследовании, выполненном Kovalčuk *et al.* [28]. Авторы показали, что толперизон является более эффективным миорелаксантом. У пациентов после инсульта при применении толперизона достоверно улучшается мышечный тонус. В группе толперизона у 59,7 % пациентов спастичность отсутствовала или была минимальной

(0 и 1 пункт по шкале Эшворта). Баклофен не оказывал достоверного положительного влияния на мышечный тонус у пациентов со спастичностью ($p < 0,09$) [28].

В настоящей работе показано, что через 6 недель лечения в обеих группах показатели мышечной силы значительно улучшились. Однако эффект оказался кратковременным и через 6 недель лечения в группе I отмечено снижение показателей по шкале MRC по сравнению с результатами на 4-й неделе. При сравнительном анализе результатов, полученных в обеих группах, через 6 недель лечения выявлено улучшение в группе II по сравнению с группой I.

Thomas *et al.* [30] описано отрицательное влияние баклофена на мышечную силу. Сократительную способность малых единиц мышц тенара (большой палец) сравнивали и оценивали в трех группах:

1-я – пациенты ($n = 5$) с хроническим повреждением шейного отдела спинного мозга, принимавшие баклофен в среднем 7 лет (23 единицы);

2-я – пациенты ($n = 7$) с хроническим повреждением шейного отдела спинного мозга, не принимавшие баклофен в среднем 10 лет (25 единиц);

3-я – здоровые люди ($n = 12$) без травм спинного мозга, контрольная группа (48 единиц).

В группе лиц с повреждением спинного мозга (прием баклофена) наблюдалось значительное ослабление и замедление мышечных сокращений и замедление в нервах, иннервирующих мышечные фибриллы, по сравнению с контрольной группой. Таким образом, терапию баклофеном необходимо проводить с осторожностью, особенно если в результате происходит нарушение функций. Длительное применение баклофена может приводить к ослаблению мышечной силы [30].

В предыдущих исследованиях положительный эффект толперизона на мышечную силу изучен недостаточно. Struck *et al.* показали достоверное улучшение силы сжатия при болезненных мышечных спазмах. По результатам ретроспективного анализа данных подгруппы пациентов с выраженным/тяжелым заболеванием показано превосходство толперизона над плацебо.

В представленном исследовании мы выявили значительные изменения функциональных результатов (индекс Бартела) в обеих группах через 2, 4 и 6 недель по сравнению с исходным уровнем. В случае толперизона функциональные исходы через 6 недель терапии были значительно лучше по сравнению с баклофеном. Имеется два исследования, в которых сравнивали улучшение функциональных исходов при терапии толперизоном и баклофеном. Первое рандомизированное клиническое исследование выполнено Feher *et al.* [32]. Из 48 пациентов со спастическим гемипарезом и обширной спастичностью, вызванной повреждением мозга, 24 получали 150 мг толперизона 3 раза в день перорально; 20 больных включены в анализ эффективности. Еще 24 пациента получали 25 мг баклофена 3 раза в день перорально, 18 из них включены в анализ эффективности. В качестве конечной точки эффективности приняты изменения по шкале оценки подвижности Ривермид для анализа общего функционирования и подвижности, а также изменения индекса Бартела – для определения ежедневной активности. Улучшения, наблюдаемые по шкале Ривермид и индексу Бартела, были выше в группе толперизона (150 мг 3 раза в день) по сравнению с группой баклофена (25 мг 3 раза в день). Различия по шкале Ривермид оказались статистически достоверными [32].

В исследовании Kovalčuk *et al.* [28] показано, что терапия толперизоном эффективно влияла на способность выполнять ежедневные домашние обязанности и действительно усиливала бытовую адаптацию пациентов после инсульта.

По мнению авторов, толперизон отличается от других препаратов со сходным механизмом действия, поскольку он воздействует непосредственно на спинной, а не на головной мозг [33]. Толперизон не имеет побочных эффектов в виде седативных проявлений и сонливости, что достаточно важно для функциональных исходов и в итоге оказывает влияние на качество жизни пациентов со спастичностью [33]. Согласно нескольким исследованиям, баклофен вызывает такие НЯ, как седативный эффект, сонливость, мышечная слабость, депрессия и когнитивные нарушения, что ведет к ухудшению качества жизни и трудностям в ежедневной жизни [30]. Отмечено, что баклофен, в отличие от толперизона, не обладает селективностью, более того, он имитирует эффект некоторых нейротрансмиттеров. Возможно, этим объясняется улучшение качества жизни при терапии толперизоном [33].

