

INDIKACIJE IN UČINKOVITOST ZDRAVLJENJA SPASTIČNOSTI Z INTRATEKALNO ČRPALKO

INDICATIONS FOR AND EFFECTIVENESS OF SPASTICITY TREATMENT WITH INTRATHECAL PUMP IMPLANT

mag. Klemen Grabljevec, dr. med.

Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije Soča, Ljubljana

Povzetek

Pri nekaterih pacientih z okvaro osrednjega živčevja generalizirane spastičnosti ne zmoremo obvladati s konvencionalnim zdravljenjem z zdravili in fizikalnimi načini zdravljenja. Zdravljenje z dovajanjem intratekalnega baklofena z metodo podkožno vstavljene črpalke predstavlja učinkovitejšo metodo zdravljenja generalizirane izrazite spastičnosti že od sredine 80-ih let prejšnjega stoletja; prvi pacientki iz Slovenije so črpalko vstavili leta 1993. Baklofen (Lioresal) je mišični relaksant in GABA agonist, ki z vezavo na GABA_A receptorje v zadnjih stebričkih hrbtenjače zavira sproščanje ekscitatornih nevrotransmiterjev z inhibicijo kalcijevih kanalčkov na presinaptični membrani. Taka neposredna vezava v hrbtenjači pomeni bistveno večjo učinkovitost baklofena, ki sicer ne prestopa krvno-možganske pregrade v primerjavi z zdravljenjem v obliki tablet. V Sloveniji trenutno zdravimo 81 pacientov z metodo vstavljene programirljive črpalke, še pet pacientov pa s pomočjo črpalke v intratekalni prostor prejema morfijev sulfat za lajšanje močne bolečine v obliki mono- ali dodatnega zdravljenja. V nadaljevanju prispevka so predstavljene indiciranosti in kontraindiciranosti za zdravljenje z intratekalnim baklofenom, postopek izbire in priprave pacienta za kirurški poseg oz. vstavitve črpalke, polnjenje črpalke, vodenje pacientov po vstavitvi črpalke ter možni zapleti zdravljenja. Predstavljene so tudi izkušnje centra za zdravljenje spastičnosti na Univerzitetnem rehabilitacijskem inštitutu Soča v Ljubljani.

Ključne besede:

spastičnost; intratekalni baklofen; baklofenska črpalka; okvara zgornjega motoričnega nevrona; rehabilitacija

Abstract

In some patients severe spasticity of cerebral or spinal origin cannot be treated successfully with conventional oral medication or physical modalities. Intrathecal baclofen therapy with implanted pump has been an effective treatment since mid-80s. Baclofen (Lioresal) is a muscle relaxant and potent GABA agonist that acts via GABA_A receptors at the posterior columns of spinal cord level, to inhibit the release of excitatory neurotransmitters by inhibiting the influx of calcium ions into presynaptic terminals. Such direct binding on spinal cord receptors leads to higher efficiency compared to peroral therapy, in which baclofen does not pass the brain-blood barrier. In Slovenia, there are currently 86 patients with an intrathecal pump implanted; five of those are receiving morphium sulfate as intractable pain therapy. We describe indications and contraindications for intrathecal baclofen therapy, selection and preparation of patients for surgery, the surgical procedure of pump implantation, long term follow-up with pump refill procedure, and possible complications of intrathecal baclofen therapy. In addition, the experiences of the Centre for Spasticity Treatment at the University Rehabilitation Institute Republic of Slovenia in Ljubljana are presented.

Key words:

spasticity; intrathecal baclofen; baclofen pump; upper motor neuron lesion; rehabilitation

UVOD

Spastičnost je pogost simptom pri okvari zgornjega motoričnega nevrona. V literaturi opisana pogostost funkcionalno moteče spastičnosti pri pacientih po poškodbi hrbtenjače znaša med 65 % in 78 % (1), med pacienti z multiplo sklerozo 85 % (2) in po možganski kapi 35 % (3). Generalizirano spastičnost običajno zdravimo z metodami nevrofizioterapije, ustrezno sedežno tehnologijo, s pravilnim nameščanjem pacienta v antispastične položaje, z nameščanjem ortoz in z zdravili v obliki tablet. V članku se bomo omejili na zdravljenje spastičnosti z metodo intratekalnega dovajanja baklofena. Pregled drugih metod zdravljenja spastičnosti je na voljo v domači (4, 5) in tuji literaturi (6, 7).

