

Хроническая интратекальная терапия баклофеном у пациентов с тяжелыми спастическими синдромами

А.В. Декопов, В.А. Шабалов

Спастичностью называют пружинящее сопротивление мышц при их пассивном растяжении, характеризующееся зависящим от скорости растяжения мышцы усилением тонического стретч-рефлекса, что сопровождается повышением сухожильных рефлексов и мышечными клонусами [6, 17]. Синдром спастичности встречается при ряде тяжелых неврологических заболеваний и состояний, таких как детский церебральный паралич (ДЦП), рассеянный склероз, последствия инсультов, травм головного и спинного мозга. Спастичность мышц приводит к ограничению объема активных и пассивных движений и затрудняет реабилитационное лечение, а в дальнейшем способствует формированию миогенных, а затем и фиксированных контрактур, что вызывает грубую деформацию опорно-двигательного аппарата. Таким образом, лечение спастического синдрома представляет важную задачу [1–3, 6, 7].

Возможности консервативного лечения спастических синдромов в большинстве случаев ограничены. Применение нервно-мышечных блокад с помощью ботулинического токсина у больных с диффузным повышением мышечного тонуса во многих группах мышц оказывается неэффективным. Нечувствительность к препаратам и возникновение побочных эффектов терапии заставляют прибегать к более радикальным методам лечения спастического синдрома [2, 3].

С середины XX века широкое распространение при спастичности получили деструктивные нейрохирургические операции на спинном мозге и периферических нервах: ризотомия (селективное пересечение чувствительных корешков), невротомия (селективное пересечение периферических нервов) и DREZ-операции (разрушение зоны входа задних корешков в спинной мозг). Однако, несмотря на высокую эффективность, эти операции сопровождались рядом осложнений, таких как неконтролируемая мы-

шечная слабость, нарушения функций тазовых органов, болевой синдром. Деструктивные операции не позволяли дозировать и регулировать уровень мышечного тонуса, что создавало затруднения при реабилитационном лечении [10, 15, 16].

Дальнейшее развитие нейрохирургии и нейромодуляции привело к созданию в середине 1980-х годов новой эффективной методики лечения спастического синдрома – хронической интратекальной терапии баклофеном (ИТВ) с использованием имплантируемых помп. В отличие от деструктивных операций для достижения клинического эффекта не требовалось разрушения структур нервной системы, а клинический эффект можно было регулировать.

Баклофен является производным основного тормозного медиатора центральной нервной системы гамма-аминомасляной кислоты. Этот препарат действует на уровне мотонейронов спинного мозга, он усиливает торможение мотонейронов и угнетает миотатические рефлексы, следствием чего является снижение спастичности и гиперкинезов [5].

В ряде исследований доказана более высокая эффективность баклофена по сравнению с противоспастическими препаратами других групп. Однако при приеме таблетированной формы баклофен обладает низкой биодоступностью: отношение его концентрации в крови к концентрации в цереброспинальной жидкости составляет не более 10 : 1 [12]. В связи с этим для достижения клинического эффекта необходимо значительно увеличивать дозировку препарата, что вызывает появление побочных реакций. К наиболее частым побочным эффектам терапии баклофеном у детей относятся сонливость, головная боль, атаксия (нарушения равновесия). В 10% случаев наблюдаются тошнота и бессонница. Следует отметить, что побочные эффекты у детей встречаются чаще, чем во взрослой популяции.

В связи с низкой доступностью баклофена при пероральном приеме и большим количеством побочных эффектов были разработаны прямые способы доставки препарата в цереброспинальную жидкость (ликвор). При непосредственном введении баклофена в ликвор можно быстро достичь необходимой терапевтической концентрации препарата – до 400 мкг/сут и более, в то время как при пер-

Группа функциональной нейрохирургии НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН.

Андрей Владимирович Декопов – канд. мед. наук, нейрохирург.

Владимир Алексеевич Шабалов – профессор, руководитель группы.

оральном приеме максимально возможная концентрация баклофена в ликворе в 10 раз ниже [12]. Для ИТВ применяется жидкая форма баклофена – Лиорезал. Лекарственное средство Лиорезал для интратекального введения не рекомендовано для внутривенного, внутримышечного, подкожного или эпидурального введения.

