

Т.В. Мироненко, д.м.н., профессор, М.О. Мироненко, Б.О. Федорковская, И.А. Семенов, Н.Л. Пицун, В.Н. Бондаренко, Луганский государственный медицинский университет

Опыт применения тизанидина в комплексном лечении постинсультных двигательных расстройств

Сосудистые заболевания головного мозга – актуальная медицинская и социальная проблема. На сегодняшний день в мире около 9 млн человек страдают цереброваскулярной патологией. Основное место среди них занимают инсульты, ежегодно поражающие 5,6-6,6 млн жителей планеты и уносящие 4,6 млн жизней. Уровень смертности от осложнений цереброваскулярных заболеваний уступает лишь летальности от заболеваний сердца и опухолей всех локализаций и в экономически развитых странах достигает 11-12% (R. Vonita et al., 1994). Миллионы людей, перенесших мозговые инсульты, становятся инвалидами.

Цереброваскулярные заболевания несут огромный ущерб экономике, включая расходы на лечение, медицинскую реабилитацию, потери в производстве. Так, в США потери от инсультов составляют от 7,5 до 11,2 млрд долларов в год, в Украине же эта сумма колеблется от 16,5 до 22 млрд долларов. Примерно каждые 1,5 минуты у кого-то из украинцев впервые развивается инсульт, а каждые 5 минут констатируется смерть от данного заболевания. В большинстве развитых стран мозговой инсульт занимает первое место среди причин стойкой утраты трудоспособности [1-4]. В основе инвалидизации, столь характерной для инсульта, чаще всего лежат двигательные и когнитивные нарушения. Важнейшее значение для сохранения способности к самообслуживанию имеет возможность самостоятельного передвижения больного.

К двигательным нарушениям, которые наиболее дезадаптируют больного, перенесшего мозговой инсульт, относят нарушения ходьбы и равновесия. Неустойчивость вертикального положения тела может спровоцировать падение пациента, а в дальнейшем привести к появлению необоснованного страха перед самостоятельной ходьбой. При этом у больных, перенесших инсульт, очень высок риск возникновения переломов при падении.

Наиболее частым симптомом полусарного инсульта является гемипарез, выявляемый в 80-90% случаев острых нарушений мозгового кровообращения [1, 7, 8]. Исследования больных со спастическим постинсультным гемипарезом показали, насколько степень спастичности по-разному влияет на способность к передвижению. Легкая степень спастичности ухудшает ходьбу, увеличиваясь по мере передвижения больного и ограничивая расстояние, которое может пройти пациент без остановки. Умеренная степень спастичности в некоторых случаях может быть даже полезна для больного с гемипарезом, поскольку позволяет использовать пораженную ногу как опору при ходьбе. Выраженная спастичность значительно ухудшает ходьбу и способствует развитию контрактур и болевых синдромов [4, 8, 9].

Спастичность при поражении головного мозга (церебральная спастичность) связана с ослаблением тормозного влияния на α -мотонейроны в большей степени в антигравитационных мышцах, что приводит к появлению постуральных антигравитационных феноменов: приведение плеча, сгибание в локтевом и лучезапястном суставе, приведение бедра, разгибание колена и подошвенное сгибание в голеностопном суставе. Предполагается, что гемиплегическая поза возникает вследствие повышения активности α -мотонейронов в антигравитационных мышцах [5]. При спастичности в мышцах, сухожилиях и суставах с развитием асептического воспалительного процесса происходят вторичные изменения, которые усиливают двигательные расстройства. Поэтому сопротивление, возникающее в мышце при ее растяжении, зависит не только от рефлекторного тонического

напряжения мышцы, но и от вторичных изменений мышц (фиброз, атрофия, контрактура) и других тканей.

Стремительный научный прогресс предоставляет врачу широкие возможности в диагностике и лечении двигательных расстройств, но вместе с тем создает определенные трудности в подборе адекватной, патогенетически обоснованной терапии.

Для лечения постинсультной спастичности в клинической практике применяют миорелаксанты. Одним из наиболее проверенных и хорошо зарекомендовавших себя антиспастических средств является тизанидин.