Predstavitev učinka intratekalnega baklofena in delovanja črpalke Baklofen (Lioresal) je mišični relaksant in GABA (γ -aminomaslena kislina) agonist, ki slabo prehaja krvno-možgansko pregrado. Pri zdravljenju z zdravilom v obliki tablet potrebujemo visoke dnevne odmerke (75 mg do 100 mg dnevno v treh do štirih odmerkih) za razmeroma šibke učinke na izrazito spastičnost, medtem ko so neželeni učinki pogosto moteči in paciente ovirajo v dnevnih aktivnostih. Baklofen deluje na receptorje GABA_B z visoko gostoto v povrhnjih plasteh zadnjih predelov hrbtenjače. Dovajan v hrbtenični kanal znotraj trde možganske ovojnice (»intratekalno«) deluje neposredno na hrbtenjačne receptorje in učinkuje na spastičnost veliko močnejše kot pri zdravljenju v obliki tablet. Učinkoviti odmerki intratekalno dovajanega baklofena so približno 100-krat manjši od običajnih odmerkov v tabletah, zaradi nizke vsebnosti v krvi pa so sistemski neželeni učinki bistveno manjši.

Zdravljenje spastičnosti z infuzijo farmakoloških učinkovin v intratekalni prostor so prvič opisali pri pacientih s spastično paraplegijo po nezgodni poškodbi hrbtenjače leta 1984 (8). Čeprav gre za zahteven postopek zdravljenja, je ta pri izbranih pacientih upravičen iz strokovnih in tudi stroškovnih vidikov, saj pri veliki večini izbranih pacientov učinkovito zmanjšuje spastičnost, ki ni dostopna drugim načinom zdravljenja; s tem olajšuje rehabilitacijo, preprečuje zaplete, ki sicer terjajo dodatno zdravljenje in zmanjšuje potrebo po drugih zdravilih (9). Avtorji poročajo, da pri 89 % pacientov zdravljenje z intratekalnim baklofenom pomembno zmanjša tudi bolečine, povezane z mišičnimi spazmi (9). Funkcionalne gibalne sposobnosti se lahko izboljšajo pri 60 % do 70 % pacientov, kar pomeni, da pomični pacienti lažje hodijo, nepomični se lažje premeščajo, lažje sedijo in bolje upravljajo aktivni in električni voziček (10, 11). Splošna kakovost življenja se zaradi manjše spastičnosti, olajšane gibljivosti in manjših bolečin izboljša pri 88 % pacientov (12).

Indikacije in zadržki za zdravljenje z metodo vstavljene baklofenske črpalke

Zdravljenje spastičnosti z baklofensko črpalco je indicirano pri hudi, moteči in razširjeni spastičnosti, ko odpovedo vsi drugi fizikalni, rehabilitacijski in farmakološki ukrepi. Poleg prisotne neobvladljive spastičnosti, ki je seveda osnovna indikacija za izbor zdravljenja, je še pomembnejši vpliv spastičnosti na pacientovo funkcijsko stanje (Tabela 1).

Tabela 1: Indikacije za zdravljenje spastičnosti z baklofensko črpalco.

Table 1: Indications for treating spasticity with baclofen pump implantation.

Neobvladljiva spastičnost spinalnega ali cerebralnega izvora, ki/Unmanageable spasticity of spinal or cerebrospinal origin that:
• ovira gibanje, sedenje ali premeščanje/ limits movement, sitting or transfer;
• ovira pacientove dnevne aktivnosti ali nego/ limits the patient's daily activities or care;
• ovira potek in znižuje učinke rehabilitacije/limits the course and effect of rehabilitation;
• ovira spanje ali dnevni počitek/limits sleep or daily rest;
• povzroča bolečino ali neugodne občutke/ causes pain or unpleasant feelings;
• potencialno lahko povzroči sekundarne zaplete (kontrakture, razjede zaradi pritiska)/can potentially cause secondary complications (contractures, pressure ulcers)

Kandidati za zdravljenje z intratekalnim dovajanjem baklofena so pacienti s hudo spastičnostjo, ki jo povzročajo različne poškodbe in bolezni osrednjega živčevja, najpogosteje nezgodne poškodbe in bolezni hrbtenjače, poškodbe in okvare možganov, multipla skleroza, možganska kap, cerebralna paraliza in nekatere degenerativne bolezni živčevja.

Vstavev črpalke je **kontraindicirana** pri hudih boleznih notranjih organov, akutnih ali kroničnih okužbah, hujših psihičnih motnjah in neobvladljivi epilepsiji. Črpalke ne moremo vgraditi pri drobnih otrocih s premajhno telesno težo (manj kot 10 kg). Pri že nastalih izrazitih kontrakturah seveda tudi baklofenska črpalca ne pomaga. Previdnost pri odločanju za vstavev je potrebna pri srčnih spodbujevalnikih in generaliziranih epileptičnih napadih.

