

1. Behar M., Ohlswang D., Magora F. et al. Epidural morphine in treatment of pain // *Lancet*. 1979. V. 1. P. 527-529.
2. Sami K., Feret J., Harari A. et al. Selective spinal analgesia // *Lancet*. 1979. V. 1. P. 1142.
3. Wang J.K., Nauss L.A., Thomas J.E. Pain relief by intrathecally applied morphine in man // *Anesthesiology*. 1979. V. 50. P. 149-150.
4. Becker R., Jakob D., Uhle E.I. et al. The significance of intrathecal opioid therapy for the treatment of neuropathic cancer pain conditions // *Stereotact funct neurosurg*. 2000. V. 75. P. 16-26.
5. Nichols M.L., Lopez Y., Ossipov M.H. et al. Enhancement of the antiallodynic and antinociceptive efficacy of spinal morphine by antisera to dynorphin A (1-13) or MK 801 in a nerve ligation model of peripheral neuropathy // *Pain*. 1997. V. 69. P. 317-322.
6. Kumar K., Hunter G., Demeria D.D. Treatment of chronic pain using intrathecal drug therapies

compared with conventional pain therapies: a cost – effectiveness analysis // *J. neurosurg*. 2002. V. 97. P. 803-810.

Поступила в редакцию 9.06.2008 г.

Zeeliger A., Melnik N.Yu. Continuous uninterrupted intrathecal infusion of opioids as a method of treatment of chronic pain syndrome. The article analyzes the global data and results of the own research, conducted at the example of 102 patients with the average term of observation as 3,9 years after the implantation of minipump for chronic intrathecal infusion of morphine. Distribution of the sick into groups depending the nature of pains allowed evaluating the effectiveness of this method in the treatment of chronic pain syndrome, as well as revealing most frequent difficulties and complications. In whole, the research showed the high effectiveness of the analgetic impact and minimal system by-effects under the chronic analgetic intrathecal therapy.

Key words: chronic pain syndrome, intrathecal therapy, neuromodulation.

ИНТРАТЕКАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БАКЛОФЕНА ПРИ СПАСТИЧЕСКИХ И ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМАХ

А. Зеелигер, В.П. Берснев

При лечении пациентов с неподдающимися консервативному лечению случаями спастичности различного происхождения уже много лет успешно используется интратекальная терапия с применением препарата Баклофен. Посредством имплантированного под кожу управляемого лекарственного насоса можно достичь долговременного достоверного уменьшения мышечного напряжения и сокращения количества случаев появления болевых спазмов. Данная работа дает обзор современной зарубежной литературы.

Ключевые слова: спастичность, интратекальная терапия, Баклофен, имплантируемые насосы.

Мы имеем опыт успешного длительного интратекального применения Баклофена (Lioresal®) у 39 пациентов с неподдающимися лечению тяжелыми случаями спастической параплегии различного происхождения. Лечение проводилось посредством имплантированной под кожу управляемой инфузионной системы. В течение трехлетнего наблюдения мы добились стабильного существенного регресса спастических явлений и уменьшения мышечного тонуса в нижних конечностях. Болевые спазмы имели место лишь в редких случаях. Риск появления пролежней был значительно сокращен благодаря большей подвижности пациента, что, в свою очередь, облегчило уход за ним. Положительная динамика отмечена также при сопут-

ствующих параплегии спастических нарушениях мочеиспускания. У пациентов, способных ходить, удалось достичь достаточной подвижности, несмотря на уменьшение мышечного напряжения, путем точного дозирования лекарства.

Баклофен (β-[4-хлорфенил]-ГАМК) является липофильным агонистом ГАМК [1]. Клинически Баклофен воздействует как на спинальные, так и на супраспинальные повреждения, что говорит в пользу спинальной точки воздействия.

Интратекальное применение. Преимущество данного способа применения состоит в относительно небольшой системной нагрузке при большой локальной концентрации и эффективности. При эпидуральном введении

проникновение лекарства через твердую мозговую оболочку является ограничивающим фактором. Баклофен, напротив, плохо диффундирует через твердую мозговую оболочку [2], и поэтому его лучше вводить интратекально. Исследования на людях на предмет рострального перераспределения внутри субарахноидального пространства при применении Баклофена еще не проводились. Дыхательная недостаточность при интратекальном способе применения Баклофена наблюдалась только при болюсной инъекции более чем 800 μg или в том случае, когда суточная норма значительно превышала 1000 μg [3].