Тизанидин относится к группе миорелаксантов центрального действия. Механизм его действия основан на стимуляции пресинаптических α_2 -рецепторов, что приводит к подавлению высвобождения возбуждающих аминокислот, стимулирующих рецепторы N-метил-D-аспартата. Вследствие этого на уровне промежуточных нейронов спинного мозга происходит подавление полисинаптической передачи возбуждения. Препарат также оказывает умеренный центральный анальгезирующий эффект, обусловленный угнетением функции вставочных нейронов задних рогов спинного мозга. Снижает сопротивление пассивным движениям, уменьшает спазмы и клонические судороги, повышает силу произвольных сокращений. Тизанидин не оказывает влияния на нервно-мышечную передачу, его миорелаксирующий эффект не сопровождается снижением мышечной силы. К немаловажным достоинствам препарата следует отнести его гастропротективные свойства, обусловленные воздействием на α_2 -рецепторы ЦНС и желудка [2, 6].

Вышеизложенные свойства тизанидина дают возможность в одной лекарственной форме получить мощное средство воздействия на патогенетические звенья мышечного спазма любого генеза.

Многочисленные исследования показали высокий профиль эффективности и безопасности тизанидина в комплексной терапии многих неврологических заболеваний, сопровождающихся болезненным мышечным спазмом – вертеброгенные поражения нервной системы, рассеянный склероз, травмы нервной системы, головная боль и др. Данное исследование посвящено опыту применения препарата Тизалуд (тизанидин) производства Киевского витаминного завода в комплексном лечении постинсультной спастичности мышц. Цель исследования – изучение профиля эффективности и безопасности Тизалуда в различных дозировках и разной длительности применения в комплексной терапии постинсультных двигательных расстройств.

Объект и методы исследования

Проведено лечение 30 пациентов с постинсультной спастичностью мышц парализованных конечностей различной степени выраженности и давностью мозговой катастрофы не менее 6 месяцев. В соответствии с существующими протоколами оказания медицинской помощи

всем пациентам проводили общеклиническое и неврологическое обследование, компьютерную и магнитно-резонансную томографию, электромио- и электронейромиографию (ЭМГ, ЭНМГ) до лечения, на 5-й и 21-й день лечения, мануальную терапию (постизометрическая миорелаксация). С учетом суточного «мерцания» симптомов исследование проводили в одно и то же время суток. Для решения поставленных задач субъективное восприятие болевого синдрома пациентов оценивали с помощью опросника боли МакГилла (McGill Pain Questionnaire, 1987), позволяющего определить интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); тяжесть состояния больных – по J. Kurtzke (Functional Systems, FS), максимальное количество баллов – 6, норма – 0; степень инвалидизации – по шкале Expanded Disability Status Scale (EDSS), максимальное количество – 100 баллов. Клиническим критерием улучшения считали уменьшение неврологического дефицита по шкале EDSS на 1 балл и более, критерием ухудшения – увеличение показателя на ту же величину. Для оценки степени спастичности мышц использовали шкалу Эшворта (Ashworth, 1964) (табл. 1).

Полученные результаты обрабатывали статистически, применяя современные методы вычисления и сравнения средних чисел.

В исследование были включены 30 больных (16 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 42 до 78 лет (средний возраст составил $63 \pm 3,6$ года) с постинсультной спастичностью мышц парализованных конечностей. Все пациенты находились на стационарном лечении в неврологических отделениях областной больницы № 2 и городской больницы № 9 в течение 21-30 дней с дальнейшим амбулаторным наблюдением и получали стандартную комбинированную терапию с использованием гипотензивных препаратов, антиагрегантов, метаболических ноотропных средств, физиотерапевтических методов. В качестве миорелаксанта назначался Тизалуд (тизанидин) в дозе 2 и 4 мг по 1 таблетке 3 раза в сутки (соответственно 6 и 12 мг/сут) в течение 21 дня. Методом целевого отбора были сформированы две группы пациентов по 15 человек. Первую группу составили больные с умеренным повышением мышечного тонуса (2 балла по шкале спастичности Эшворта), вторую – с выраженным (3-4 балла). Пациенты первой группы получали препарат Тизалуд (тизанидин) в дозе 6 мг/сут, второй – 12 мг/сут. Эффективность терапии оценивали на 5-й и 21-й день от начала лечения.

Результаты и их обсуждение

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, перенесли инфаркт мозга и находились в резидуальном периоде, их демографические данные представлены в таблице 2.