В настоящем исследовании мы определяли суммарный КЭ. В результате исследования толперизон охарактеризован как высокоэффективный препарат, тогда как баклофен был отнесен к категории достаточно эффективных. Наши результаты подтверждены исследованием Koval'chuk *et al.* [28], в котором для оценки общей эффективности также применялся КЭ. Эти авторы показали, что толперизон является высокоэффективным препаратом (5,1), тогда как баклофен – условно эффективным (1,4). Более высокие результаты по оценке эффективности, полученные при терапии толперизоном, могут быть связаны с его положительным действием на функциональные исходы. К ограничению использования КЭ можно отнести его применение только в исследовании Koval'chuk *et al.* [28].

Недостатком представленного исследования является маленький объем выборки. В будущем с целью подтверждения полученных нами результатов возможно проведение исследования с большим объемом выборки.

5. Заключение

Показано, что баклофен уступает толперизону по эффективности и безопасности применения. При продолжительном лечении баклофен оказывает негативное воздействие на мышечный тонус и мышечную силу. Толперизон оказался высокоэффективным препаратом, улучшающим ежедневную бытовую адаптацию и качество жизни. Общая эффективность толперизона при лечении спастичности, вызванной церебральным параличом, инсультом и повреждением спинного мозга, была выше, чем у баклофена. С учетом побочных эффектов применения баклофена к использованию этого препарата для лечения спастичности надо подходить взвешенно, с учетом соотношения «риск–польза». При лечении толперизоном по сравнению с баклофеном наблюдается меньше побочных явлений.