Показания к интратекальному применению Баклофена:

- неподдающиеся стандартному лечению тяжелые хронические случаи спастичности при рассеянном склерозе после повреждения спинного мозга или случаи церебрального происхождения,
- неэффективность лечения или недопустимые побочные явления при оральной терапии,
- положительная реакция на пробное интратекальное применение болюса размером 50 μg – в исключительных случаях также более значительные дозы – или пробные инфузии при помощи установки временного катетера или системы портов на несколько дней,
- точный диагноз, стабильное или, во всяком случае, медленно прогрессирующее развитие основного заболевания.

Пациенты. Все 39 пациентов (возраст: $42,3 \pm 9,5$ лет) страдали неподдающимися лечению тяжелыми формами параспастики, в большинстве случаев, вследствие таких спинальных повреждений, как рассеянный склероз (19 случаев), травматическое повреждение спинного мозга (13 случаев) и миелопатия (7 случаев). Во всех случаях основное заболевание было в стабильной стадии или, во всяком случае, очень медленно прогрессировало. Длительность спастичности составляла от 1 года до 5 лет. Баклофен применялся перорально, доза составляла 100 mg/d или более, преимущественно в сочетании с большой дозой других лекарств, например, Тизанидина, Мемантина или Дантролена, что не сопровождалось существенным успехом. Большая часть пациентов страдала параплегией (больные в кресле-каталке, лежащие больные). Часто вследствие долгой непод-

вижности появлялись пролежни или контрактуры. Уход был сильно осложнен выраженным тонизированием аддукторов и длительным спазмом сгибательных мышц.

Тест. Все пациенты получили сначала пробный интратекальный болюс в размере 30 μg , растворенный в 2 мл NaCl, введенный при помощи люмбальной пункции. В случае отсутствия или неясности реакции на следующий день вводилась более высокая доза – 60 до 100 μg . У всех пациентов с латентностью в 1–2 часа появлялось существенное уменьшение роста спастического напряжения, вследствие чего проводилась имплантация катетера и программируемого электронного дозирующего лекарственного насоса.

С помощью системы внешней подачи лекарства (рис. 1) больные могут проходить тестирование в течение нескольких дней.

Пробный болюс Баклофена

Первоначальный интратекальный болюс Баклофена	25–50 μg
Повышение (самое раннее через 24 часа) до	75 μg
максимум	100 μg
Начало воздействия спустя	30–90 мин.
Максимальное воздействие спустя примерно	4 часов
Длительность действия	8–24 часов

Имплантация системы длительной интратекальной инфузии показана на рис. 2–4.

Использованная нами система дозирования лекарств содержит электронный наружно программируемый при помощи телеметрической системы микронасос. В имплантируемой системе располагается резервуар с лекарством объемом в 20 мл, который наполняется через перегородку в середине титанового корпуса размером $70,4 \times 27,5$ мм посредством пункции через атравматическую полую иглу. Минимальный срок службы литиевой аккумуляторной батареи составляет, в зависимости от требующейся скорости, 3–4 года. Современные системы имеют функциональную способность работать до семи лет. Подача лекарства не может инвазивно варьироваться в большом дозном диапазоне. Подача может происходить постоянно в форме болюса или на разных временных отрезках, например, поэтапно. Нами использовался раствор Баклофен-NaCl в концентрации 500 $\mu\text{g/ml}$ или 2000 $\mu\text{g/ml}$.