Оценка пациентами результатов комплексного лечения с использованием опросника боли МакГилла показала позитивное влияние проведенной терапии на субъективное восприятие мышечной боли в парализованных конечностях у пациентов обеих групп.

Так, по шкале ВАШ исходная субъективная оценка боли у пациентов первой группы составила в среднем 6,4 балла, на 5-й день терапии – 5,1 балла, на 21-й – 2,1 балла. У пациентов второй группы исходное значение в среднем составило соответственно 8,9 балла, 4,9 балла, 2,8 балла.

У всех больных после приема препарата в течение 2-4 дней наблюдалось снижение мышечного тонуса, более выраженное у пациентов второй группы.

Из 30 больных 20 хорошо переносили препарат уже с первого приема. У пятирых наблюдалась сонливость, которая исчезла на 3-й день приема препарата; у 4 пациентов регистрировалось незначительное снижение артериального давления, не вызывавшее ухудшения общего состояния; сухость во рту отмечалась в 1 случае.

Динамика функционального статуса ЦНС при лечении Тизалудом представлена в таблице 3.

Исследование состояния функциональных систем (двигательной) выявило тенденцию к снижению среднего балла по шкалам EDSS и FS ($p > 0,05$). Эти сдвиги произошли в основном за счет

Таблица 1. Шкала Эшворта для оценки спастичности (модифицированная)

| Баллы | Характеристика |
|-------|---|
| 0 | Нет повышения мышечного тонуса |
| 1 | Легкое повышение мышечного тонуса, проявляющееся в начальном напряжении и быстром последующем облегчении |
| 1+ | Легкое повышение мышечного тонуса, проявляющееся напряжением мышцы менее чем в половине всего объема пассивных движений |
| 2 | Умеренное повышение мышечного тонуса в течение всего объема движений, однако при этом пассивные движения легко осуществляются |
| 3 | Значительное повышение мышечного тонуса, пассивные движения затруднительны |
| 4 | Паретичную часть конечности нельзя полностью согнуть или разогнуть (сгибательная или разгибательная контрактура) |

Таблица 2. Демографическая характеристика исследуемых больных

| Группа | I | II |
|----------------------------|----------------|----------------|
| Количество пациентов, абс. | 15 | 15 |
| Средний возраст, годы | 52 | 63 |
| Пол: | | |
| мужской | 8 | 5 |
| женский | 7 | 10 |
| Сторона инсульта: | | |
| левая | 8 | 6 |
| правая | 7 | 9 |
| Время после инсульта, мес | $21,3 \pm 4,6$ | $29,8 \pm 4,6$ |

Таблиця 3. Динамика основных показателей функционального статуса ЦНС (по оценочным шкалам в баллах) на фоне лечения Тизалудом

| Статус ЦНС | I группа, n=15 | | II группа, n=15 | |
|---|----------------|---------------|-----------------|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Состояние функциональных систем | 6,1±0,9 | 5,9±0,4 | 6,5±1,0 | 5,8±0,7 |
| Поражение пирамидной системы | 2,65±0,4 | 2,45±0,2 | 2,83±0,6 | 2,31±0,3 |
| Нарушение координации | 1,15±0,1 | 1,15±0,1 | 1,17±0,2 | 1,17±0,2 |
| Нарушение системы черепных нервов | 0,33±0,04 | 0,33±0,04 | 0,33±0,04 | 0,33±0,04 |
| Нарушение чувствительности | 0,14±0,01 | 0,12±0,01 | 0,17±0,01 | 0 |
| Нарушение тазовых функций | 1,66±0,1 | 1,66±0,1 | 1,66±0,1 | 1,66±0,1 |
| Изменение интеллекта | 0 | 0 | 1,33±0,3 | 1,33±0,3 |
| EDSS | 3,5±0,4 | 3,2±0,3 | 4,0±0,3 | 3,4±0,2 |
| SCRIPPS-оценка неврологического статуса | 76,1±3,5 | 79,3±3,9 | 70,1±0,2 | 79,9±3,0 |

Примечание: p<0,05.