Zapleti pri zdravljenju z intratekalnim baklofenom

Zapleti so lahko farmakološki, povezani z delovanjem baklofena, večinoma pa so tehnične narave. Zaradi nizkih odmerkov baklofena pri intratekalnem dovajanju so neželeni učinki redki, pretežno blagi in kratkotrajni, večinoma v obliki zaspanosti, omotice, glavobolov in slabosti z bruhanjem. Najšibkejši člen sistema je intratekalni silikonski kateter, ki se lahko zvije, premakne v zunajduralni prostor, odklopi od črpalke ali zamaši. Na motnje v prehodnosti katetra posumimo, če se spastičnost nenadoma in brez kliničnega razloga močno poveča. Spremenjen položaj katetra, zdrs, zaplet ali premaknitev njegovega vrha v zunajduralni prostor ugotavljamo najprej z nativnim rentgenskim (RTG) slikanjem. Neprehodnost zaradi zamašene konice pri vnetjih ali zaradi drugih vzrokov natančno dokažemo z računalniško tomografijo (CT) po vbrizganju kontrasta skozi stranski vhod črpalke, ki vodi neposredno v kateter. Zaradi zapletov s katetrom je bila pri naših pacientih potrebna revizija sistema pri šestih pacientih.

Pomembno je vedeti, da so pacienti z vstavljenjo črpalko lahko izpostavljeni preiskavi z magnetno resonanco – v aparatu jakosti 3T. Tudi v tem primeru lahko zaradi delovanja elektromagnetnega sevanja pride do prekinitve delovanja črpalke, zato je treba o taki preiskavi obvestiti zdravnika v pripravljenosti, da na mestu preiskave črpalko ponovno zažene s pomočjo telemetričnega programatorja. Drugih zadržkov pri načrtovanju zdravljenja ali diagnostičnih postopkov praktično ni, priporočamo pa posvet z zdravnikom iz tima za zdravljenje spastičnosti v primeru elektivnega ali urgentnega posega v trebušni votlini ali na hrbtenici. Seveda močno odsvetujemo neposredne udarce trdih predmetov nad vsajeno črpalko, sicer pa se lahko pacienti prosto gibljejo in uporabljajo aparature z elektromagnetnim valovanjem v splošni vsakodnevni rabi. Nad samo črpalko in v območju 15 cm okoli črpalke pacientom ne nameščamo elektrod za električno draženje ali izvajamo ultrazvočnega zdravljenja. Jakost magnetnega polja terapevtskih aparatov za magnetoterapijo je premajhna za vpliv na delovanje črpalke.

Premajhno ali prekomerno dovajanje baklofena je lahko posledica človeške napake pri programiranju odmerkov in polnjenju rezervoarja črpalke. Če se zaradi neprehodnosti katetra ali zaradi drugih vzrokov **dovajanje baklofena nenadno zmanjša** ali **prekine**, nastopijo hudi, življenjsko nevarni zapleti z motnjami zavesti, krči, zvišano telesno temperaturo ali nezavestjo v najhujših primerih. Pri vbrizgavanju kontrasta v kateter prek stranskega vhoda črpalke lahko vbrizgamo preveliko količino baklofena v hrbtenični kanal, če katetra prej ne izpraznimo. **Čezmerno dovajanje (predoziranje) baklofena** povzroča mišično hipotonijo, padeč krvnega tlaka, upočasni bitje srca, zoži zavest in oslabi dihanje. Zdravljenje zapletov zaradi premajhnega ali prevelikega odmerjanja baklofena je simptomatsko, vendar mora potekati hitro in organizirano. Ob prvih znakih vitalne ogroženosti je potreben sprejem pacienta na oddelek za intenzivno nego. Posledični učinki prekomernega odmerjanja ali odtegnitve intratekalnega baklofena so opisani v Tabeli 2.

Okužbe črpalke in katetra so lahko sekundarne pri sistemskih okužbah ali primarnih okužbah drugje. Črpalko in njen notranji

del – rezervoar, lahko okužimo pri polnjenju rezervoarja in že pri njeni vgradnji med kirurškim posegom.

Pregled zapletov zaradi okužb materiala, ki smo ga opravili na Univerzitetnem inštitutu za rehabilitacijo (13), je potrdil, da je po 127 vstavljenih baklofenskih črpalkah prišlo do okužbe ležišča črpalke v devetih primerih. V vseh primerih smo opravili zamenjavo baklofenske črpalke z novo in pri pacientu uvedli zdravljenje glede na antibiogram v sodelovanju s specialisti infektologi. Črpalke po tujih in naših izkušnjah delujejo brezhibno, dokler se ne iztroši baterija, ki jih poganja; na iztrošenost baterije pacienta opozori alarm črpalke. Ob iztrošenosti baterije zamenjamo le črpalko in ohranimo kateter v intratekalnem prostoru. Delovanje baterije pri povprečnem dnevnom odmerku traja sedem let. Pacientom in ustanovam, ki jih prve zdravijo v primeru zapletov, zagotavljamo stalno 24-urno pripravljenost zdravnika.

Učinek intratekalnega dovajanja baklofena na hojo pri pomičnih pacientih

Pacienti, ki kljub ovirajoči generalizirani ali segmentni spastičnosti lahko hodijo s pripomočkom ali brez, si seveda želijo ohraniti to funkcionalno zmožnost. Enako velja za paciente, ki napetost mišic spodnjih udov uporabljajo za presedanje. Vpliv intratekalnega baklofena na tonus spodnjih udov seveda lahko vpliva tudi na zmožnost samostojnega premikanja in oporo na spodnje ude, zato pri vseh pomičnih pacientih test učinka baklofena opravimo s kontinuiranim dovajanjem baklofena preko zunajtelesne mikročrpalke. Z uravnavanjem odmerka v kontinuiranem načinu lahko z veliko gotovostjo že pred vstavitvijo določimo odmerek zdravila, ki bo omogočal hojo ali oporo na spodnje ude, ki jo pacienti potrebujejo za presedanje.

V program zdravljenja z intratekalnim baklofenom je trenutno vključenih devet pacientov, ki so ob začetku zdravljenja oziroma pred vstavitvijo lahko hodili; pri dveh pacientih je prišlo do spremembe stanja do te mere, da niso več samostojno pomični. Od dveh primerov ima en pacient diagnozo cerebralna paraliza in ena pacientka diagnozo multipla skleroza. Sedem pacientov

Tabela 2: Učinki prekomernega dovajanja in odtegnitve intratekalnega baklofena.

Table 2: Effects of overdose and withdrawal of intrathecal baclofen

Prekomerno dovajanje/ Overdose	Odtegnitev/Withdrawal
Mišična oslabelost in hipotonija/Muscle weakness and hypotonia	Nenadno in nepojasnjeno povišan mišični tonus/ Sudden and unexplained increased muscle tonus
Slabost in bruhanje/Nausea and vomiting	Generalizirana srbečica/Generalised rash
Hipersalivacija/Hypersalivation	Hipertermija/ Hyperthermia
Zmedenost/Disorientation	Avtonomna disrefleksija pri okvari hrbtenjače/ Autonomic dysreflexia in spinal cord injury
Vrtoglavica/Dizziness	Padeč krvnega tlaka/ Drop in blood pressure
Zaspanost/Sleepiness	Halucinacije/ Hallucinations
Glavobol/ Headache	Mišični rigor/ Muscular rigor

je ohranilo zmožnost hoje tudi več let po vstavitvi baklofenske črpalke. Dve pacientki sta po vstavitvi baklofenske črpalke lahko pričeli hoditi na sobne razdalje. Ena pacientka ima diagnozo nepojasnjena degenerativna bolezen osrednjega živčevja, druga pacientka pa diagnozo sindrom okorele osebe (*angl.* stiff person syndrome). Naše izkušnje so v skladu s podatki iz literature, ki opisujejo ohraneno samostojno hojo pri 75 % do 100 % pacientov po vstavitvi baklofenske črpalke (14).

Učinek intratekalnega baklofena na funkcijo, kakovost življenja in izraženost spastičnosti

Uvedba zdravljenja z baklofensko črpalko vpliva tako na izraženo spastičnosti kot tudi na funkcijo (15-19). Zdravljenje lahko v primeru funkcionalno ovirajoče spastičnosti uvedemo že v treh do šestih mesecih po kapi. Pri visoko funkcionalnih pacientih lahko pričakujemo izboljšanje hitrosti, varnosti in vzorca hoje ter krajši čas za izvajanje dnevnih aktivnosti na področju higijene in oblačenja. Pomemben učinek je tudi ukinitiv zdravljenja z zdravili za zmanjšanje spastičnosti in boljše sodelovanje pri nameščanju in uporabi ortoz. Pri pacientih v nizkem funkcionalnem stanju uvedba zdravljenja z baklofensko črpalko olajša breme nege, preprečuje sekundarne zaplete spastičnosti, omogoča lažje in daljše nameščanje ortoz ter omogoča spanec in počitek.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje spastičnosti z dovajanjem intratekalnega baklofena s pomočjo črpalke je invazivna, vendar reverzibilna in učinkovita terapevtska metoda. Vsaditev črpalke je indicirana pri hudi in moteči spastičnosti, ko odpovedo vsa druga sredstva zdravljenja in kadar s testiranjem z začasnim dovajanjem intratekalnega baklofena potrdimo ugodne klinične in funkcijske učinke. Znižanje spastičnosti ob dovajanju baklofena v hrbtenični kanal s pomočjo vsajene črpalke izboljša gibalne sposobnosti pacientov, olajša dnevne aktivnosti, nego in rehabilitacijo. Pacienti imajo manj motečih in bolečih spazmov, zato imajo omogočen nočni in dnevni počitek, s čimer se dodatno izboljša tudi kakovost življenja. Ob manjšem številu zapletov, povezanih z izrazito spastičnostjo, pacienti potrebujejo manj dodatnega zdravljenja in zdravil v obliki tablet, kar tudi iz ekonomskih vidikov opravičuje zdravljenje z metodo baklofenske črpalke.

Literatura:

- Maynard FM, Karunas RS, Waring KP. Epidemiology of spasticity following traumatic SCI. *Arch Phys Med Rehabil.* 1990;71:566-9.
- Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2004;10:589-95.
- Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke.* 2004;35:134-9.
- Gregorič M. Zdravljenje spastičnosti z baklofensko črpalko. *Paraplegik.* 2002;92:8-10.
- Gregorič M. Terapija spastičnosti. V: Štefančič M, ur. *Osnove fizikalne medicine in rehabilitacije gibalnega sistema.* Ljubljana: DZS; 2003:453-63.
- Gomley ME, O'Brien CF, Yablon SA. A clinical overview of treatment decisions in the management of spasticity. *Muscle Nerve Suppl.* 1997;6:S14-20.
- Goldstein EM. Spasticity management: an overview. *J Child Neurol.* 2001;16:16-23.
- Penn RD, Kroin JS. Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. *Lancet.* 1984; 1(8385):1078.
- Sampson FC, Hayward A, Evans G, Morton R, Collett B. Functional benefits and cost/benefit analysis of continuous intrathecal baclofen infusion for the management of severe spasticity. *J Neurosurg.* 2002;96(6):1052-7.
- Campbell SK, Almeida GL, Penn RD, Corcos DM. The effects of intrathecally administered baclofen on function in patients with spasticity. *Phys Ther.* 1995;75:352-62.
- Stempien L, Tsai T. Intrathecal baclofen pump use for spasticity: a clinical survey. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000;79(6):536-41.
- Staal FC, Arends A, Ho S. A self-report of quality of life of patients receiving intrathecal baclofen therapy. *Rehab Nurs.* 2003;28:159-63.
- Groleger Sršen K, Grabljevec K, Haber B, Benedičič M. Twenty years' experience with intrathecal baclofen therapy in Slovenia: single institution retrospective analysis of complications. 2022. (članek v pripravi).
- Lee HP, Win T, Balakrishnan S. The impact of intrathecal baclofen on the ability to walk: a systematic review. *Clin Rehabil.* 2023;37(4):462-77.
- Francisco GE, Boake C. Improvement in walking speed in poststroke spastic hemiplegia after intrathecal baclofen therapy: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003; 84(8):1194-9.
- Rémy-Néris O, Tiffreau V, Bouilland S, Bussel B. Intrathecal baclofen in subjects with spastic hemiplegia: assessment of the antispastic effect during gait. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(5):643-50.
- Horn TS, Yablon SA, Chow JW, Lee JE, Stokic DS. Effect of intrathecal baclofen bolus injection on lower extremity joint range of motion during gait in patients with acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(1):30-4.
- Schiess MC, Oh IJ, Stimming EF, Lucke J, Acosta F, Fisher S. Prospective 12-month study of intrathecal baclofen therapy for poststroke spastic upper and lower extremity motor control and functional improvement. *Neuromodulation.* 2011;14(1):38-45.
- Creamer M, Cloud G, Kossmehl P, Yochelson M, Francisco GE, Ward AB, et al. Effect of Intrathecal baclofen on pain and quality of life in poststroke spasticity. *Stroke.* 2018;49(9):2129-37.