

Н. В. Домрес

ОЦІНКА ВПЛИВУ АНТИСПАСТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ КЛІНІКО-НЕЙРОФУНКЦІОНАЛЬНОГО, НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНОГО ТА НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНОГО ДОСЛІДЖЕНЬ

Н. В. Домрес

Оценка влияния антиспастической терапии у больных рассеянным склерозом по результатам
клинико-нейрофункционального, нейрофизиологического и нейропсихологического исследований

N. V. Domres

Evaluation of the effect of antispastic therapy in patients with multiple sclerosis
based on the results of clinical and neurofunctional, neurophysiological and neuropsychological studies

Мета роботи: провести комплексну клініко-інструментальну оцінку ефективності антиспастичної терапії у пацієнтів з розсіяним склерозом.

Проведено спостереження за 68 хворими на розсіяний склероз. Пацієнти приймали три антиспастичних препарати — баклофен, тіоколіхікозид (мускомед), толперизон (мідокалм). Було оцінено ступінь неврологічного дефіциту за шкалою EDSS, рівень спастичності за шкалою Ешворта, проведено електронейромиографічне обстеження за стимуляційною неінвазивною методикою. Пацієнтам проводили тест оцінки 25-футової ходи з засіканням часу (T25FW), тест з 9 отворами і стержнями (9-HPT). Пацієнти заповнювали анкети для оцінки якості життя (EuroQoL-5D), втоми (MFIS), болю (VAS). Оцінювання проводили до лікування, через 10 днів та через 2 місяці.

У групі пацієнтів, що приймали тіоколіхікозид, сумарний бал спастичності становив $12,87 \pm 3,35$, толперизон — $14,17 \pm 3,99$, баклофен — $17,03 \pm 3,74$. Через 10 днів після лікування в усіх групах пацієнтів зменшилися показники спастичності. У групі тіоколіхікозиду EDSS до лікування становив $5,15 \pm 0,88$, толперизону — $5,05 \pm 0,63$, баклофену — $5,68 \pm 0,82$. Показник розміру ефекту за показниками Коена і Гласса був сильним. Через 10 днів середній бал EDSS у групі пацієнтів, що приймали тіоколіхікозид, становили $5,06 \pm 0,85$, толперизон — $4,98 \pm 0,56$, баклофен — $5,55 \pm 0,79$ ($p < 0,05$). Показники ходи (*ambulation*) достовірно поліпшилися в трьох групах пацієнтів, що вплинуло на бал EDSS.

Досліджувані препарати достовірно знижують спастичність і підвищують якість життя пацієнтів, поліпшують показники ходи, знижують втому і відчуття болю, показники тестів T25-FW, 9-HPT; ефект від лікування сталий протягом 2 місяців. Показники розміру ефекту були сильними під час оцінювання сумарної спастичності. Під час застосування тіоколіхікозиду у пацієнтів достовірно підвищується показник М-амплітуди у ділянці зап'ястка, щиколотки, коліна.

Ключові слова: розсіяний склероз, спастичність, EDSS, М-амплітуда

Цель работы: провести комплексную клинико-инструментальную оценку эффективности антиспастической терапии у пациентов с рассеянным склерозом.

Проведено наблюдение за 68 больными рассеянным склерозом. Пациенты принимали три антиспастических препарата — баклофен, тиоколичикозид (мускомед), толперизон (мидокалм). Были оценены степень неврологического дефицита по шкале EDSS, уровень спастичности по шкале Эшворта, проведено электронейромиографическое исследование по стимуляционной неинвазивной методике. Пациентам проводили тест оценки 25-футовой ходьбы (T25FW), тест с 9 отверстиями и стержнями (9-HPT). Пациенты заполняли анкеты для оценки качества жизни (EuroQoL-5D), усталости (MFIS), боли (VAS). Оценка проводилась до лечения, через 10 дней и через 2 месяца.

В группе пациентов, которые принимали тиоколичикозид, суммарный бал спастичности составлял $12,87 \pm 3,35$, толперизон — $14,17 \pm 3,99$, баклофен — $17,03 \pm 3,74$. Через 10 дней после лечения во всех группах пациентов уменьшились показатели суммарного балла спастичности. В группе тиоколичикозид EDSS до лечения составлял $5,15 \pm 0,88$, толперизона — $5,05 \pm 0,63$, баклофена — $5,68 \pm 0,82$. Показатели размера эффекта по показателям Коэна и Гласса были сильными. Через 10 дней средний бал EDSS в группе пациентов, принимавших тиоколичикозид, составлял $5,06 \pm 0,85$, толперизон — $4,98 \pm 0,56$, баклофен — $5,55 \pm 0,79$ ($p < 0,05$). Показатели ходьбы (*ambulation*) достоверно улучшились в трех группах пациентов, что повлияло на бал EDSS.

Исследуемые препараты достоверно снижают спастичность и повышают качество жизни пациентов, улучшают показатели ходьбы, снижают усталость и ощущение боли, показатели тестов T25-FW, 9-HPT; эффект от лечения стабильный в течение 2 месяцев. Показатели размера эффекта были сильными при оценке суммарной спастичности. При применении тиоколичикозид у пациентов достоверно увеличивается показатель М-амплитуды в области запястья, лодыжки, колена.

Ключевые слова: рассеянный склероз, спастичность, EDSS, М-амплитуда

Objective: to conduct a comprehensive clinical and instrumental assessment of the effectiveness of antispastic therapy in multiple sclerosis patients.

The observation of 68 patients with multiple sclerosis. The patients took three antispastic drugs — baclofen, thiocolchicoside (muscomed), tolperisone (midocalm). The degree of neurological deficit was assessed on the EDSS scale, the level of spasticity on the Ashworth scale, an electroneuromyographic study was performed using a stimulation non-invasive technique. Patients underwent a Timed-25-Footwalk test and a 9-Hole Peg Test. Patients completed questionnaires to assess quality of life (EuroQoL-5D), fatigue (MFIS), pain (VAS). The assessment was carried out before treatment, after 10 days and after 2 months.

In the group of patients who took thiocolchicoside, the total spasticity score was 12.87 ± 3.35 , tolperisone — 14.17 ± 3.99 , baclofen — 17.03 ± 3.74 . 10 days after treatment, the total spasticity score decreased in all groups of patients. In the thiocolchicoside group the EDSS before treatment was 5.15 ± 0.88 , tolperisone — 5.05 ± 0.63 , baclofen — 5.68 ± 0.82 . The effect size was strong in Cohen and Glass. After 10 days, the average EDSS score in the group of patients taking thiocolchicoside was 5.06 ± 0.85 , tolperisone — 4.98 ± 0.56 , baclofen — 5.55 ± 0.79 ($p < 0.05$). Ambulation scores were significantly improved in three groups of patients, which influenced the EDSS score.