Таблиця 4. Снижение спастичности мышц в разные сроки лечения Тизалудом

| Степень тяжести спастичности (балл по шкале Эшурта) | Группы больных | |
|---|----------------------------|--------------------|
| | II группа (абс., %) | I группа (абс., %) |
| | До лечения | |
| 3 | 15 (100,0) | 0 (0%) |
| 2 | 0 (0) | 14 (93,3) |
| 1 | 0 (0) | 1 (6,67%) |
| | 5-й день приема препарата | |
| 3 | 4 (2,67) | 0 (0) |
| 2 | 11 (97,33) | 12 (80,0) |
| 1 | 0 (0) | 3 (20,0) |
| | 21-й день приема препарата | |
| 3 | 0 (0) | 0 (0) |
| 2 | 1 (6,67) | 0 (0) |
| 1 | 12 (80,0) | 12 (80,0) |
| 0 | 2 (13,33) | 3 (20,0) |
| Всего | 15 (100,0) | 15 (100,0) |

уменьшения выраженности поражения пирамидных путей. Увеличение среднего балла по шкале SCRIPPS было достоверным. По сравнению с первой группой во второй положительная тенденция у обследуемых оказалась более выраженной.

Та же динамика отмечалась и в оценке степени спастичности мышц по шкале Эшурта. Причем более выраженные изменения наблюдались во второй группе больных и регистрировались уже на 5-й день лечения Тизалудом.

Как видно из таблицы 4, уже на 5-й день приема Тизалуда у больных второй группы в 97,3% случаев наблюдалось снижение спастичности мышц в парализованных конечностях на 1 балл по шкале Эшурта, а к концу лечения положительная тенденция отмечалась у пациентов обеих групп. Эти данные подтверждают более выраженный и ранний

миорелаксирующий эффект Тизалуда в терапевтической дозе 12 мг/сут.

Улучшение неврологического статуса сопровождалось положительной динамикой показателей ЭМГ и ЭНМГ, что, несомненно, подтверждает факт уменьшения спастичности мышц, а следовательно, и повышения качества жизни пациентов, перенесших мозговую инсульт.

До начала лечения у больных обеих групп при проведении электромиографии кривая соответствовала тонической или фазической двигательной реакции. В зависимости от силы сокращения амплитуда осцилляций колебалась как в покое, так и при тонических реакциях и максимально произвольном сокращении (табл. 5). При этом на всех фоновых ЭМГ регистрировались с иглообразными осцилляциями кривые, отображающие повышенные супраспинальные влияния.

Судя по данным таблицы, на фоне применения Тизалуда происходило статистически значимое изменение показателей глобальной электромиографии, что проявлялось после курса лечения повышением амплитуды осцилляций при максимальном произвольном сокращении в m. gastrocnemius справа и слева, в m. tibialis anterior справа и слева. Это может быть связано с центральным миорелаксирующим действием Тизалуда на скелетную, поперечно-полосатую мускулатуру нижних конечностей, где клинически выявлялись выраженные двигательные расстройства спастического типа. Во второй группе обследуемых указанные изменения проявлялись уже на 5-й день приема Тизалуда.

У больных обеих групп в верхних и нижних конечностях определялось снижение скорости проведения импульса (СПИ) по исследуемым нервам при ЭНМГ, что соответствовало выраженной спастичности мышц в парализованных конечностях.

Таблиця 5. Динамика амплитуды глобальной ЭМГ (мкВ) на фоне лечения Тизалудом больных обеих групп

| Время исследования | Покой | | Тонические реакции | | Максимальное произвольное сокращение | |
|---------------------|----------------------|-----------|--------------------|-----------|--------------------------------------|---------|
| | I | II | I | II | I | II |
| Группа больных | | | | | | |
| | M. gastrocnemius | | | | | |
| До лечения | 13,7±3,3 | 12,6±2,0 | 17,1±2,7 | 22,3±2,6 | 418±41 | 542±33 |
| 5-й день | 13,2±3,1* | 11,8±2,9* | 21,4±2,0* | 17,3±2,1* | 513±48* | 546±49* |
| 21-й день | 16,2±2,8* | 18,3±0,9* | 28,0±3,0* | 31,3±7,8* | 610±27* | 699±34* |
| | M. tibialis anterior | | | | | |
| До лечения | 20,8±2,8 | 12,8±1,8 | 14,9±2,1 | 21,6±2,2 | 541±53 | 424±48 |
| 5-й день | 17,6±1,9* | 18,1±2,3* | 11,6±2,9* | 17,7±3,1* | 648±38* | 477±30* |
| После курса лечения | 15,6±2,0* | 14,3±2,0* | 18,1±2,2* | 27,1±1,5* | 798±24* | 685±34* |

* Достоверные различия с показателями до лечения (p<0,05).