Рис. 1. Система внешней подачи лекарства, применяемая в период фазы тестов

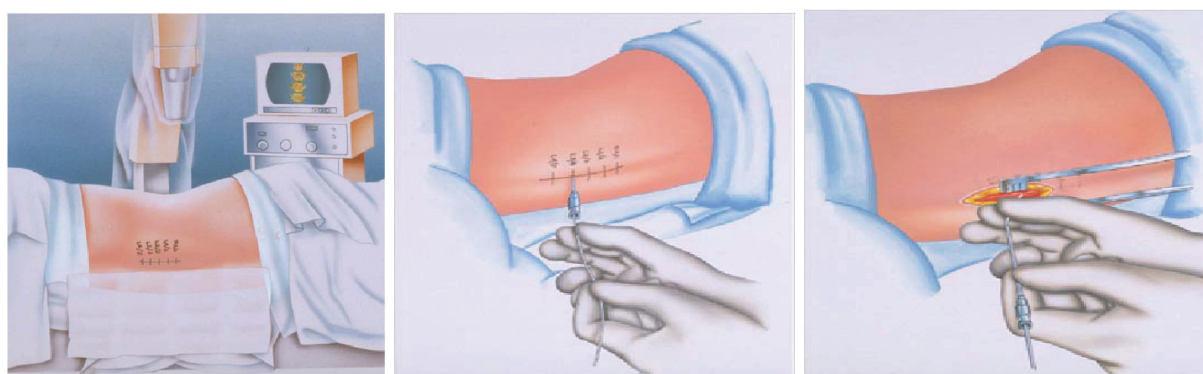


Рис. 2. Операция проводится под полным наркозом. Положение больного на боку. Через иглу Туохи вводится мягкий цельный интратекальный катетер с проволочным мандреном на уровне L2/3 или L3/4. Верхний полюс катетера продвигается в субарахноидальном пространстве на 10–15 см в краниальном направлении. Рентгенологически контролируется правильное положение кончика катетера

Результаты. Для объективности оценки эффекта к пациентам были применены клинические шкалы (шкала Эшворта для мышечного напряжения/Ashworth-15). Подсчитывались спонтанные спазмы, пациентов осматривали во время их стационарного пребывания в больнице, а также в период повторного посещения врача для наполнения системы лекарством, как правило, с интервалом в 4–6 месяцев (рис. 5).

Мышечное напряжение. В течение нескольких дней после операции доза медленно повышалась. Часто только в этой фазе определялись размеры вторичных контрактур, обусловленных многолетней спастикой. Во всех случаях удавалось эффективно, в зависимости от дозы, понизить мышечное напряжение. У пациентов, прикованных к креслу-каталке, доза повышалась до тех пор, пока мышечный тонус существенно не сни-

жался и не появлялась возможность вызвать моносинаптические и полисинаптические рефлексы. Случайные, прежде всего ночные, спонтанные спазмы все же имели место в некоторых случаях, наши пациенты были вынуждены терпеть их, чтобы избежать венозного застоя в нижних конечностях. Одновременно с уменьшением мышечного напряжения исчезали и вызванные им боли. Баклофен не оказывал воздействия на боли, возникающие при перерезке задних корешков спинного мозга, например, на фантомные боли в дистальных отделах у пациентов с поперечным поражением спинного мозга. После начальной фазы титрования дозирова-

ние лекарства оставалось постоянным в течение месяцев.

Рефлексы и спазмы. Одновременно с уменьшением мышечного напряжения наблюдалась блокада моносинаптических и полисинаптических рефлексов, а также уменьшение спонтанно появляющихся спазмов. Рефлекс Бабинского и реакция бегства больше не встречались. При этом в зависимости от дозы сначала происходило ослабление моносинаптических рефлексов, а при более высокой дозе также подавление полисинаптических рефлексов. Наоборот, повторно встречающиеся полисинаптические рефлексы были зачастую первым признаком начинающейся утраты эффекта (рис. 6).



Рис. 3. Фиксация катетера в месте пункции к межкостным связкам при помощи специального фиксатора. После формирования подкожного ложа в левой подчревной области на фасции закрепляется имплантируемый дозирующий насос

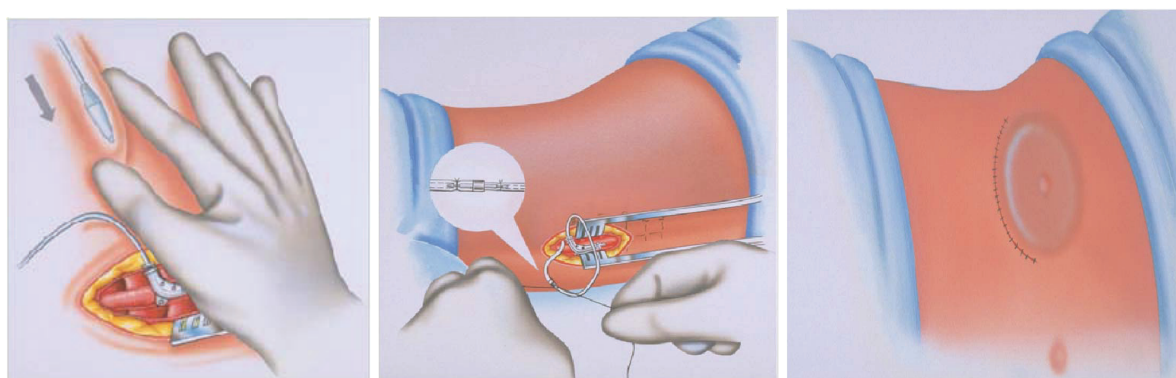


Рис. 4. Специальным проводником производится подкожное туннелирование и проводится катетер от места пункции к насосу. Катетер соединяется с насосом, производится проверка его проходимости и он располагается под насосом в глубине раны. Операционная рана ушивается наглухо

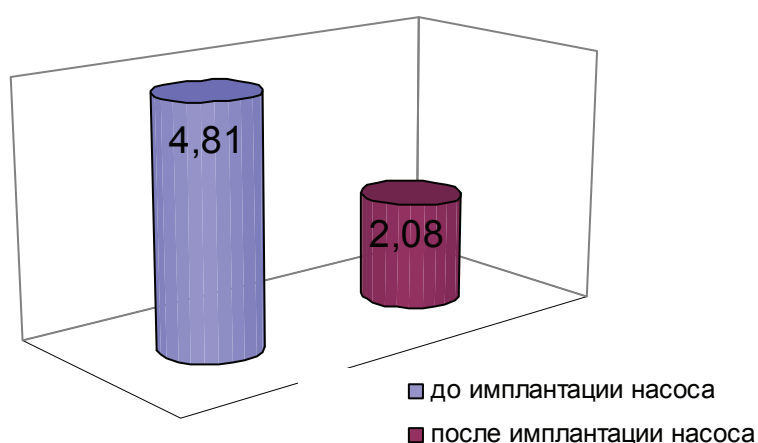


Рис. 5. Суммарная оценка по шкале Эшворта ($n = 27$)

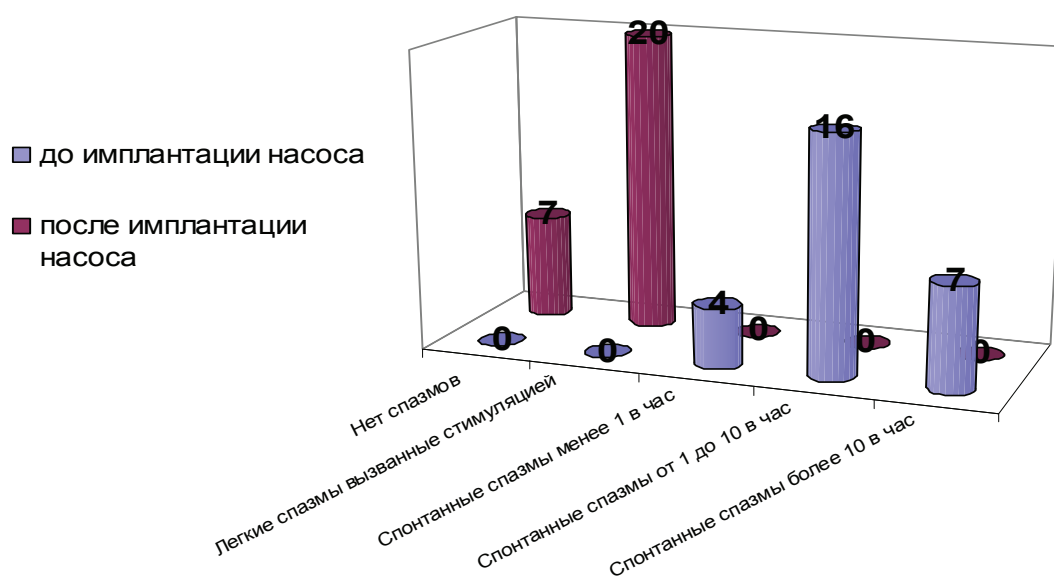


Рис. 6. Изменение рефлексов и спазмов до и после имплантации насоса

Дозирование. Доза для достижения удовлетворительного результата лечения у каждого отдельного человека различна и варьируется в диапазоне от 35 до 800 $\mu\text{g/d}$. В качестве критерия рассматривалось исчезновение моносинаптических рефлексов и слабое мышечное напряжение в нижних конечностях. Несмотря на вышеназванные осложнения, ни у одного пациента не обнаружилось систематических побочных эффектов в данном диапазоне доз (до 1000 $\mu\text{g/d}$).

Примерно в трети случаев наблюдалось уменьшение воздействия в течение 2–4 месяцев, что требовало увеличения дозы в среднем с 150 $\mu\text{g/d}$ изначально до 200 $\mu\text{g/d}$ (средний показатель – более 20 пациентов). Таким образом, на сегодняшний момент можно достичь стабильного воздействия в период до 36 месяцев. Особенно важным было увеличение дозы при полном спинальном поперечном параличе. В одном случае – при условии хорошей переносимости – потребовалось увеличение дозы с 160 $\mu\text{g/d}$ изначально до

760 µg/d. В этом случае примерно в трехмесячный период был произведен переход с Баклофена на морфин, чтобы добиться отвыкания. При интратекальном применении 3–4 мг морфина в сутки в течение 10–14 дней можно было достичь сравнительно хорошего антиспастического воздействия морфина, которое, правда, снова уменьшалось вследствие быстро развивающегося привыкания к морфину. Таким образом, регулярно осуществлялся переход обратно на Баклофен.

У некоторых пациентов при соответствующей точной дозировке можно было достичь сохранения способности ходить, т. е. можно было уменьшить мешающее и иногда болезненное увеличение мышечного напряжения до такой степени, что появлялась лучшая подвижность нижних конечностей. Это предполагало частичную функциональную сохранность кортикоспинальных путей, что имело место в данных случаях (спинальная миелопатия). Помимо этого при временной адаптации скорости тока в течение дня в некоторых случаях мы могли обеспечить достаточное тонизирование разгибающей мышцы, в то время как ночные спазмы больше не появлялись. Запрограммированное заранее изменение дозировки проявлялось клинически с латентностью от 4 до 5 часов.

Осложнения. Ни в одном случае не обнаружилось опасных для жизни осложнений, все побочные воздействия и технические проблемы были обратимы и не влекли к приостановке лечения.

При быстром увеличении дозы и при интратекальной болюсной инъекции некоторые пациенты жаловались на усталость, сонливость или помрачение сознания. Однако подобные побочные эффекты Баклофена не наблюдались при адекватном дозировании. В случае с пациенткой, страдающей рассеянным склерозом с мезенцефальными очагами, несмотря на минимальную дозировку (30–80 µg/d), снова начали происходить помутнения сознания, которые нельзя было абсолютно точно связывать с эффектом лекарства. Нельзя исключать того, что уже поврежденный до этого мезэнцефалон более чувствителен к небольшому количеству Баклофена и что ростральный поток вызвал нарушение этой функции. В данном случае с точки зрения дифференциальной диагностики можно предположить, что произошло обост-

рение основного заболевания как причины помутнения сознания.

С момента первой интратекальной инъекции, проведенной на человеке [4], по настоящее время при помощи интратекального применения Баклофена во всем мире лечилось около 3000 пациентов [5–9]. При этом использовались различные виды имплантируемых систем дозирования лекарств. Использование управляемых электроникой систем имеет значительные преимущества именно при лечении спастики. Описанные успехи являются в подавляющем большинстве воодушевляющими, поэтому сегодня мы можем говорить об уже утвердившемся методе лечения.

Риски. Первоначально сообщалось о серьезных осложнениях, в особенности вызванных незначительной передозировкой при интратекальном применении Баклофена, однако все осложнения были обратимы [3]. Это делает понятным то, что этот метод лечения, несмотря на его надежность и в целом хорошую переносимость, требует высочайшей тщательности и опыта врача. Описанные ранее аппаратные проблемы у некоторых пациентов в настоящее время можно решить за счет современных технических достижений, однако все же их нельзя с полной уверенностью исключать в будущем.

Это касается в особенности применения Баклофена потому, что до сегодняшнего дня не известен ни один фармакологический антагонист и, в случае передозировки, надо учитывать возможность появления дыхательной недостаточности и необходимости интенсивного наблюдения. Однако в сообщениях о функциональном антагонизме физостигмина говорится, что эту опасность можно уменьшить [3].