The studied drugs reliably reduce spasticity and improve the quality of life of patients, improve stroke rates, reduce fatigue and pain, test scores T25-FW, 9-HPT, the effect of treatment was stable during 2 months. Effect size measures were strong in total spasticity. When using thiocolchicoside, the M-amplitude indicator significantly increases in patients.

Key words: multiple sclerosis, spasticity, EDSS, M-amplitude

Розсіяний склероз (РС) — демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи, що уражає молодих людей працездатного віку та призводить до ранньої інвалідизації [1, 2]. Спастичність — це типовий симптом РС, який спостерігається у 85 % хворих на РС, за даними опитування Північно-Американського Дослідницького Консорціуму за реєстром РС (NARCOMS) [3, 4].

Індивідуальні особливості вираженості змін м'язового тону, різноманітність патофізіологічних механізмів, що призводять до розвитку спастичності, характер і тяжкість неврологічного дефіциту великою мірою визначають лікарську тактику. Метою лікування спастичності є зниження м'язового тону до рівня, коли функція м'яза поліпшується, не ставлячи під загрозу безпеку через тотальне зниження м'язового тону [5].

Починати лікування спастичності слід у разі істотного порушення рухових функцій у повсякденній активності, різке утруднення підтримання пози, виникнення пов'язаного зі спастичністю больового синдрому [6]. Треба вибрати найефективніший тип лікарського засобу і його дозу, тривалість лікування [7, 8].

Зі зниженням спастичності пацієнти отримують більше свободи рухів, тому може знижуватися відчуття втоми, адже знижується опір, який треба чинити для здійснення руху [9, 10]. Із зниженням спастичності може покращуватися координація рухів, адже м'язи працюють разом більш ефективно [9].

Schapiro та співавт. рекомендують починати лікування спастичності з лікувальної фізкультури, долучати ортези та інші пристрої, а далі вже додавати медикаментозне лікування [11].

Серед лікарських засобів, що найчастіше застосовують в рутинній практиці, є баклофен і толперизон (мідокалм).

Баклофен стимулює ГАМК-*b* рецептори, посилюючи гальмівну нейротрансмісію. Крім того, важливим є знеболювальний ефект при больових синдромах, зумовлених м'язовими спазмами [12—14]. Цей метод ефективний, коли для зменшення високого тону потрібні високі дози препарату, однак вони можуть спричинити серйозні побічні ефекти [14]. Іноді застосування баклофену доводиться припинити через те, що посилюються парези кінцівок і відчуття втоми у пацієнтів зі зниженням спастичності [9, 15].

На сьогодні доступні публікації 14 досліджень з оцінки ефективності баклофену: один Іа систематичний огляд [16], чотири Іb [5, 17—19], сім ІІb [20] і два ІV [21, 22]. Дослідження демонструють стійкий вплив баклофену на спастичність за шкалою Ешворта [15, 18, 22—24] та електрофізіологічні показники Н-рефлексу під час ходи [22]. Баклофен рекомендується як препарат для лікування спастичності (рівень доказовості А) [25].

Толперизон (Мідокалм) — антиспастичний препарат центральної дії, основним ефектом якого є блокада полісинаптичних спинномозкових рефлексів. Крім того, спричиняє центральну Н-холінолітичну дію, має спазмолітичний і помірний судинорозширювальний ефект. Перевагою толперизону перед іншими міорелаксантами є відсутність седативного ефекту і м'язової слабкості при прийманні [26, 27].

Перше рандомізоване клінічне випробування ефективності та безпечності (Mudocalm, 300 мг протягом 21 дня) під час лікування рефлекторного м'язового спазму в перспективному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було опубліковано Pratzel

та співавт. [28]. Зроблено висновок, що толперизону гідрохлорид є безпечним та ефективним препаратом без типових побічних ефектів центральних міорелаксантів.

У рандомізованому подвійному сліпому та плацебо-контрольованому дослідженні виявлено, що толперизон (у дозі 150 мг двічі на день протягом 12 тижнів) добре переноситься пацієнтами та є ефективним препаратом [6].

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому кросовер-дослідженні Ваја та співавт. встановлено, що профілактичне приймання толперизону гідрохлориду (150 мг тричі на день протягом 8 днів) не забезпечує полегшення болю в м'язах після тренування, але призводить до зменшення ізометричної сили [29].

Ефективність та безпеку толперизону (300—900 мг щодня протягом 12 тижнів) під час лікування спастичності, пов'язаної з інсультом, у рандомізованому, подвійному сліпому, багатоцентровому плацебо-контрольованому дослідженні досліджували Stamenova та співавт. [4]. Толперизон достовірно знизив середній показник Ешворта порівняно з групою плацебо.

Тіококолікозид (Мускомед) — напівсинтетичний міорелаксант, який одержують з натурального глікозиду коколікозиду. Виявляє селективну афінність до гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) та гліцинових рецепторів, що зумовлює дію препарату на різних рівнях нервової системи як місцевого характеру, так і центрального походження. Тіококолікозид не чинить курареподібної дії, не спричиняє паралічу та не впливає на серцево-судинну та дихальну системи. Тіококолікозид застосовують внутрішньом'язово по 2 мл (4 мг) 2 рази на добу. Рекомендований строк лікування ін'єкційною формою препарату становить 3—5 днів. Якщо буде потреба, слід і далі проводити лікування пероральними формами препарату протягом 5—7 днів у загальній добовій дозі 16 мг тіококолікозиду (по 8 мг 2 рази на добу). Побічна дія: рідко — шкірний висип, набряки, алергічні та псевдоалергічні реакції (алергічний васкуліт), біль у шлунку, діарея; дуже рідко — гіпотензія, дратівливість та дрімота. Препарат слід застосовувати з обережністю при порушенні функції нирок або печінки. З обережністю застосовувати препарат хворим з епілепсією або ризиком виникнення судом. Тіококолікозид є ефективним препаратом, який легко переноситься і застосовується при спастичності різного генезу [30—32].

Комплексного оцінювання ефективності впливу антиспастичного засобу Тіококолікозид на спастичність у хворих на РС із застосуванням методів клінічної та інструментальної оцінки не проводилось.