Таблиця 6. Динамика электромиографических показателей на фоне лечения Тизалудом больных обеих групп

| Момент исследования | Латентный период М-ответа, мс | Длительность М-ответа, мс | Амплитуда М-ответа, мкВ | ПД нерва, мкВ | СПИэфф, м/с | СПИэфф, м/с |
|---------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------|-------------|-------------|
| | | | | | | |
| До лечения | 2,84±0,9 | 13,7±1,0 | 4900±340 | 64±4,2 | 65,3±3,7 | 59,1±2,2 |
| 5-й день | 2,83±0,5* | 13,4±2,1* | 5900±300* | 60±4,9* | 63,7±2,8* | 61,9±2,7* |
| После курса лечения | 2,14±0,4* | 13,8±0,6* | 8300±250* | 64±3,1* | 64,9±4,5* | 63,1±3,0* |
| | 2,97±0,7 | 13,3±1,2 | 6150±370 | 68±4,1 | 66,6±3,1 | 54,5±2,5 |
| | 2,86±1,0* | 13,1±0,9* | 8000±365* | 60±3,2* | 62,5±2,8* | 54,9±2,3* |
| | 2,70±0,9* | 10,6±0,4* | 9050±320* | 65±3,9* | 63,6±2,5* | 57,6±3,1* |
| | N. ulnaris | | | | | |
| До лечения | 2,65±0,1 | 15,40±1,1 | 5420±235 | 70±4,0 | 67,1±3,0 | 55,8±2,8 |
| 5-й день | 2,71±0,4* | 13,9±0,9* | 5900±310* | 68±3,9* | 64,7±2,8* | 59,8±2,7* |
| После курса лечения | 2,80±0,3* | 12,8±0,4* | 6440±298* | 64±3,4* | 65,3±2,1* | 60,6±2,4* |
| | 2,35±0,3 | 13,5±0,5 | 4910±221 | 69±3,7 | 66,6±3,1 | 60,3±3,6 |
| | 2,40±0,9* | 13,6±1,0* | 4500±340* | 65±4,1* | 65,8±2,7* | 59,8±2,7* |
| | 2,90±0,2* | 13,9±0,3* | 6500±235* | 63±3,9* | 64,5±2,1* | 61,6±2,2* |
| | N. peroneus | | | | | |
| До лечения | 3,31±0,3 | 8,1±0,8 | 2350±120 | - | - | 43,8±2,1 |
| 5-й день | 3,91±0,9* | 8,7±1,0* | 4300±225* | - | - | 45,7±3,1* |
| После курса лечения | 3,75±0,4* | 9,0±0,6* | 4850±96* | - | - | 43,5±2,1* |
| | 6,44±0,2 | 9,64±0,4 | 3150±110 | - | - | 41,9±3,1 |
| | 6,71±0,7* | 9,81±0,9* | 4100±240* | - | - | 46,1±3,2* |
| | 4,10±0,3* | 10,0±0,2* | 4510±125* | - | - | 43,5±3,0* |
| | N. tibialis | | | | | |
| До лечения | 7,00±0,3 | 11,8±0,5 | 2450±115 | - | - | 43,5±2,2 |
| 5-й день | 6,10±0,9 | 12,2±1,3 | 4700±235* | - | - | 44,9±3,1 |
| После курса лечения | 5,76±0,2* | 12,1±0,4* | 5000±139* | - | - | 43,0±2,1 |
| | 6,51±0,4 | 12,0±1,2 | 1850±110 | - | - | 41,3±1,3 |
| | 6,32±1,0 | 11,8±0,9* | 2050±195* | - | - | 43,9±1,8* |
| | 6,62±0,3* | 10,1±0,7* | 2150±95* | - | - | 44,9±1,6* |

* Достоверные различия с показателями до лечения (p<0,05).

Максимальная амплитуда вызванного М-ответа в мышцах кистей и стоп была снижена, в то время как амплитуда потенциала действия (ПД) срединного и большеберцового нервов превышала норму.

