

ИНТРАТЕКАЛЬНАЯ БАКЛОФЕНОВАЯ ТЕРАПИЯ В РОССИИ: НАЦИОНАЛЬНЫЙ РЕГИСТР СПАСТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

DOI: 10.17691/stm2018.10.4.19

УДК 616.74–009.12–085

Поступила 10.08.2018 г.



И.Н. Морозов, д.м.н., руководитель центра нейрореабилитации пациентов с позвоночно-спинномозговой патологией¹;

K.V. Slavin, Professor, Head of Stereotaxic and Functional Neurosurgery Department²

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина, 10/1, Н. Новгород, 603005;

²University of Illinois at Chicago, 1200 W Harrison St., Chicago, IL 60607, USA

Больные с грубой мышечной спастичностью продолжают оставаться наиболее сложной и устойчивой к терапиям группой нейрореабилитационных пациентов. За несколько лет применения в России интратекальная баклофеновая терапия становится результативным методом лечения спастичности, резистентной к другим терапиям и грубо нарушающей качество жизни пациентов. Несмотря на широкое признание, требуются уточнения потребности данного метода в реальной клинической практике, выработка общих рекомендаций по ведению таких пациентов.

Разработан протокол Национального проспективного регистра лечения спастических состояний с помощью интратекальной баклофеновой терапии в Российской Федерации и создан доступный электронный ресурс, который позволяет систематизировать данные о состоянии терапии пациентов со спастичностью, провести анализ применяемых схем лечения, оценить его исходы и частоту встречаемости нежелательных явлений в широкой популяции.

Ключевые слова: мышечная спастичность; интратекальная баклофеновая терапия; регистр лечения спастических состояний.

Как цитировать: Morozov I.N., Slavin K.V. Intrathecal baclofen therapy in Russia: national register of spastic states. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2018; 10(4): 159–163, <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.4.19>

English

Intrathecal Baclofen Therapy in Russia: National Register of Spastic States

I.N. Morozov, MD, DSc, Head of the Center of Neurorehabilitation of Patients with Vertebral and Cerebrospinal Pathology¹;

K.V. Slavin, Professor, Head of Stereotaxic and Functional Neurosurgery Department²

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

²University of Illinois at Chicago, 1200 W Harrison St., Chicago, IL 60607, USA

Patients with severe muscle spasticity are still one of the most complicated and resistant to therapies groups of neurorehabilitation patients. During the last several years of its application intrathecal baclofen therapy has become an effective method of treating spasticity which is resistant to other therapies and has a negative impact on patients' quality of life. Despite its wide acknowledgement some clarification is needed to confirm the actual need in this method for the current clinical practice as well as the development of general recommendations for treating these patients.

There was a protocol of National Prospective Register for treating spastic states with intrathecal baclofen therapy in the Russian Federation developed and there was an available electronic source created, which allows to organize the data on the therapy of patients with spasticity, analyze the therapy schemes used, evaluate the therapy outcomes and frequency of adverse events in a wide population.

Key words: muscle spasticity; intrathecal baclofen therapy; register of spastic states treatment.

Для контактов: Морозов Иван Николаевич, e-mail: ivanmorozov@list.ru

Введение

Спастичность как один из компонентов синдрома поражения верхних моторных нейронов характеризуется зависимым от скорости распространения изменением мышечного тонуса и повторяющимися произвольными сокращениями скелетных мышц (спазмами) [1]. Мышечная ригидность затрудняет движения пациента, произвольные подергивания конечностей и всего тела влияют на его мобильность, сон и способность к самообслуживанию. Инвалидизирующий высокий тонус мышц в 40–68% случаев наблюдается у пациентов, перенесших позвоночно-спинномозговую травму, и у 65–84% пациентов с рассеянным склерозом [1]. Тяжелая мышечная спастичность встречается у 20–25% постинсультных больных [2–6], частота развития грубой мышечной спастичности после тяжелой черепно-мозговой травмы достигает 85% [7–10]. Особую актуальность гипертонус мышц приобретает у детей. Спастические парезы развиваются у 65–98% детей с ДЦП [11–13]. Менее изучена встречаемость патологически измененного тонуса мышц у пациентов, перенесших миелит, спинальный инсульт и миелоишемию.

Традиционное лечение спастичности предполагает использование методов лечебной гимнастики, массажа, рефлексотерапии, физиотерапии, введение ботулинического токсина в двигательные точки спастически сокращенных мышц. Особенно эффективна ботулинотерапия при эквино-варусной деформации стопы, вызванной спастичностью задней группы мышц голени, и высоком тонусе мышц-сгибателей запястья и пальцев, т.е. при локализованной, фокальной спастичности [2, 14, 15].