Список литературы

- [1] J.W. Lance, Symposium synopsis, in: R.G. Feldman, R.R. Young, W.P. Koella (Eds.), *Spasticity: Disordered Motor Control*, Year Book Medical Publishers, Chicago (IL), 1980, pp. 485–494.
- [2] A. Pandyan, M. Gregoric, M. Barnes, Spasticity clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement, *Disab. Rehab.* 27 (2005) 2–6.
- [3] E. Beckung, G. Carlsson, S. Carlsdotter, et al., The natural history of gross motor development in children with cerebral palsy aged 1 to 15 years, *Dev. Med. Child. Neurol.* 49 (2007) 751–756.
- [4] R.R. Young, Spasticity: a review, *Neurology* 44 (1994) 12–S20.
- [5] V. Dietz, T. Sinkjaer, Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics, *Lancet. Neurol.* 6 (2007) 725–733.
- [6] M. Taricco, R. Adone, C. Pagliacci, et al., Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2 (2000) CD001131.
- [7] D.T. Shakespeare, M. Boggild, C. Young, Antispasticity agents for multiple sclerosis, *Cochrane Database Syst. Rev.* (2003) CD001332.
- [8] A. Dario, G. Tomei, A benefit-risk assessment of baclofen in severe spinal spasticity, *Drug Saf.* 27 (2004) 799–818.
- [9] K. Yang, D. Wang, Y.Q. Li, Distribution and depression of the GABA(B) receptor in the spinal dorsal horn of adult rat, *Brain. Res. Bull.* 55 (2001) 479–485.
- [10] G.W. Price, G.P. Wilkin, M.J. Turnbull, et al., Are baclofen-sensitive GABA B receptors present on primary afferent terminals of the spinal cord? *Nature* 307 (1984) 71–74.
- [11] D.J. Bennett, Effects of baclofen on spinal reflexes and persistent inward currents in motoneurons of chronic spinal rats with spasticity, *J. Neurophysiol.* 92 (2004) 2694–2703.
- [12] Y. Li, X. Li, P.J. Harvey, et al., Spasticity after spinal cord injury, *Spinal Cord* 43 (2005) 577–586.
- [13] M. Taricco, M.C. Pagliacci, E. Telaro, et al., Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury: results of a Cochrane systematic review, *Medicophysica* 42 (2010) 5–15.
- [14] E. Pedersen, P. Arlien-Soborg, V. Grynderup, et al., Gaba derivative in spasticity. (Beta-(4-chlorophenyl)-gamma-aminobutyric acid, ciba 34.647-Ba), *Acta. Neurol. Scand.* 46 (1970) 257–266.
- [15] J.F. Nielsen, T. Sinkjaer, Peripheral and central effect of baclofen on ankle joint stiffness in multiple sclerosis, *Muscle Nerve* 23 (2000) 98–105.
- [16] J. Dulin, L. Kovács, S. Ramm, et al., Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride, *Pharmacopsychia* 31 (1998) 137–142.
- [17] H.G. Pratzel, R.G. Alken, S. Ramm, 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.
- [18] S. Quasthoff, C. Möckel, W. Zieglgänsberger, et al., Tolperisone: a typical representative of a class of centrally acting muscle relaxants with less sedative side effects, *CNS Neurosci. Ther.* 14 (2008) 107–119.
- [19] P. Bajaj, L. Arendt-Nielsen, P. Madeleine, et al., Prophylactic tolperisone for post-exercise muscle soreness causes reduced isometric force: a double-blind randomized crossover control study, *Eur. J. Pain* 7 (2003) 407–418.
- [20] P. Stamenova, R. Koytchev, K. Kuhn, et al., A randomized, double blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke, *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova* 106 (2006) 34–42.
- [21] P. Stamenova, R. Koytchev, K. Kuhn, et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke, *Eur. J. Neurol.* 12 (2005) 453–461.
- [22] I. Zakharov, R.V. Kutarev, S.N. Shelkov, et al., Use of local injections of tolperisone (midocalm) in combination with tractional therapy in the treatment of vertebral static syndrome, *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova* 107 (2007) 30–34.
- [23] A.D. Solov'eva, E.S. Akarachkova, S.A. Gordeev, A study of mydocalm efficiency in the treatment of chronic headache of tension, *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova* 105 (2005) 13–17.
- [24] A. Melka, R. Tekle-Haimanot, F. Lambien, Symptomatic treatment of neurolathyrism with tolperisone HCL (Mydocalm): a randomized double blind and placebo controlled drug trial, *Ethiop. Med. J.* 35 (1997) 77–91.
- [25] R.W. Bohannon, M.B. Smith, Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity, *Phys. Ther.* 67 (1987) 206–207.
- [26] T. Paternostro-Sluga, M. Grim-Stieger, M. Posch, et al., Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy, *J. Rehabil. Med.* 40 (2008) 665–671.
- [27] C. Collin, D.T. Wade, S. Davies, et al., The barthel ADL index: a reliability study, *Int. Disab. Stud.* 10 (1988) 61–63.
- [28] V.V. Koval'chuk, A.A. Skoromets, I.V. Vasileva, Comparative efficacy of different muscle relaxants in the rehabilitation of post-stroke patients with spasticity, *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova* 108 (2008) 14–19.
- [29] N. Bresolin, C. Zucca, A. Pecori, Efficacy and tolerability of eperisone and baclofen in spastic palsy: a double-blind randomized trial, *Adv. Ther.* 26 (2009) 563–573.
- [30] C.K. Thomas, C.K. Häger-Ross, C.S. Klein, Effects of baclofen on motor units paralysed by chronic cervical spinal cord injury, *Brain* 133 (2010) 117–125.
- [31] V.D. Amanda, V. Manasee, S. Shah, et al., Clinically meaningful differences of the ashworth scale in post-stroke upper limb spasticity, *Neurotherapeutics* 5 (2008) 490.
- [32] M. Fehér, P. Juvancz, M. Szontágh, Effect of Mydocalm in the rehabilitation of hemiparesis, *Balneol. Rehabilit. Gyógyfürdőgyógy* 6 (1985) 201–205.
- [33] P. Emre, New development in the medical treatment of the spasticity, in: A.F. Thilmann, D.J. Burke, W.Z. Rymer (Eds.), *Spasticity: Mechanism and Management*, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1993, pp. 372–384.