Впервые сообщение об эффективном лечении спастичности с помощью ИТВ было сделано R. Penn, J. Kroin в 1984 г. В дальнейшем появился ряд работ, в которых была показана эффективность ИТВ у больных рассеянным склерозом и с последствиями травмы спинного мозга. В 1991 г. появилось сообщение об эффективности интратекального введения баклофена у больного ДЦП, а уже в 1993 г. была подтверждена эффективность применения ИТВ для лечения спастических форм ДЦП [5].

Целями хронической интратекальной терапии являются: контроль над спастическим синдромом, улучшение самообслуживания, ходьбы, функциональной дееспособности и независимости, снижение боли, ассоциированной со спастичностью, улучшение сна, повышение участия в реабилитационных мероприятиях, предотвращение или снижение риска спазмов и контрактур, облегчение гигиенического ухода.

Интратекальная терапия приводит к улучшению двигательных функций, оптимизации ухода за больными, снижению риска развития контрактур, устранению болевого синдрома, связанного с мышечными спазмами [11].

Для оценки эффективности предстоящей интратекальной терапии производится баклофеновый скрининг-тест, цель которого – оценка ответа пациента на введение интратекальной болюсной тест-дозы Лиорезала и определение приемлемости проведения длительной терапии. Тест заключается в однократном введении в цереброспинальную жидкость 50 мкг Лиорезала. В случае неубедительного клинического эффекта вводится 75 и 100 мкг. Введение в цереброспинальную жидкость большей дозы баклофена может приводить к появлению побочных реакций (угнетение сознания, рвота), возможна остановка дыхания. Скрининг-тест следует проводить под медицинским контролем, с использованием соответствующего оборудования и с обеспечением прямой возможности для проведения реанимационных мероприятий [8, 11].

Динамика мышечного тонуса оценивается по шкале Ashworth через 3–6 ч после инфузии, когда наступает пик действия препарата. Снижение мышечного тонуса на 1 балл и более свидетельствует о положительном результате скрининг-теста.

Для осуществления ИТВ применяются программируемые помпы SynchroMed (Medtronic), Medstream (Codman). Помпа содержит в себе резервуар для хранения Лиорезала и устройство для дозированной подачи препарата в ликвор (рис. 1). Объем резервуара в зависимости от модели помпы составляет 18, 20 или 40 мл. Батарея помпы рассчитана на срок работы от 5 до 7 лет, после чего требуется замена помпы. Программирование помпы осуществляется



Рис. 1. Система для интратекальной инфузии SynchroMed II. 1 – помпа с катетером, 2 – программатор.



Рис. 2. Имплантация катетера.

универсальным программатором посредством радиочастотной связи.

Лиорезал из резервуара поступает в катетер, который имплантируется в подбололочное пространство спинного мозга. Уровень имплантации катетера зависит от формы заболевания. При нижнем спастическом парапарезе катетер имплантируется в область поясничного утолщения спинного мозга, в проекции средних грудных позвонков. При спастических тетрапарезах и спастико-гиперкинетических формах ДЦП катетер устанавливается на верхнегрудном или шейном уровне [5, 7].

Операция производится под общим наркозом. Положение больного на операционном столе – лежа на боку. Пункция подбололочного пространства спинного мозга осуществляется на поясничном уровне. Продвижение катетера вверх контролируется рентгенологически. После достижения необходимого уровня катетер фиксируется к тканям при помощи специального якоря и дополнительно укрепляется швом (рис. 2). Корпус помпы имплантируется в подкожную жировую клетчатку передней брюшной стенки. В том случае, если у больного истончена подкожная жировая клетчатка, помпа имплантируется под апоневроз [13]. После имплантации корпус помпы обязательно фиксируется к апоневрозу при помощи швов. Помпа управляется



Рис. 3. Заправка помпы Лиорезалом. Стрелкой указан бактериальный фильтр.

Лиорезалом, программируется, устанавливается скорость подачи препарата (рис. 3). Для пациентов со спастичностью церебрального и спинального происхождения рекомендации по выбору первичной дозы после проведения имплантации одинаковы. Для использования при первой имплантации и с целью получения минимальной дозы 24 мкг/сут рекомендуется концентрация препарата 500 мкг/мл.