Хирургические операции для уменьшения спастичности возможны на четырех уровнях — на головном мозге (электрокоагуляция бледного шара, вентролатерального ядра таламуса или мозжечка), спинном мозге (селективная задняя ризотомия), периферических нервах (рассечение периферических нервов), мышцах или их сухожилиях. До 80-х годов XX в. основным способом лечения тяжелых спастических синдромов являлись деструктивные нейрохирургические вмешательства — задняя селективная ризотомия и DREZ-томия. Их эффект был основан на разрушении цепи стретч-рефлекса, за счет чего происходило рефлекторное снижение спастичности. Несмотря на высокую эффективность, эти вмешательства имеют один существенный недостаток: в ряде случаев после операции у больных может развиваться неконтролируемая мышечная слабость, что нарушает локомоторные функции у категории пациентов, использующих мышечный тонус для ходьбы.

Наиболее широко применяемым препаратом для лечения спастичности с момента введения в практику в 1971 г. стал баклофен [16]. Однако при приеме внутрь он плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому для получения терапевтического

эффекта необходима высокая концентрация препарата в крови, что позволяет достичь удовлетворительного уровня его в цереброспинальной жидкости. Кроме того, прием пероральных миорелаксантов, требующий высоких терапевтических дозировок, неизбежно приводит к развитию побочных эффектов [8, 9].

О первом интратекальном введении баклофена было сообщено в 1984 г. Терапевтическая концентрация препарата в цереброспинальной жидкости была достигнута при дозе, в 400–1000 раз меньшей, чем при приеме внутрь. С этого времени интратекальная баклофеновая терапия (ITB) с использованием имплантируемых пациентам резервуаров (программируемых лекарственных помп) является эффективным методом лечения нефокальных спастических синдромов, с 1993 г. — ДЦП, с 2000 г. — гиперкинезов и вторичной дистонии различной этиологии, нарушающих качество жизни пациента, резистентных к традиционному хирургическому и медикаментозному лечению [1, 3, 5, 17, 18]. С 2010 г. ITB используют в России.

Принцип действия помпы связан с дозированной подачей баклофена в субарахноидальное пространство спинного мозга. Баклофен является агонистом ГАМК-ергических рецепторов альфа-мотонейронов спинного мозга. Действуя на рецепторы, препарат угнетает тоническую активность мотонейронов, приводит к снижению патологического мышечного тонуса. Благодаря такому механизму действия хроническая интратекальная терапия влияет не только на спастический компонент мышечного тонуса, который реализуется через дугу стретч-рефлекса, но и на ригидный, реализуемый за счет влияний нисходящих трактов экстрапирамидной системы.

Согласно информации Medtronic Evidence Compendium, в США на 2016 г. зарегистрировано 649 тыс. пациентов со спастичностью, обусловленной ДЦП; 268 тыс. — рассеянным склерозом, причем медикаментозно-резистентные формы выявлены в 50 и 38% случаев соответственно; у 172 тыс. обследованных спастичность развилась вследствие позвоночно-спинномозговой травмы и у 1,5 млн. — после церебрального инсульта. У 83 тыс. спинальных и 438 тыс. постинсультных пациентов повышенный инвалидизирующий тонус мышц был резистентен к медикаментозной терапии, кинезотерапии и физиотерапии [19, 20].

В России в настоящий момент насчитывается более 250 тыс. инвалидов-спинальников, из них у 100 тыс. пациентов отмечается мышечная спастичность, обусловленная травматическим повреждением спинного мозга, причем у трети из них тонус мышц резистентен к традиционной терапии [21, 22]. Ежегодно в РФ диагностируют свыше 400 тыс. инсультов. Основным постинсультным дефектом, инвалидизирующим больных, является спастический гемипарез (до 80% случаев) [21, 22].

Достоверных данных о частоте встречаемости медикаментозно-резистентной спастичности, нарушаю-

щей качество жизни пациентов с демиелинизирующими заболеваниями, ДЦП, церебральной патологией, в России нет. Однако, учитывая значительную популяцию таких пациентов, следует предположить, что реальная потребность в ИТВ гораздо выше, чем число баклофеновых помп, имплантируемых ежегодно. За тридцать лет существования такой терапии в мире установлено более 280 тыс. помп, за годы применения метода в России, по данным клиник, — всего около 500 устройств.