Індивідуальні особливості вираженості змін м'язового тону, різноманітність патофізіологічних механізмів, що призводять до розвитку спастичності, характер і тяжкість неврологічного дефіциту великою мірою визначають лікарську тактику. За даними Flachenecker та співавт., 36 % пацієнтів та 41 % лікарів були частково незадоволені ефективністю доступної пероральної фармакотерапії спастичності при РС [33]. Тому вивчення ефективності антиспастичної терапії з проведенням порівняльного аналізу декількох засобів лікування у хворих на РС є надзвичайно актуальним.

Метою роботи була комплексна клініко-інструментальна оцінка ефективності антиспастичної терапії у хворих на розсіяний склероз.

Проведено спостереження за 68 хворими на РС, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні

дем'єлінізуючих захворювань нервової системи Київського міського центру розсіяного склерозу КНП «Київська міська клінічна лікарня № 4». Було оцінено ступінь неврологічного дефіциту за розширеною шкалою інвалідації EDSS (Expanded Disability Status Scale, J. Kurtzke, 1983), рівень спастичності за шкалою Ешворта (середній та сумарний бал спастичності). Хворим проведено електронейроміографічне обстеження за стимуляційною неінвазивною методикою на апараті Nihon Kohden — оцінка М-відповіді на рухових волокнах *n.medianus* та *n.tibialis*. Пацієнтам проводили тест оцінки 25-футової ходи з засіканням часу (Timed-25-Footwalk test — T25FW), тест з 9 отворами і стержнями (9-Hole Peg Test — 9-HPT). Пацієнти заповнювали анкети для оцінки якості життя (шкала EuroQol-5D), втоми (шкала Modified Fatigue Impact Scale — MFIS), болю (шкала Visual Analogue Scale — VAS).

Для статистичної обробки використовували методи стандартної статистики (оцінка середнього значення, середньоквадратичного відхилення), оцінку достовірності проводили за критерієм Манна — Уїтні для трьох груп пацієнтів, розмір ефекту було оцінено за показниками Коена і Гласса.

Пацієнти були поділені на три групи.

Пацієнти першої групи (27 осіб) приймали тіоколіхкозид (мускомед) внутрішньом'язово у дозі 4 мг 1—2 рази на добу протягом 5 днів (під час перебування у стаціонарі), далі після виписки — через місяць після виписки — приймали перорально у дозі 4 мг 1—2 рази на добу, і через 2 місяці, при наростанні спастичності — протягом 5 днів. Оскільки в інструкції до препарату зазначено, що тривалість лікування не повинна перевищувати 5 днів поспіль, варто переривати курс лікування, а далі, коли буде потреба, знову його повторювати через місяць в разі наростання спастичності.

Пацієнти другої групи (21 особа) приймали толперизон (мідокалм) 1—2 рази на добу внутрішньом'язово у дозі 100 мг протягом 10 днів під час перебування у стаціонарі. Після виписки хворі отримали рекомендації далі приймати препарат перорально у дозі 150—300 мг на добу у 3 заходи залежно від вираженості симптомів.

Пацієнти третьої групи (20 осіб) приймали баклофен у дозі 30—75 мг на добу перорально під час перебування у стаціонарі і далі після виписки тривало. Дозу препарату нарощували поступово за схемою, описаною в інструкції до препарату. Лікування розпочинали з добової дози 15 мг, розподіленої на 3 рази. У перші 3 дні пацієнт отримував по 5 мг (½ таблетки по 10 мг) 3 рази на добу, протягом наступних 3 днів — по 1 таблетці 10 мг 3 рази на добу, протягом наступних 3 днів — 1½ таблетки 10 мг 3 рази на добу, протягом наступних 3 днів — по 2 таблетки 10 мг 3 рази на добу. Максимальна доза, яку отримував пацієнт — 75 мг на добу.

Ми проаналізували ефективність лікування різними засобами антиспастичної терапії у хворих на РС у комплексному клініко-нейрофункціональному, нейрофізіологічному дослідженні, з використанням шкал болю, втоми та якості життя. Результати лікування були оцінені на етапі виписки (10 днів від моменту надходження \pm 1 день, а також через 2 місяці від початку спостереження (амбулаторно).

Сім пацієнтів із 68 (10,3 %) відзначали, що при істотному зниженні спастичності вони відчувають більшу невпевненість при ході, слабкість у кінцівках, тому дозу препарату

знижували до комфортного для них рівня. Тим часом вираженість спастичності збільшувалася, але завдяки помірно підвищеному тону кінцівка могла краще виконувати свою функцію. Це відповідає даним літератури [34—36].

Середній сумарний бал спастичності у трьох групах пацієнтів до лікування становив $14,49 \pm 4,01$. У групі пацієнтів, що приймали тіоколіхкозид, сумарний бал спастичності становив $12,87 \pm 3,35$, толперизон — $14,17 \pm 3,99$, баклофен — $17,03 \pm 3,74$ (табл. 1, рис. 1).

Таблиця 1. Вплив засобів антиспастичної терапії на рівень сумарної і середньої спастичності у хворих на РС

Лікарські засоби	До лікування	Через 10 днів	Через 2 місяці
Сумарна спастичність, бали			
Без лікування	$14,49 \pm 4,01$	—	—
Тіоколіхкозид (Мускомед) ($n = 27$)	$12,87 \pm 3,35$	$4,93 \pm 2,48$ $p < 0,05$	$4,3 \pm 2,15$ $p > 0,05$
Толперизон (Мідокалм) ($n = 21$)	$14,17 \pm 3,99$	$6,29 \pm 2,39$ $p < 0,05$	$5,52 \pm 2,18$ $p > 0,05$
Баклофен ($n = 20$)	$17,03 \pm 3,74$	$8,15 \pm 2,8$ $p < 0,05$	$7,7 \pm 2,32$ $p > 0,05$
Середня спастичність, бали			
Без лікування	$1,68 \pm 0,67$	—	—
Тіоколіхкозид (Мускомед) ($n = 27$)	$1,52 \pm 0,56$	$0,58 \pm 0,32$ $p < 0,05$	$0,52 \pm 0,27$ $p > 0,05$
Толперизон (Мідокалм) ($n = 21$)	$1,69 \pm 0,49$	$0,83 \pm 0,39$ $p < 0,05$	$0,76 \pm 0,37$ $p > 0,05$
Баклофен ($n = 20$)	$1,9 \pm 0,9$	$0,87 \pm 0,49$ $p < 0,05$	$0,87 \pm 0,49$ $p > 0,05$