На фоне применения Тизалуда выявлено достоверное увеличение амплитуды М-ответа срединного нерва справа и слева (p<0,01) с тенденцией к увеличению СПИ по эфферентным волокнам (СПИэфф.) с обеих сторон. Аналогичной была динамика СПИэфф. и по локтевому нерву, где значительное увеличение амплитуды вызванного мышечного ответа сопровождалось увеличением СПИ по его двигательным волокнам (табл. 6).

Электромиографические характеристики в исследуемых нервах верхних и нижних конечностей также имели положительную динамику. Так, амплитуда вызванного М-ответа в мышцах кистей и стоп достоверно увеличилась уже на 5-й и 21-й день применения препарата и превысила 3000 мкВ. Выявлялось также увеличение СПИэфф., которое сопровождалось уменьшением латентных периодов вызванных мышечных ответов.

Выводы

1. Тизалуд оказывает положительное воздействие на показатели двигательной активности у больных, имеющих двигательные постинсультные расстройства, и их адаптации при оценке по стандартным международным шкалам FS, EDSS, SCRIPPS.

2. Тизалуд в терапевтической дозе 12 мг/сут клинически значимо снижает степень спастичности мышц в парализованных конечностях уже к 5-му дню регулярного приема препарата в дозе 4 мг 3 раза в сутки, что доказано динамикой показателя спастичности при оценке по шкале Эшурта.

3. На основании данных ЭМГ и ЭНМГ исследований установлена положительная динамика нейрофизиологических характеристик состояния нейромоторного аппарата на фоне применения препарата. Эти показатели могут служить критерием эффективности и адекватности проводимой комплексной терапии.

4. Тизалуд в дозе 12 мг/сут можно рекомендовать в комплексной терапии двигательных нарушений у больных, перенесших мозговую инсульт, с учетом соотношения спастичности и силы мышц, а также сопутствующей неврологической симптоматики.

5. Определена диссоциация между фоновыми значениями амплитуд миопотенциалов в мышцах верхних и нижних конечностей – угнетение амплитуды осцилляций в мышцах парализованных конечностей, а также асимметрия амплитуд миопотенциалов в одноименных мышцах справа и слева.

6. Проведенные нейрофизиологические исследования показали, что Тизалуд не вызывает мышечной слабости, это обуславливает его выбор среди других миорелаксантов, в связи с чем его можно рассматривать как препарат первой линии для лечения постинсультной спастичности мышц.

Литература

1. Дамулин И.В., Парфенов В.А., Скоромец А.А., Яхно Н.Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге. Болезни нервной системы. Руководство для врачей/ Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Медицина, 2005. – Т.1. – С. 232-303.
2. Компендиум 2006/07 – лекарственные препараты/ под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова// Морисон, Киев, 2006.
3. Мироненко Т.В., Сорокин Ю.Н., Бахтияров П.Д. Актуальные вопросы ангионеврологии. – Луганск. – 2008. – 286 с.
4. Ушкалова Е.А. Миорелаксант центрального действия тизанидин в клинической практике// Consilium-medicum. – 2005. – Т. 7. № 8. – С. 23-27.
5. Chou R., Peterson K., Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review// J. Pain Symptom Manage. – 2004. – Vol. 28. – P. 140-175.
6. Gallichio J.E. Pharmacologic management of spasticity following stroke// Phys. Ther. – 2004. – Vol. 84. – P. 973-981.
7. Gelber D.A., Good D.C., Dromerick A. et al. Open-Label Dose- Titration Safety and Efficacy Study of Tizanidine Hydrochloride in the Treatment of Spasticity Associated With Chronic Stroke// Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 1841-1846.
8. Francisco G.F., Boake C. Improvement in walking speed in poststroke spastic hemiplegia after intrathecal baclofen therapy: a preliminary study// Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2003. – Vol. 84. – P. 1194-1199.
9. Formisano R., Pantano P., Buzzi M.G. Late motor recovery is influenced by muscle tone changes after stroke// Arch Phys Med Rehabil. – 2005. – Vol. 86. – P. 308-311.
10. Fink M., Rollnik J.D., Bijak M. Needle acupuncture in chronic poststroke leg spasticity// Arch Phys Med Rehabil. – 2004. – Vol. 85. – P. 667-672.
11. Ward A.B. A summary of spasticity management – a treatment algorithm// Eur. J. Neurol. – 2002. – Vol. 9. – Suppl. – P. 48-52.