Для дальнейшего развития ИТВ в России и оказания качественной высокотехнологичной медицинской помощи необходимо создание системы, позволяющей выполнять адекватный отбор пациентов с учетом показаний к применению терапии, корректный подбор суточной дозы и режима введения, грамотное многолетнее наблюдение и обучение пациентов после имплантации помпы. Однако на сегодняшний день в стране нет данных о реальной картине применения ИТВ. Отечественные публикации на эту тему единичны [1, 23].

Получение данных из российских центров, применяющих ИТВ у пациентов со спастическими состояниями, их систематизацию, анализ, оценку исходов лечения и нежелательных явлений с последующей разработкой практических рекомендаций мы определили как цель для создания Национального проспективного регистра, оценивающего положение в России с использованием данного вида терапии.

Материалы и методы

Для изучения состояния интратекальной баклофеновой терапии в России мы считали необходимым изучить следующие данные:

показания, по которым была проведена имплантация помпы, и соответствие им выполненной терапии; адекватность предшествующей медикаментозной терапии миорелаксантами;

кратность и своевременность перезаправок помп, комплаентность пациентов к перезаправкам;

корректность проведения программирования помпы.

Для оценки эффективности ИТВ мы отобрали наиболее распространенные и чувствительные методики изучения:

мышечной спастичности (по шкале Ашфорта);

частоты мышечных спазмов (по одноименной шкале);

выраженности обусловленного спастичностью болевого синдрома (по шкале ВАШ);

нарушения жизнедеятельности (по модифицированной шкале Рэнкин);

качества жизни больного (по индексу Карновского).

Для оценки безопасности проведенной терапии мы систематизировали нежелательные явления, связанные с фармакокинетикой и фармакодинамикой лекарственного препарата баклофен и обусловленные процедурой и/или устройством помпы.

Полученные данные позволили определить причины и частоту встречаемости осложнений баклофеновой терапии.

В России пациенты с интратекальной терапией наблюдаются в 20 центрах, в том числе в семи из них — дети. Анкетирование сотрудников этих центров легло в основу отбора критериев будущего Регистра.

В Регистр (англ. *registry* — регистрационное исследование) предполагалось включить всех пациентов (взрослых и детей) с имплантированной помпой для интратекального введения баклофена вне зависимости от срока давности применения терапии (на этапах имплантации помпы, реимплантации помпы после окончания срока ее службы, перезаправки и/или перепрограммирования помпы) по различным показаниям, отвечающим критериям включения.

Были определены следующие критерии включения пациентов в Регистр:

1) подписанное информированное согласие на участие в Регистре (для детей — от родителей или законных представителей);

2) наличие имплантированной помпы для интратекального введения баклофена.

Критерий невключения пациентов в Регистр — отказ от подписания информированного согласия.

Критерии исключения пациентов из Регистра:

1) добровольный отказ пациента от дальнейшего участия в Регистре;

2) необходимость эксплантации помпы;

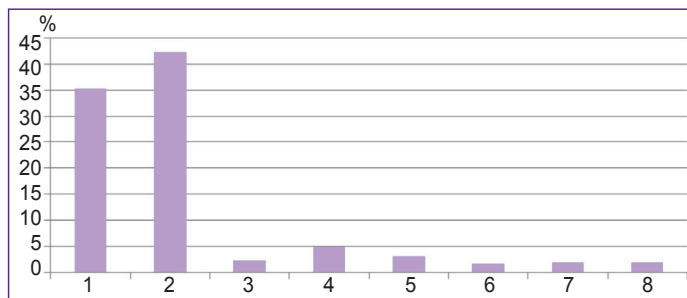
3) смерть пациента.

Результаты

Для достижения поставленной цели в результате исследования были решены две задачи:

1. Разработан протокол Национального проспективного регистра лечения спастических состояний с помощью интратекальной баклофеновой терапии в Российской Федерации. В этом Регистре систематизированы проблемы лечения спастических состояний с помощью помповой терапии в реальной клинической практике, последовательно прописаны содержание каждого визита, параметры терапии, инструменты оценки ее эффективности, нежелательные явления или осложнения терапии и результаты, которые на каждом визите отражаются в индивидуальной регистрационной карте пациента.

2. Создана автоматизированная информационная система (АИС). Система доступна на специализированном интернет-ресурсе с персонального места сотрудника каждого исследовательского центра. Регистрация на интернет-ресурсе позволяет осуществлять доступ и управлять данными пациентов. Специалист координационного центра имеет доступ к данным, вводимым в АИС из любого центра. Составлена электронная индивидуальная регистрационная карта пациента, заполнение которой при каждом визите (включения, наблюдения, заключи-



Причины спастичности у больных, которым выполнена ИТВ, по данным Регистра:

1 — ДЦП; 2 — позвоночно-спинномозговая травма; 3 — черепно-мозговая травма; 4 — рассеянный склероз; 5 — миелоишемия; 6 — миелит; 7 — острое нарушение мозгового кровообращения; 8 — болезнь Штрюмпеля

тельным) позволяет корректно, количественно, ранжированно, унифицированно собирать информацию по демографическим (визит включения) и клинико-лабораторным данным, по результатам эффективности лечения (шкалы оценки спастичности, боли, качества жизни и жизнедеятельности), по параметрам работы помпы и нежелательным явлениям. Система автоматически генерирует ежемесячные отчеты, позволяющие оценивать корректность вводимой информации, выделять пропущенные сведения по каждому центру, принимающему участие в Регистре, осуществлять промежуточные отчеты по любой группе параметров (эпидемиологическим, эффективности терапии, нежелательным явлениям), автоматически регулярно редактировать и проверять на достоверность все учащаемые данные.

При работе над Регистром мы получили достаточно информации, что позволяет анализировать сложившуюся ситуацию и принимать адекватные решения.

Регистр организован как проспективное исследование, т.е. все процедуры исследования происходят по наступлению клинических исходов. Получены первые результаты, согласно которым 2/3 пациентов с ИТВ — мужчины. Средний возраст взрослых с момента включения в регистр составил 37 [24; 65] лет.

Среди причин спастичности лидируют последствия позвоночно-спинномозговой травмы и ДЦП (см. рисунок).

У обследованных установлено достоверное снижение спастичности не менее чем на 1 балл по шкале Ашфорта (в группе больных рассеянным склерозом достоверного снижения тонууса не получено).

Среди нежелательных явлений, связанных с процедурой проведения ИТВ, чаще отмечают проблемы с катетером (миграция, нарушение проходимости) — в 2,5% случаев и инфицирование насосного кармана — 3,8% случаев, а среди осложнений, обусловленных фармакокинетикой и фармакодинамикой препарата, — диплопию и головокружение (у 5% пациентов).

Заключение

Мышечная спастичность грубо нарушает качество жизни пациентов с последствиями травм и заболеваний нервной системы, и ее лечение пока остается нерешенной проблемой. Тем не менее за несколько лет

применения в России интратекальная баклофеновая терапия стала самым результативным методом лечения спастичности, резистентной к другим терапиям и грубо нарушающей качество жизни пациентов.

Создан Национальный проспективный регистр лечения спастических состояний с помощью интратекальной баклофеновой терапии в Российской Федерации, разработаны протокол и доступный электронный ресурс, что позволит систематизировать терапию пациентов в стране, контролировать использование метода интратекальной баклофеновой терапии, оценивать эффективность проведенного лечения.

Данные Регистра позволят формировать рекомендации по лечению больных: уточнять критерии отбора пациентов, анализировать полученные результаты, исходы и осложнения, уточнять нюансы процедуры и правила ведения больных.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась какими-либо источниками.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература/References

1. Морозов И.Н., Ушаков А.И. ИТВ терапия спастичности. Поликлиника 2017; 4–2: 38–40. Morozov I.N., Ushakov A.I. ITB therapy of spasticity. *Poliklinika* 2017; 4–2: 38–40.
2. Парфенов В.А. Постинсультная спастичность и ее лечение. Русский медицинский журнал 2006; 9: 689. Parfenov V.A. Post-stroke spasticity and its treatment. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2006; 9: 689.
3. Francisco G.E., Boake C. Improvement in walking speed in poststroke spastic hemiplegia after intrathecal baclofen therapy: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84(8): 1194–1199, [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(03\)00134-5](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(03)00134-5).
4. Ivanhoe C.B., Francisco G.E., McGuire J.R., Subramanian T., Grissom S.P. Intrathecal baclofen management of poststroke spastic hypertonia: implications for function and quality of life. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87(11): 1509–1515, <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.08.323>.
5. Meythaler J.M., Guin-Renfroe S., Brunner R.C., Hadley M.N., Francisco G.E. Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke. *Stroke* 2001; 32(9): 2099–2109, <https://doi.org/10.1161/hs0901.095682>.