Система насосов. Следующую проблему представляет собой использование системы насосов. На сегодняшний день для продолжительного лечения спастики на рынке имеются две различные модели: система постоянного протока, которая через натекатель игольчатого типа за счет давления газа подает выверенное количество лекарства из резервуара (Isomed, Archimedes, Codman 3000), и электронная управляемая и программируемая система, которая используется нами (SynchroMed®, Medtronic Inc.) (рис. 7–9). Преимущество простого использования первой



Рис. 7. Имплантируемый насос, работающий на давлении газа



Рис. 8. Электронный насос, программируемый с помощью дистанционного пульта



Рис. 9. Электронный насос с пультом управления и программирующей системой

системы уменьшается за счет неудобного регулирования дозировки, которое возможно лишь при помощи изменения концентрации лекарственного раствора. Кроме того, скорость протока является неустойчивой, поскольку она зависит от давления в резервуаре, зависящего в свою очередь от наполнения и от температуры тела пациента. Вследствие значительных различий в необходимости дозировки у пациентов, страдающих спастикой (от 30 до 800 $\mu\text{g}/\text{d}$), и вследствие критической стабильности протока мы склонились к выбору управляемой системы, имеющей помимо вышеназванного преимущества достаточно длительный интервал дозаливки, который составляет у наших пациентов от 60 до 100 дней. Кроме того, возможно изменяющееся в течение дня дозирование у пациентов, способных ходить, или у пациентов, страдающих ночными болезненными спазмами. Разница в цене между двумя моделями незначительна. Анализы затрат и эффективности показали, что системы насосов за счет экономии затрат во время пребывания в больнице и при потреблении лекарств окупаются уже через 2 года.

1. Steardo L., Leo A., Marano E. Efficacy of Baclofen in Trigeminal Neuralgia and some Other Painful Conditions. *Europ. Neurol.* 1984. V. 23. P. 51-55.
2. Fromm G.H., Terrence C.F., Chattha A.S. Baclofen in the Treatment of Trigeminal Neuralgia: Double-Blind Study and Long-Term Follow-up // *Ann. of Neurol.* 1984. V. 15. P. 240-244.
3. Howe J., Zieglgänsberger R.W. D-Baclofen does not antagonize the Actions of L-Baclofen on Rat Neocortical neurons in vitro // *Neurosci. Lett.* 1986. V. 72. P. 99-104.
4. Kroin J.S., Penn R.D., Bessinger R.L., Arzbacher R.C. Reduced Spinal Reflexes Following Intrathecal Baclofen in the Rabbit // *Exp. Brain Res.* 1984. V. 54. P. 191-194.
5. Haas H. L., Greene R.W., Olpe H.R. Stereoselectivity of L-Baclofen in Hippocampal Slices of the Rat // *Neuroscience Lett.* 1985. V. 55. P. 1-4.
6. Henry J.L. Effects of Intravenously Administered Enantiomers of Baclofen on the Functionally Identified Units in Lumbar Dorsal Horn of the Spinal Cat // *Neuropharmacology.* 1982. V. 21. P. 1073-1083.
7. Knutsson E., Lindblom U., Martensson A. Plasma and cerebrospinal fluid levels of baclofen (Lioresal) at optimal therapeutic responses in

- spastic paresis // J. Neurol. Sci. 1974. V. 23. P. 473-484.
8. *McLellan D.L., Selwyn M., Cooper I.S.* Time Course of Clinical and Physiological Effects of Stimulation of the Cerebellar Surface in Patients with Spasticity // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1978. V. 41. P. 150-160.
 9. *Müller H., Zierski J., Dralle D., Börner U., Hoffmann O.* The effect of intrathecal baclofen on electrical muscle activity in spasticity // J. Neurology. 1987. V. 234. P. 348-352.

Zeeliger A., Bersnev V.P. Intrathecal application of baclofen in cases of spastic and chronic pain syndrome. The treatment of patients with therapy-resistant, severe paraspasticity of various origin with chronic intrathecal application of baclofen was performed with good results. Using a subcutaneously implanted, programmable drug-administration device, the muscle tone in the extremities could be continuously reduced. Only a few painful spasms occurred. This article shows the results of many studies in the foreign literature.

Key words: spasticity, intrathecal therapy, Baclofen, pumps.

Поступила в редакцию 9.06.2008 г.