Примітка. Тут і далі: показники подані у вигляді середньої арифметичної та стандартного відхилення ($M \pm \sigma$); p — оцінка достовірної різниці порівняно з періодом до лікування за критерієм Манна — Уїтні

Сумарна спастичність, бали

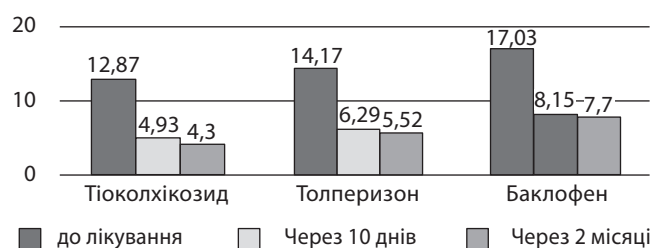


Рис. 1. Зміни сумарної спастичності до лікування, через 10 днів та через 2 місяці від початку лікування

Через 10 днів після лікування в усіх групах пацієнтів зменшилися показники сумарного бала спастичності. У групі тіоколіхкозиду цей показник становив $4,93 \pm 2,48$ ($p < 0,05$), толперизону — $6,29 \pm 2,39$ ($p < 0,05$), баклофену — $8,15 \pm 2,8$ ($p < 0,05$). Через 2 місяці від початку спостереження показники сумарної спастичності майже не відрізнялися від показників, що були отримані на 10-й день спостереження (різниця показників статистично недостовірною).

Оскільки вибірка пацієнтів була малою та нерівномірною для оцінювання ефективності лікування, було проведено обчислення розміру ефекту (*Effect size*) із визначенням показників Коена і Гласса (Cohen and Glass). Після обчислення розміру ефекту виявлено, що по-

казник Cohen's d для сумарної спастичності дорівнює для тіоколікозиду — 2,69 ($p < 0,05$), для толперизону — 2,4 ($p < 0,05$), для баклофену — 2,69 ($p < 0,05$); показник Glass's delta для сумарної спастичності дорівнює для тіоколікозиду — 2,37 ($p < 0,05$), для толперизону — 1,97 ($p < 0,05$), для баклофену — 2,37 ($p < 0,05$). Тобто показник розміру ефекту для всіх препаратів був сильним (показники Коена і Гласса більше ніж 0,8).

Було оцінено вплив лікування антиспастичними препаратами на показники EDSS, бали функціональних систем (пірамідна, тазова), а також зміну показника ходи (*ambulation*), що має вплив на загальний бал у хворих з EDSS більше ніж 5. Хоча спастичність визначається під час оцінювання бала пірамідної FS, при зниженні цього показника загальний бал пірамідної FS не змінився, тому що на загальний бал має вплив ступінь парезу. Бал у тазовій FS також не змінювався під впливом антиспастичних препаратів.

Зміни показників за EDSS були не такими вираженими, як зміни спастичності (табл. 2, рис. 2). До лікування середній бал EDSS становив $5,27 \pm 0,82$. У групі тіоколікозиду EDSS до лікування становив $5,15 \pm 0,88$, толперизону — $5,05 \pm 0,63$, баклофену — $5,68 \pm 0,82$. Через 10 днів середній бал EDSS у групі пацієнтів, що приймали тіоколікозид, становив $5,06 \pm 0,85$, толперизон — $4,98 \pm 0,56$, баклофен — $5,55 \pm 0,79$ (різниця показників була статистично достовірною). Через 2 місяці у групі толперизону показники бала EDSS залишилися без змін, у групі баклофену цей показник трохи підвищився — до $5,58 \pm 0,8$, у групі тіоколікозиду — підвищився до $5,07 \pm 0,85$ (різниця показників була статистично недостовірною).

Таблиця 2. Вплив засобів антиспастичної терапії на ступінь інвалідизації за шкалою EDSS і ходи (*ambulation*)

Лікарські засоби	До лікування	Через 10 днів	Через 2 місяці
Ступінь інвалідизації за шкалою EDSS, бали			
Без лікування	$5,27 \pm 0,82$	—	—
Тіоколікозид (Мускомед) ($n = 27$)	$5,15 \pm 0,88$	$5,06 \pm 0,85$ $p < 0,05$	$5,07 \pm 0,85$ $p > 0,05$
Толперизон (Мідокалм) ($n = 21$)	$5,05 \pm 0,63$	$4,98 \pm 0,56$ $p < 0,05$	$4,98 \pm 0,56$ $p > 0,05$
Баклофен ($n = 20$)	$5,68 \pm 0,82$	$5,55 \pm 0,79$ $p < 0,05$	$5,58 \pm 0,8$ $p > 0,05$
Хода (Ambulation), бали			
Без лікування	$5,2 \pm 0,58$	—	—
Тіоколікозид (Мускомед) ($n = 27$)	$3,74 \pm 2,47$	$3,52 \pm 2,36$ $p < 0,05$	$3,52 \pm 2,36$ $p > 0,05$
Толперизон (Мідокалм) ($n = 21$)	$3,24 \pm 1,61$	$3,0 \pm 1,22$ $p < 0,05$	$3,0 \pm 1,22$ $p > 0,05$
Баклофен ($n = 20$)	$5,2 \pm 2,61$	$4,7 \pm 2,52$ $p < 0,05$	$4,7 \pm 2,52$ $p > 0,05$

Після обчислення розміру ефекту виявлено, що показник Cohen's d для EDSS дорівнює для тіоколікозиду — 0,1 ($p < 0,05$), для толперизону — 0,12 ($p < 0,05$), для баклофену — 0,16 ($p < 0,05$); показник Glass's delta для EDSS дорівнює для тіоколікозиду — 0,1 ($p < 0,05$), для толперизону — 0,11 ($p < 0,05$), для баклофену — 0,16 ($p < 0,05$). Тобто, можна зробити висновок, що вплив на EDSS був мінімальним в усіх трьох групах пацієнтів.

Ступінь інвалідизації за EDSS, бали

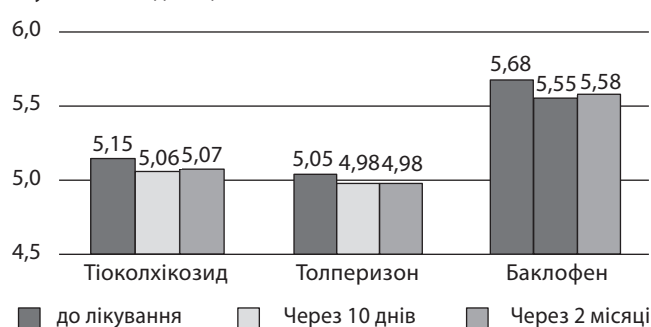


Рис. 2. Зміни показників EDSS до лікування, через 10 днів та через 2 місяці від початку лікування

Незважаючи на те, що зміни показників за EDSS були мінімальними, у пацієнтів поліпшилися показники ходи (*ambulation*) (див. табл. 2, рис. 3). До лікування у групі тіоколікозиду середнє значення становило $3,74 \pm 2,47$, у групі толперизону — $3,24 \pm 1,61$, у групі баклофену — $5,2 \pm 2,61$. Через 10 днів показники у групі тіоколікозиду становили $3,52 \pm 2,36$, у групі толперизону — $3,0 \pm 1,22$, у групі баклофену — $4,7 \pm 2,52$. Різниця показників була статистично достовірною. Через 2 місяці показники ходи не змінилися (рис. 3).

Хода (*ambulation*), бали

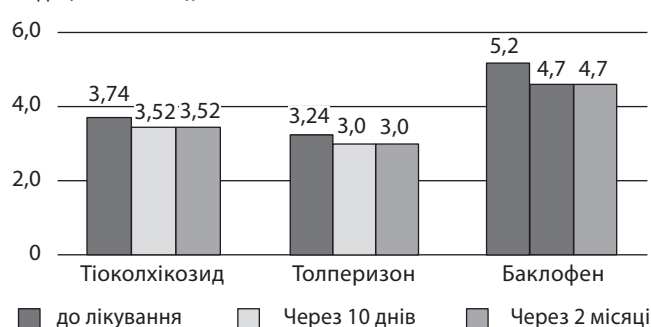


Рис. 3. Зміни показників ходи до лікування, через 10 днів та через 2 місяці від початку лікування

Після обчислення розміру ефекту виявлено, що показник Cohen's d для ходи (*ambulation*) дорівнює для тіоколікозиду — 0,09 ($p < 0,05$), для толперизону — 0,17 ($p < 0,05$), для баклофену — 0,19 ($p < 0,05$); показник Glass's delta *ambulation* дорівнює для тіоколікозиду — 0,09 ($p < 0,05$), для толперизону — 0,15 ($p < 0,05$), для баклофену — 0,19 ($p < 0,05$). Тобто, можна зробити висновок, що вплив на ходу був теж мінімальним у трьох групах пацієнтів.

20 хворим із групи, що отримували тіоколікозид, проводили електронейроміографію (табл. 3) до лікування і через 10 днів після початку лікування (на етапі виписки).

М-амплітуда у ділянці зап'ястя становила $10,26 \pm 0,64$, через 10 днів — $12,93 \pm 1,59$, різниця показників була статистично достовірною. Зміни М-амплітуди у ділянці ліктя і пахв були статистично незначущими. М-амплітуда у ділянці щиколотки становила до лікування $14,02 \pm 2,56$, після лікування — $19,75 \pm 3,21$. М-амплітуда у ділянці коліна становила $19,45 \pm 4,11$, через 10 днів — $25,36 \pm 4,98$. Різниця показників була статистично достовірною (табл. 3).

Після обчислення розміру ефекту виявлено, що показник Cohen's d для амплітуди М-відповіді дорівнює

для зап'ястя — 2,2, для щиколотки — 1,97, для коліна — 1,29; показник Glass's delta для амплітуди М-відповіді дорівнює для зап'ястя — 4,17, для щиколотки — 2,24, для коліна — 1,44 (при $p < 0,05$). Тобто, можна зробити висновок, що вплив на показники М-відповіді був сильним (показники Коена і Гласса більше ніж 0,8). Найбільший ефект при лікуванні тіоколікозидом спостерігався у ділянці зап'ястка, менший ефект — у ділянці щиколотки та найменший — у ділянці коліна.

Таблиця 3. Вплив засобів антиспастичної терапії на функціональний стан (амплітуда М-відповіді, мВ) м'язів верхньої та нижньої кінцівки

М-Амплітуда, мВ	До лікування	Через 10 днів	p
зап'ястя	10,26 ± 0,64	12,93 ± 1,59	0,04
лікоть	6,95 ± 0,39	7,02 ± 0,49	> 0,05
пахви	8,12 ± 0,71	8,02 ± 0,98	> 0,05
щиколотка	14,02 ± 2,56	19,75 ± 3,21	0,03
коліно	19,45 ± 4,11	25,36 ± 4,98	0,01

Було проведено оцінювання якості життя, втоми і болю у пацієнтів до лікування, через 10 днів і через 2 місяці від початку лікування (табл. 4, 5).

Таблиця 4. Вплив засобів антиспастичної терапії на якість життя (за EuroQol-5D)

Якість життя, бали			
Без лікування	2,31 ± 0,61	—	—
Тіоколікозид (Мускомед) ($n = 27$)	1,54 ± 1,22	1,47 ± 0,39 $p < 0,05$	1,43 ± 0,41 $p > 0,05$
Толперизон (Мідокалм) ($n = 21$)	2 ± 0,69	1,47 ± 0,43 $p < 0,05$	1,4 ± 0,36 $p > 0,05$
Баклофен ($n = 20$)	2,04 ± 0,36	1,73 ± 0,52 $p < 0,05$	1,7 ± 0,54 $p > 0,05$
Самооцінка стану здоров'я (за шкалою від 0 до 100 %), %			
Без лікування	47,33 ± 17,23	—	—
Тіоколікозид (Мускомед) ($n = 27$)	46,65 ± 16,67	56,11 ± 15,39 $p < 0,05$	56,94 ± 15,92 $p > 0,05$
Толперизон (Мідокалм) ($n = 21$)	57,5 ± 19,69	64,17 ± 17,72 $p < 0,05$	65,83 ± 17,15 $p > 0,05$
Баклофен ($n = 20$)	45 ± 5,77	52 ± 2,74 $p < 0,05$	53 ± 2,74 $p > 0,05$

Після обчислення розміру ефекту виявлено, що показник Cohen's d для якості життя за опитувальником EuroQol-5D дорівнює для тіоколікозиду — 0,07, для толперизону — 0,92, для баклофену — 0,69 (при $p < 0,05$); показник Glass's delta для якості життя дорівнює для тіоколікозиду — 0,06, для толперизону — 0,77, для баклофену — 0,86 (при $p < 0,05$). Розмір ефекту для толперизону є вираженим, для баклофену — середнім, а для тіоколікозиду — мінімальним. Під час самооцінювання пацієнтами загального стану власного здоров'я за шкалою якості життя (оцінка — від 0 до 100 %) показник Cohen's d становив для тіоколікозиду — 1,59, для толперизону — 1,36, для баклофену — 0,76 (при $p < 0,05$); показник Glass's delta для якості життя дорівнює для тіоколікозиду — 1,57, для толперизону — 1,34, для баклофену — 0,95 (при $p < 0,05$). За цим методом визначення якості життя ефект при застосуванні всіх препаратів є вираженим.