6. Schiess M.C., Oh I.J., Stimming E.F., Lucke J., Acosta F., Fisher S., Simpson R.K. 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, <https://doi.org/10.1111/j.1525-1403.2010.00308.x>.
7. Becker R., Alberti O., Bauer B.L. Continuous intrathecal baclofen infusion in severe spasticity after traumatic or hypoxic brain injury. *J Neurol* 1997; 244(3): 160–166, <https://doi.org/10.1007/s004150050067>.
8. Meythaler J.M., DeVivo M.J., Hadley M. Prospective study on the use of bolus intrathecal baclofen for spastic hypertonia due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77(5): 461–466, [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(96\)90034-9](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(96)90034-9).
9. Meythaler J.M., Guin-Renfroe S., Grabb P., Hadley M.N. Long-term continuously infused intrathecal baclofen for spastic-dystonic hypertonia in traumatic brain injury: 1-year experience. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80(1): 13–19, [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(99\)90301-5](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(99)90301-5).
10. Ordia J.I., Fischer E., Adamski E., Spatz E.L. Continuous intrathecal baclofen infusion delivered by a programmable pump for the treatment of severe spasticity following traumatic brain injury. *Neuromodulation* 2002; 5(2): 103–107, <https://doi.org/10.1046/j.1525-1403.2002.02015.x>.
11. Albright A.L., Cervi A., Singletary J. Intrathecal baclofen for spasticity in cerebral palsy. *JAMA* 1991; 265(11): 1418–1422, <https://doi.org/10.1001/jama.1991.03460110084029>.
12. Butler C., Campbell S. Evidence of the effects of intrathecal baclofen for spastic and dystonic cerebral palsy. AACPD Treatment Outcomes Committee Review Panel. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42(9): 634–645, <https://doi.org/10.1017/s0012162200001183>.
13. Gilmartin R., Bruce D., Storrs B.B., Abbott R., Krach L., Ward J., Bloom K., Brooks W.H., Johnson D.L., Madsen J.R., McLaughlin J.F., Nadell J. Intrathecal baclofen for management of spastic cerebral palsy: multicenter trial. *J Child Neurol* 2000; 15(2): 71–77, <https://doi.org/10.1177/088307380001500201>.
14. Simpson D.M., Gracies J.M., Graham H.K., Miyasaki J.M., Naumann M., Russman B., Simpson L.L., So Y. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70(19): 1691–1698, <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000311391.00944.c4>.
15. Lindsay C., Kouzouna A., Simcox C., Pandyan A.D. Pharmacological interventions other than botulinum toxin for spasticity after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD010362, <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010362.pub2>.
16. Jones R.F., Lance J.W. Baclofen (Lioresal) in the long-term management of spasticity. *Med J Aust* 1976; 1(18): 654–657.
17. Gwartz B.L. Intrathecal baclofen for spasticity caused by thrombotic stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80(5): 383–387, <https://doi.org/10.1097/00002060-200105000-00014>.
18. 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): 643–650, [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(02\)04906-7](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(02)04906-7).
19. *Medtronic ITB evidence compendium*. Minneapolis; USA; 2017.
20. Creamer M., Cloud G., Kossmehl P., Yochelson M., Francisco G.E., Ward A.B., Wissel J., Zampolini M., Abouihia A., Berthuy N., Calabrese A., Loven M., Saltuari L. Intrathecal baclofen therapy versus conventional medical management for severe poststroke spasticity: results from a multicentre, randomised, controlled, open-label trial (SISTERS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89(6): 642–650, <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317021>.
21. Ведение больных с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы на втором и третьем этапах медицинской и медико-социальной реабилитации. Клинические рекомендации. Под ред. Ивановой Г.Е., Воловец С.А., Морозова И.Н. М; 2017; 320 с. *Vedenie bol'nykh s posledstviyami pozvonочно-spinnomozgovoy travmy na vtorom i tret'em etapakh meditsinskoj i mediko-sotsial'noy reabilitatsii. Klinicheskie rekomendatsii* [Management of patients with consequences of a spinal injury at the second and third stages of medical and medical-social rehabilitation. Clinical recommendations]. Pod red. Ivanovoy G.E., Volovets S.A., Morozova I.N. [Ivanova G.E., Volovets S.A., Morozov I.N. (editors)]. Moscow; 2017; 320 p.
22. Морозов И.Н. Позвоночно-спинномозговая травма: восстановительное лечение в промежуточном и позднем периодах. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Н. Новгород; 2011. Morozov I.N. *Pozvonочно-spinnomozgovaya travma: vosstanovitel'noe lechenie v promezhtuchochnom i pozdnem periodakh*. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Spinal injury: rehabilitation treatment in the intermediate and late periods. DSc Thesis]. Nizhny Novgorod; 2011.
23. Бикмуллин Т.А., Левин М.С., Бариев Э.Р., Хакимова Ф.Н. Особенности ведения больных после установки баклофеновой помпы. *Практическая медицина* 2017; 1: 96–100. Bikmullin T.A., Levin M.S., Bariev E.R., Khakimova F.N. Features of treatment after of baklofen pump implantation. *Prakticheskaya meditsina* 2017; 1: 96–100.