Период титрования (подбора параметров интратекальной инфузии) составляет первые 60 дней после имплантации помпы. Ключевыми задачами этого периода являются: проведение послеоперационной оценки, титрование интратекальной дозы лекарственного средства, корректировка приема пероральных лекарственных средств, контроль состояния пациента на предмет побочных явлений, признаков передозировки, недостаточной дозировки или необходимости отмены терапии.

Через 24 ч после имплантации доза медленно увеличивается на 5–15%, но не чаще чем 1 раз каждые 24 ч до момента достижения желаемого клинического эффекта.

Период поддержания дозы на постоянном уровне начинается спустя 60 дней после имплантации. Цель этого периода состоит в поддержке мышечного тонуса в состоянии как можно более близком к норме, а также в снижении частоты развития и степени тяжести спазмов без возникновения непереносимых побочных эффектов. В зависимости от индивидуального ответа и целей, установленных для каждого пациента, корректировка дозы может проводиться в течение 6 мес и более.

В течение периода поддержания дозы важно продолжать информировать пациента и лиц, осуществляющих уход за ним, для понимания и своевременного распознавания всех потребностей пациента и возникающих проблем. Предлагаемые темы информирования следующие: симптомы развития инфекционного процесса, разрешение побочных явлений лекарственного средства, признаки и симптомы передозировки, недостаточной дозировки и отмены лекарственного средства, опасность при вождении и работе с машинами и механизмами, потенциальное воздействие алкоголя и других депрессантов центральной нервной системы, важность соблюдения всех назначений, особенно повторных визитов для дозаправки помпы, процедуры оказания неотложной медицинской помощи, важность вызова врача при срабатывании сигнала помпы.

Если пациент начинает испытывать дискомфорт или непереносимые побочные эффекты, следует ежедневно снижать дозу на 10–20% до тех пор, пока не уменьшатся или не исчезнут побочные эффекты. Снижать дозу необходимо медленно, чтобы свести к минимуму вероятность возникновения синдрома отмены.

Ведение пациентов со спастичностью часто может быть более эффективным при использовании программирования помпы на доставку лекарства с различными интервалами в течение дня. Например, пациенту может быть удобнее иметь в утренние часы меньший тонус мышц для облегчения одевания и больший тонус в течение дня для перемещения и передвижения.

Пациентам с повышенными спазмами в ночное время может потребоваться увеличение скорости введения до 20% в час. Изменения скорости потока должны быть запрограммированы таким образом, чтобы начаться за 2 ч до момента получения желаемого клинического эффекта.

Подзарядка помпы Лиорезалом осуществляется при пункции заправочного порта, размещенного на передней поверхности корпуса помпы. В среднем эта процедура требуется 1 раз в 2–3 мес. Точная дата заправки устанавливается врачом во время очередного визита. Эта дата соответствует приближению объема Лиорезала в помпе к минимальному значению, устанавливаемому в пределах 1–2 мл. При уменьшении содержания препарата ниже этого значения помпа начинает подавать сигнал тревоги, который повторяется через каждый час и сигнализирует о необходимости немедленной заправки. В этом режиме помпа может проработать в течение нескольких дней, после чего запасы лекарства истощаются полностью. Недопустимо опустошать резервуар помпы целиком. Это приводит к появлению тяжелого синдрома отмены препарата и повреждению помпы.

Для процедуры подзарядки существует специальный одноразовый набор Pump refill kit, включающий в себя иглы для пункции помпы, заправочный шприц и бактериальный фильтр, который служит для профилактики инфицирования резервуара помпы. Заправлять помпу без этого набора недопустимо. При условии соблюдения правил

асептики во время процедуры подзарядки помпы риск инфекционных осложнений минимален [9]. Процедуру заправки баклофеновой помпы должен выполнять только квалифицированный специалист, имеющий опыт работы с методикой ИТВ.

Проведение ИТВ в течение нескольких месяцев приводит к стойкому снижению спастичности в верхних и нижних конечностях. Кроме того, ИТВ оказывает существенное влияние на тонус мускулатуры туловища. Вместе с этим улучшаются локомоторные функции больных [5, 8, 11].

К основным побочным эффектам хронической интратекальной терапии относятся сонливость, вялость (в 30% случаев) и гипотония (в 15–20% случаев). Более редко встречаются тошнота, рвота и головные боли. В единичных случаях отмечаются расстройства мочеиспускания и стула по типу задержки. Побочные эффекты ИТВ наблюдаются, как правило, только в начале лечения и при наращивании дозы Лиорезала. При выходе на постоянную скорость инфузии побочные эффекты постепенно регрессируют.