Таблиця 5. Вплив засобів антиспастичної терапії на біль (за VAS) і втоми (за MFIS)

Лікарські засоби	До лікування	Через 10 днів	Через 2 місяці
Біль (VAS)			
Без лікування	18,79 ± 25,68	—	—
Тіоколікозид (Мускомед) ($n = 27$)	29,37 ± 26,42	19,07 ± 19,05 $p < 0,05$	15,93 ± 16,97 $p > 0,05$
Толперизон (Мідокалм) ($n = 21$)	16,43 ± 28,38	8,05 ± 15,92 $p < 0,05$	8,33 ± 16,22 $p > 0,05$
Баклофен ($n = 20$)	7 ± 3,25	2,2 ± 7,81 $p < 0,05$	2,25 ± 8,19 $p > 0,05$
Втома (MFIS)			
Без лікування	4 ± 1,55	—	—
Тіоколікозид (Мускомед) ($n = 27$)	2,96 ± 2,23	2,32 ± 0,68 $p < 0,05$	2,27 ± 0,67 $p > 0,05$
Толперизон (Мідокалм) ($n = 21$)	3,85 ± 2,87	1,63 ± 1,01 $p < 0,05$	1,63 ± 1,01 $p > 0,05$
Баклофен ($n = 20$)	3,31 ± 2,18	2,67 ± 1,56 $p < 0,05$	2,67 ± 1,56 $p > 0,05$

Показник Cohen's d для оцінки відчуття болю за шкалою VAS дорівнює для тіоколікозиду — 0,44, для толперизону — 0,36, для баклофену — 0,8 (при $p < 0,05$); показник Glass's delta для відчуття болю дорівнює для тіоколікозиду — 0,38, для толперизону — 0,3, для баклофену — 1,48 (при $p < 0,05$). Отже, застосування баклофену дає виражений ефект (показники шкал Коена і Гласса більше ніж 0,8).

Показник Cohen's d для оцінки відчуття втоми за шкалою MFIS дорівнює для тіоколікозиду — 0,39, для толперизону — 1,03, для баклофену — 0,33 (при $p < 0,05$); показник Glass's delta для відчуття втоми дорівнює для тіоколікозиду — 0,29, для толперизону — 0,77, для баклофену — 0,29 (при $p < 0,05$). Отже, застосування толперизону дає сильний ефект, застосування баклофену і тіоколікозиду — слабкий.

Таблиця 6. Вплив засобів антиспастичної терапії на функцію верхніх і нижніх кінцівок за Timed-25-Footwalk test та 9-Hole Peg Test

Лікарські засоби	До лікування	Через 10 днів	Через 2 місяці
Timed-25-Footwalk test (T25-FW)			
Без лікування	31,52 ± 15,94	—	—
Тіоколікозид (Мускомед) ($n = 23$)	24,96 ± 15,36	18,39 ± 10,04 $p < 0,05$	17,91 ± 10,51 $p > 0,05$
Толперизон (Мідокалм) ($n = 20$)	30,46 ± 13,26	25,5 ± 10,31 $p < 0,05$	23,45 ± 8,13 $p > 0,05$
Баклофен ($n = 17$)	41,66 ± 15,22	33,69 ± 11,75 $p < 0,05$	34,25 ± 12,7 $p > 0,05$
9-Hole Peg Test (9-HPT)			
Без лікування	41,19 ± 16,67	—	—
Тіоколікозид (Мускомед) ($n = 25$)	44,69 ± 22,83	41,96 ± 23,46 $p < 0,05$	42,24 ± 23,75 $p > 0,05$
Толперизон (Мідокалм) ($n = 21$)	35,63 ± 8,63	33,86 ± 9,05 $p < 0,05$	33,95 ± 9,36 $p > 0,05$
Баклофен ($n = 17$)	42,92 ± 11,8	41,47 ± 11,3 $p < 0,05$	41,65 ± 12,26 $p > 0,05$

Після обчислення розміру ефекту виявлено, що показник Cohen's d для тесту T25-FW дорівнює для тіоколікозиду 0,51, для толперизону — 0,42, для баклофену — 0,59 (при $p < 0,05$); показник Glass's delta для якості життя дорівнює для тіоколікозиду — 0,43, для толперизону — 0,37, для баклофену — 0,52 (при $p < 0,05$). Тобто, розмір ефекту для всіх трьох препаратів був середнім.

За результатами тесту 9-HPT показник Cohen's d становив для тіоколікозиду 0,12, для толперизону — 0,2, для баклофену — 0,13 (при $p < 0,05$); показник Glass's delta для якості життя дорівнює для тіоколікозиду — 0,12, для толперизону — 0,21, для баклофену — 0,12 (при $p < 0,05$). Тобто, показник розміру ефекту для всіх трьох препаратів був слабким.

Отже, аналіз застосування трьох препаратів (тіоколікозиду, толперизону, баклофену) показав, що в усіх пацієнтів було достовірне зниження спастичності через 10 днів після лікування, і цей показник залишався сталим через 2 місяці. В усіх трьох групах показник розміру ефекту був високим.

Проведений аналіз лікування показав, що всі три препарати є ефективними для зниження спастичності. У трьох групах пацієнтів достовірно знижувався як середній, так і сумарний бал спастичності. Коефіцієнти Коена і Гласса для сумарної спастичності під час оцінювання показників до і через 10 днів після початку лікування перевищували 0,8, тобто показник розміру ефекту був сильним в усіх трьох групах. Показник Cohen's d для сумарної спастичності дорівнює для тіоколікозиду — 2,69, для толперизону — 2,4, для баклофену — 2,69; показник Glass's delta для сумарної спастичності дорівнює для тіоколікозиду — 2,37, для толперизону — 1,97, для баклофену — 2,37. Найсильнішим був ефект при застосуванні тіоколікозиду і баклофену, але при застосуванні толперизону також показник розміру ефекту був сильним. Ефект від лікування був стабільним.

Проте, у деяких пацієнтів з вираженою спастичністю не вдалося досягти нульового бала спастичності (відсутність підвищеного тону) навіть при лікуванні максимально допустимими дозами препаратів. У виборі дозі ми керувалися не тільки об'єктивними даними (зниження бала спастичності за шкалою EDSS), а і самопочуттям пацієнта. Деякі хворі відзначали, що при істотному зниженні спастичності вони відчували більшу слабкість у кінцівках, скаржились на погіршення ходи. Тому у таких випадках ми приймали рішення не підвищувати дозу для максимально можливого комфорту пацієнта.

Показники бала EDSS майже не змінилися після лікування, але показник ходи (*ambulation*) достовірно збільшився в усіх трьох групах пацієнтів і мав незначний вплив на бал EDSS (у пацієнтів з балом більше ніж 5). Під час обчислення розміру ефекту виявлено, що зміни були мінімальними і не перевищували 0,16, що ми можемо інтерпретувати як низький вплив на загальну оцінку інвалідизації хворого. Зниження бала EDSS було не внаслідок зменшення парезу (бали у пірамідній FS практично не змінювалися), а завдяки поліпшенню ходи (*ambulation*). Тому зміни ходи пацієнтів ми оцінили додатково у трьох групах пацієнтів. Показники розміру ефекту Коена і Гласса були дещо вищими, але все рівно залишалися на рівні від низького до середнього (до 0,2 для баклофену і толперизону — показник розміру ефекту нижче середнього, до 0,1 — низький).

Також антиспастичні препарати мали виражений вплив на показник М-амплітуди у пацієнтів, що отримували тіоколікозид (показники Коена і Гласса — більше ніж 0,8). Найбільший ефект при лікуванні тіоколікозидом спостерігався у ділянці зап'ястка, менший ефект — у ділянці щиколотки та найменший — у ділянці коліна.

Усі антиспастичні препарати впливали на якість життя, втому і біль. Під час застосування всіх препаратів вплив на якість життя був сильним, тобто можна зробити висновок, що антиспастичні препарати достовірно поліпшують якість життя пацієнтів вже через 10 днів після початку лікування. Через 2 місяці від початку лікування показники шкали якості життя майже не змінилися на краще, але і не знизилися до початкових показників до лікування. Вплив баклофену на показники шкали VAS був сильним, а толперизон і тіоколікозид мали ефект нижче середнього (показники Коена і Гласса — менше ніж 0,5). Застосування толперизону має сильний ефект на показники втоми (більше ніж 0,8). Тіоколікозид і баклофен мають ефекти нижче середнього.

Також антиспастичні препарати змінили на краще показники тестів 9-HPT і 25-FW, які залишалися стабільними і через 2 місяці після лікування.

Результати проведеного дослідження дали змогу дійти таких висновків.

Аналіз ефективності антиспастичних препаратів показав, що вони достовірно знижують спастичність і підвищують якість життя пацієнтів, поліпшують показники ходи, зніжують втому і відчуття болю.

Показник розміру ефекту був вираженим під час оцінювання сумарної спастичності (індекси Коена і Гласса були вище ніж 0,8 для всіх трьох препаратів).

При застосуванні тіоколікозиду у пацієнтів достовірно змінюється показник М-амплітуди у м'язах кінцівок. Найбільший ефект при лікуванні тіоколікозидом спостерігався у ділянці зап'ястка, менший ефект — у ділянці щиколотки та найменший — у ділянці коліна.

Ефект від лікування був сталим протягом 2 місяців спостереження, зберігалися позитивні ефекти на якість життя, втому, відчуття болю, показники функціональних тестів T25-FW, 9-HPT.

Список літератури

1. Завалишин І. А., Бархатова В. П., Шитикова І. Е. Спастический парез. В кн.: Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. М., 2000. С. 436—455.
2. Patejdl R., Zettl U. K. Spasticity in multiple sclerosis: Contribution of inflammation, autoimmune mediated neuronal damage and therapeutic interventions // *Autoimmun Rev.* 2017. Vol. 16(9). P. 925—936. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.07.004.
3. Beer S. Management of spasticity in multiple sclerosis (MS) // *MS Alumni Programme*, 2014. URL: <https://www.exceded.org/ms-alumni/resources/management-spasticity-multiple-sclerosis-ms>.
4. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke / Stamenova P., Koytchev R., Kuhn K. [et al.] // *European journal of neurology*. 2005. Vol. 12 (6). P. 453—461. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2005.01006.x>.
5. Эффективность ботулинотерапии в лечении спастичности нижней конечности / С. Е. Хатькова, М. А. Акулов, В. О. Захаров [и др.] // *Фарматека*. 2018. № 52. С. 45—53. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s2.45-53>.
6. Гусев Е. И., Гехт А. Б. Спастичность // *Русский медицинский журнал*. 1999. Т. 7, № 12. С. 45—47. URL: http://akrikhin.ru/upload/iblock/044/gusev_geht_spastichnost_rmj_1999_n12.pdf.

7. Камчатнов П. П. Спастичность — современные подходы к терапии // *PMЖ*. 2004. № 14. С. 849.
8. Balantrapu S., Sandroff B. M., Sosnoff J. J. Perceived Impact of Spasticity Is Associated with Spatial and Temporal Parameters of Gait in Multiple Sclerosis // *ISRN Neurology*. 2012. Article ID 675431, 6 pages. DOI: 10.5402/2012/675431.
9. Spasticity in multiple sclerosis: Associations with impairments and overall quality of life / Milinis, K., Tennant, A., Young, C. A., & TONIC study group // *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2016. Vol. 5. P. 34—39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.10.007>.
10. Shakespeare D., Craig J., Lloyd M. Spasticity and Movement // *International MS Journal*. 2001. Vol. 7(3). P. 93—99.
11. Schapiro R. T. Managing the Symptoms of Multiple Sclerosis, 5th edition. Demos Medical Publishing. 2007.
12. Bowden M., Stokic D. J. Clinical and Neurophysiologic Assessment of Strength and Spasticity During Intrathecal Baclofen Titration in Incomplete Spinal Cord Injury: Single-Subject Design // *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2009. Vol. 32(2). P. 183—190. DOI: <https://doi.org/10.1080/10790268.2009.11760770>.
13. Traitement par Baclofen intrathécal de la spasticité et des spasmes en flexion/extension des lésions médullaires / Azouvi, P.; Biraben, A.; Bussel, B. [et al.] // *Annales de réadaptation et de médecine physique*. 1991. Vol. 34(2). P. 143—149. URL: <http://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=5104905>.
14. Sue K., Brandfass K. Spasticity // *Clinical Bulletin National MS Society*. 2008. Vol. 5. P. 4—14. URL: https://secure.nationalmssociety.org/docs/HOM/clinicalbulletin_spasticity.pdf.
15. Feldman R. G., Kelly-Hayes M., Conomy J. P., Foley J. M. Baclofen for spasticity in multiple sclerosis. Double-blind crossover and threeyear study // *Neurology*. 1978. Vol. 28(11). P. 1094—1098. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.28.11.1094>.
16. Pinto O. D., Polker M., Debono G. Results of international clinical trials with Lioresal // *Postgraduate medical journal*. 1972. Vol. 48 (Suppl5). P. 18—23.
17. Carlidge N. E., Hudgson P., Weightman D. A comparison of baclofen and diazepam in the treatment of spasticity // *J Neurol Sci*. 1974. Vol. 23. P. 17—24. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(74\)90137-3](https://doi.org/10.1016/0022-510x(74)90137-3).
18. Symptomatic therapy in multiple sclerosis / Frohman T. C., Castro W., Shah A., Courtney A. [et al.] // *Ther Adv Neurol Disord*. 2011. Vol. 4. P. 83—98. DOI: <https://doi.org/10.1177/1756285611400658>.
19. Sachais B. A., Logue J. N., Carey M. S. Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis // *Archives of neurology*. 1977. Vol. 34. P. 422—428. DOI: <https://doi.org/10.1001/archneur.1977.00500190056008>.
20. Basmajian J. V. Lioresal (baclofen) treatment of spasticity in multiple sclerosis // *Am J Phys Med*. 1975. Vol. 54. P. 175—177. PMID: 1098477. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1098477/>.
21. Nielsen J. F., Anderson J. B., & Sinkjaer T. Baclofen increases the soleus stretch reflex threshold in the early swing phase during walking in spastic multiple sclerosis patients // *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2000. Vol. 6(2). P. 105—114. DOI: <https://doi.org/10.1177/13524585000600209>.
22. Nielsen J. F., Sinkjaer T. Peripheral and central effect of baclofen on ankle joint stiffness in multiple sclerosis // *Muscle & nerve*. 2000. Vol. 23. P. 98—105.
23. Walking improvements with nabiximols in patients with multiple sclerosis / Coghe G., Pau M., Corona F. [et al.] // *J Neurol*. 2015. Vol. 262(11). P. 2472—2477. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7866-5>.
24. Orsnes G. B., Sørensen P. S., Larsen T. K., Ravnborg M. Effect of baclofen on gait in spastic MS patients // *Acta neurologica Scandinavica*. 2000. Vol. 101. P. 244—248. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2000.101004244x./.
25. Spasticity Management in Multiple Sclerosis. Evidence-Based Management Strategies for Spasticity Treatment in Multiple Sclerosis : Clinical Practice Guideline / P. Haselkorn, R. C. Balsdon, W. D. Fry [et al.] // *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2005. Vol. 28, Issue 2. P. 173—199. DOI: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10790268.2005.11754545>.
26. Dulin J., Kovács L., Ramm S. Evaluation of sedative effects of single and repeated doses of 50 mg and 150 mg tolperisone hydrochloride // *Pharmacopsychia*. 1998. Vol. 31. P. 137—142. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2007-979315>.
27. Tekes K. Basic Aspects of the Pharmacodynamics of Tolperisone, A Widely Applicable Centrally Acting Muscle Relaxant // *The Open Medicinal Chemistry Journal*. 2014. Vol. 8. P. 17—22. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874104501408010017>.
28. Pratzel H. G., Alken R. G., Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial // *Pain*. 1996. Vol. 67(2—3). P. 417—425. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(96\)03187-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(96)03187-9).
29. Prophylactic tolperisone for post-exercise muscle soreness causes reduced isometric force — a double-blind randomized crossover control study / Bajaj P., Arendt-Nielsen L., Madeleine P., Svensson P. // *Eur J Pain*. 2003. 7(5). P. 407—418. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(02\)00145-3](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(02)00145-3).
30. Garg T., Yadav V. K. A comparative study on safety and efficacy of tolperisone with etodolac and thiocolchicoside with etodolac in patients of acute low back pain with musculoskeletal spasm // *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2019. Vol. 8, No. 11. P. 2459—2464. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20194784>.
31. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity / Rao R., Panghate A., Chandanwale A. [et al.] // *Asian spine journal*. 2012. Vol. 6(2). P. 115—122. DOI: <https://doi.org/10.4184/asj.2012.6.2.115>.
32. Tabtimsuwan S., Sitthinamsuwan B., Chankaew E. Spasticity: A comprehensive review // *Siriraj Medical Journal*. 2011. Vol. 63. P. 32—37. URL: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/sirirajmedj/article/view/240897>.
33. Flachenecker P., Henze T., Zettl U. K. Spasticity in patients with multiple sclerosis — clinical characteristics, treatment and quality of life // *Acta Neurol. Scand*. 2014. Vol. 129(3). P. 154—162. DOI: <https://doi.org/10.1111/ane.12202>.
34. Alonso A., Hernan M. A. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review // *Neurology*. 2008. Vol. 71. P. 129—135. DOI: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000316802.35974.34>.
35. Spasticity in Multiple Sclerosis / Barnes M. P. Kent R. M., Semlyen J. K. [et al.] // *Neurorehabilitation and Natural Repair*. 2003. Vol. 17. P. 66—67. DOI: <https://doi.org/10.1177/0888439002250449>.
36. Izquierdo G. Multiple sclerosis symptoms and spasticity management: new data // *Neurodegener. Dis. Manag*. 2017. Vol. 7(6s). P. 7—11. DOI: <https://doi.org/10.2217/nmt-2017-0034>.

Надійшла до редакції 04.11.2020

ДОМРЕС Наталія Вадимівна, лікар-невропатолог відділення демієлінізуючих захворювань нервової системи Київської клінічної лікарні № 4, заочний аспірант кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: nata003@ukr.net

DOMRES Nataliia, Physician-neuropathologist of the Department of Demyelinating Diseases of the Nervous System of the Kyiv City clinical Hospital No. 4, Postgraduate Student of the Department of Neurology of Bohomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: nata003@ukr.net