К осложнениям ИТВ относят проблемы, связанные с передозировкой или недостаточным поступлением баклофена в цереброспинальную жидкость. Передозировка препарата является достаточно редким осложнением и наиболее часто связана с ошибками в программировании помпы. Клинически она проявляется в виде сонливости, вялости, тошноты и рвоты. В более тяжелых случаях возможно выраженное снижение артериального давления и угнетение дыхания. Появление симптомов передозировки требует немедленного обращения за медицинской помощью.

Недостаточное поступление баклофена является более частой причиной осложнений ИТВ. К этому состоянию могут приводить:

- 1) истощение ресурса батареи или поломка механизма помпы;
- 2) воздействие на помпу интенсивного электромагнитного поля;
- 3) проблемы, связанные с катетером: перегибы, пережатие, обструкция, выпадение;
- 4) ошибки в программировании.

Проявлением недостаточного поступления Лиорезала служит рецидив симптомов заболевания: резкое нарастание мышечного тонуса и гиперкинезов, тонические судороги, эпилептические припадки. В более тяжелых случаях

возможно появление симптомов полиорганной недостаточности [14]. Появление признаков недостаточной функции помпы требует немедленного обращения в специализированный центр, занимающийся ИТВ.

Нежелательные явления, связанные с использованием баклофеновой помпы, могут включать (но не ограничиваться ими) следующие моменты: прерывание терапии по причине окончания срока службы устройства или выхода компонента системы из строя, изменение в рабочих характеристиках потока по причине выхода какого-либо компонента из строя, невозможность запрограммировать устройство по причине ошибки программатора или потери способности производить дистанционные измерения, неисправность входного отверстия катетера по причине выхода компонента из строя, изменения в работе катетера по причине его перекручивания, отсоединения, протекания, поломки, полной или частичной окклюзии катетера, смещения катетера, образования фиброзной ткани.

Таким образом, ИТВ является высокоэффективным методом коррекции спастического синдрома. Однако необходимость периодической подзарядки помпы Лиорезалом и угроза развития тяжелых осложнений в случае нарушений инфузии препарата накладывают определенные ограничения на широкое применение данной методики.

Список литературы

1. Рамаданов А.П., Копьев О.В. // Журн. вопр. нейрохир. 1986. Вып. 6. С. 38.
2. Декопов А.В. и др. // Матер. 5-го съезда нейрохирургов. Уфа, 22–25 июня 2009 г. Уфа, 2009. С. 359.
3. Шабалов В.А. и др. // Детская и подростковая реабилитация. 2008. № 2. С. 5.
4. Akman M.N., Loubser P.G. // Paraplegia. 1993. V. 31. P. 516.
5. Albright A. // JAMA. 1993. V. 270. P. 2475.
6. Spasticity – a Topical Survey / Ed. by W. Birkmayer. Vienna, 1971.
7. Bobath K. // Wien. Med. Wochenschr. 1966. Bd. 116. S. 736.
8. Coffey R. // J. Neurosurg. 1993. V. 78. P. 226.
9. Dario A. // Neuromodulation. 2005. V. 8. P. 36.
10. Fazano V., Broggi G. // Childs Brain. 1978. V. 4. P. 289.
11. Gilmartin R. et al. // J. Child Neurol. 2000. V. 15. P. 71.
12. Knuttson E., Lindblom U. // J. Neurol. 1974. V. 23. P. 473.
13. Kopell B., Sala D. // Neurosurgery. 2001. V. 49. P. 753.
14. Mohammed I., Hussain A. // BMC Clin. Pharmacol. 2004. V. 4. P. 6.
15. Peacock W. // J. Neurosurg. 1991. V. 74. P. 380.
16. Decq P., Shin M. // Operat. Tech. Neurosurg. 2004. V. 7. P. 136.
17. Sherington C. // J. Physiol. 1898. V. 22. P. 319. ●



АТМОСФЕРА
www.atmosphere-ph.ru

На сайте **www.atmosphere-ph.ru** в **БЕСПЛАТНОМ ДОСТУПЕ** вы найдете **ПОЛНУЮ** электронную версию нашего журнала, а также журналов “Нервы”, “Атмосфера. Новости кардиологии”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Лечебное дело”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ).