



Farmakoterapia spastyczności

Pharmacological treatment of spasticity

DAGMARA MIROWSKA^{1,2}, ANDRZEJ CZŁONKOWSKI¹

Z: 1. Katedry i Zakładu Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie
2. II Kliniki Neurologicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE. *Cel.* Autorzy artykułu dokonują krótkiego przeglądu najczęściej stosowanych metod farmakoterapii spastyczności. *Poglądy.* Leczenie niedowładu spastycznego to trudne zadanie dla lekarzy i fizjoterapeutów. Jak do tej pory, nie udało się stworzyć jednolitych zasad leczenia farmakologicznego. Omówiono podstawowe leki stosowane w leczeniu spastyczności podawane miejscowo, dokałowo lub doustnie. Wskazano cele i zasady takiego leczenia, przesłanki wyboru odpowiednich leków oraz efekty ich działania.

SUMMARY. *Aim.* The authors present a brief review of the most popular pharmacological approaches to the therapy of spasticity. *Review.* The treatment of spastic paresis is a difficult task for neurologists and physiotherapists. No uniform principles of pharmacological treatment have been developed so far. Basic pharmaceuticals administered locally, orally or intrathecally in the treatment of spasticity are discussed. The aims and principles of such treatment are outlined, as well as recommendations for selection of appropriate drugs, and their effects.

Słowa kluczowe: spastyczność / leki zmniejszające napięcie mięśniowe
Key words: spasticity / skeletal muscle relaxants

Spastyczność stanowi istotne wyzwanie terapeutyczne zarówno dla neurologów, jak i rehabilitantów, ze względu na częste występowanie w różnych chorobach neurologicznych, m.in. w przebiegu dziecięcego porażenia mózgowego (DPM), u chorych po przebytym udarze mózgu, urazie głowy, u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [1]. Niedowład spastyczny jest zaburzeniem ruchowym ze wzmożeniem odruchów tonicznych na rozciąganie zależne od szybkości tego rozciągania. Charakteryzuje się objawami dodatnimi pod postacią wygórowanych odruchów ścięgnistych, odruchów patologicznych, klonusów, nadpobudliwości układu autonomicznego oraz objawami ujemnymi, czyli niedowładem mięśni, ich nadmiernej męczliwości, brakiem precyzji ruchów.

W patofizjologii spastyczności ważnym elementem jest zaburzenie równowagi między mechanizmami pobudzającymi i hamującymi aktywność motoneuronów alfa i gamma w rdzeniu kręgowym. Szczególną rolę przypisuje się mechanizmom segmentalnym na poziomie rdzenia kręgowego, obejmującym liczne interneurony. Ograniczenie ich funkcjonowania poprzez utratę nad nimi kontroli przez ośrodki nadrdzeniowe prowadzi często do nadpobudliwości motoneuronów i wzrostu napięcia mięśniowego. Dodatkowo, pewną rolę w pogłębianiu spastyczności odgrywają właściwości mięśni, które pod wpływem długotrwałego wzrostu napięcia prowadzą do rozwoju utrwalonych przykurczów. Zaburzenie równowagi między antagonistycznymi grupami mięśni (np. prostownikami

i zginaczami) często powoduje znaczne upośledzenie czynności porażonej kończyny przy niewielkim nawet jej niedowładzie [2, 3]. Ponadto, oprócz pogłębiania niesprawności, spastyczność uniemożliwia efektywną rehabilitację, ogranicza wykonywanie czynności pielęgnacyjnych, przysparzając jednocześnie choremu wiele cierpień [4]. Mimo, że spastyczność jest bardzo ważnym i częstym problemem terapeutycznym nie udało się, jak do tej pory, stworzyć jednolitych wytycznych jej leczenia farmakologicznego. Trzeba także pamiętać, że spastyczność nie zawsze takiej terapii wymaga. Określenie celów leczenia powinno być zawsze zindywidualizowane, ponieważ w niektórych przypadkach spastyczność jest korzystna dla chorego, np. u pacjentów po przebytym udarze mózgu z niedowładem połowicznym, gdzie zwiększone napięcie mięśni prostowników kończyny dolnej umożliwi samodzielne stanie i chodzenie. Zniesienie spastyczności w takim przypadku nie tylko nie polepszyłoby warunków do przywracania prawidłowej czynności niedowładnej kończyny, ale nawet ograniczyłoby jej sprawność.

Leki zmniejszające napięcie mięśniowe w zależności od drogi podania można podzielić na [5]:

- leki podawane miejscowo – do mięśnia (toksyna botulinowa, alkohol, fenol),
- leki podawane dokanałowo (baklofen),
- leki podawane doustnie (np. diazepam, baklofen, tizanidyna, tolperizon, dantrolen).

LEKI PODAWANE MIEJSCOWO

W terapii spastyczności leki miejscowo znieczulające (np. lidokainę, etidokainę, bupiwakainę) zastosowano po raz pierwszy przed ok. 40 laty. Leki te w odpowiednio dobranych stężeniach nie powodują niszczenia komórek nerwowych, a ich mechanizm działania ogranicza się do hamowania przewodzenia w neuronach ośrodkowych i obwodowych poprzez blokowanie kanałów sodowych i zjawiska powolnej depolaryzacji.

Uważa się, że procesy te są odpowiedzialne za zaburzenia skurczu mięśni [6].

Inną grupą leków podawanych miejscowo są tzw. *chemiczne neurolytyki*, do których należy alkohol etylowy i fenol w stężeniach odpowiednio 45% i 4–6%. Ich zaletą jest niewątpliwie niski koszt leczenia oraz stosunkowo długi czas działania (kilka miesięcy, a nawet lat). Opiswane są natomiast uciążliwe działania niepożądane (trwałe porażenia z zaburzeniami czucia, martwica leczonej grupy mięśni, podrażnienie skóry i przewlekłe zespoły bólowe w miejscu wstrzyknięcia) [6].

Z grupy leków o działaniu miejscowym największą popularnością cieszy się *toksyna botulinowa* (TB). Właściwości terapeutyczne TB zostały po raz pierwszy wykorzystane przez Alana Scotta na początku lat osiemdziesiątych w leczeniu zęza [2, 7]. W Stanach Zjednoczonych TB została zarejestrowana do leczenia połowiczego skurczu mięśni twarzy oraz kurczu powiek (blefarospazm) w 1989 r. W kolejnych latach lek ten został zarejestrowany w wielu krajach z rozszerzeniem wskazań o terapię zęza, dystonii szyjnej, porażenie spastyczne kończyn dolnych u dzieci z DPM [8, 9, 10]. Istnieją doniesienia o skuteczności TB w terapii drżenia, mioklonii podniebienia, choroby tików, pęcherza neurogenego, zespołów bólowych (także migreny), a nawet schorzeń przewodu pokarmowego (np. achalazji wpustu, dyskinezy dróg żółciowych). W Polsce zarejestrowano wskazania w leczeniu ogniskowych dystonii (kręczu szyi i kurczu powiek), połowiczego kurczu mięśni twarzy [3], dynamicznej stopy końskiej w przebiegu DPM [2] oraz w kosmologii [3].

Działanie TB polega na hamowaniu uwalniania acetylocholino (Ach) z zakończeń presynaptycznych w obrębie obwodowego układu nerwowego, co przejawia się wiotkim porażeniem wybranych, spastycznie napiętych grup mięśniowych. W obrębie synapsy nerwo-mięśniowej działanie TB obejmuje trzy fazy: wiązanie, internalizację i zahamowanie uwalniania Ach. Uzyskiwane w ten sposób chemiczne odnerwienie jest zjawiskiem nie-

odwracalnym [6]. Jego następstwem jest proces reinerwacji (tzw. sprouting), polegający na tworzeniu aksonu pozbawionego osłonki mielinowej, biegnącego do płytki końcowej włókna unerwianego przez inny akson. Zjawisko to w badaniach doświadczalnych zaobserwowano już po około tygodniu od wstrzyknięcia toksyny. Dawka TB została ustalona empirycznie, nie przeprowadzono jak do tej pory badań klinicznych, których wyniki pozwoliłyby na ustalenie optymalnej dawki zapewniającej skuteczność terapeutyczną i uniknięcie działań niepożądanych [2]. Na rynku dostępne są dwa preparaty TB: Botox i Dysport. Należy pamiętać, że ich dawkowanie nie jest równoważne ze względu na stosowanie przez producentów różnych technik oznaczania aktywności toksyny.

Stosowanie TB ma szereg zalet. Jej efekt jest przewidywalny, całkowicie zależny od dawki, daje możliwość wyłączenia określonych grup mięśni, a przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi pozwala na czasowe wyłączenie określonego mięśnia i poznanie konsekwencji zabiegu dla równowagi mechanicznej stawów i sąsiednich grup mięśniowych. Niewątpliwą korzyścią jest podawanie miejscowe, dzięki któremu lek nie wpływa na ośrodkowy układ nerwowy i nie powoduje występowania poważnych działań niepożądanych, takich jak sedacja czy obniżenie sprawności psychofizycznej, które mogą towarzyszyć lekom podawanym doustnie.

Natomiast w porównaniu z innymi środkami stosowanymi miejscowo TB nie wywołuje zaburzeń czucia i nie powoduje niszczenia elementów układu nerwowego.

Ograniczeniami tej metody leczenia jest konieczność wykonywania powtórnych wstrzyknięć ze względu na krótki czas trwania efektu biologicznego (ok. 3 do 4 miesięcy), jego nieodwracalność w trakcie działania toksyny oraz relatywnie wysoki koszt terapii. Działania niepożądane, które mogą towarzyszyć stosowaniu TB to osłabienie siły mięśniowej z ograniczeniem sprawności ruchowej, porażenie mięśni sąsiadujących, krwaki i ból w miejscu podania, objawy gry-

popodobne, a w odległej perspektywie możliwość tworzenia przeciwciał z wtórną utratą skuteczności leczenia [9]. Na podstawie dotychczasowych badań wydaje się, że podawanie preparatów TB jest szczególnie korzystne u dzieci z DPM, co można wytłumaczyć ogniskowym pochodzeniem niedowładu spastycznego w tej grupie pacjentów i znacznie mniejszą rozległością zmian, niż w przypadku np. udaru mózgu [2].

LEKI PODAWANE DOKANAŁOWO

Metodą terapii spastyczności, której skuteczność wydaje się być porównywalna z TB jest dokanałowe podawanie baklofenu. *Baklofen* jest analogiem kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), który działa na poziomie rdzenia kręgowego oraz wpływa na ośrodki nadrdzeniowe. Ogranicza on uwalnianie aminokwasów pobudzających, hamuje przewodnictwo mono- i polisynaptyczne na poziomie rdzenia kręgowego oraz zmniejsza aktywność interneuronu gamma [1]. Dokanałowe podawanie baklofenu wymaga wykonania niewielkiego zabiegu chirurgicznego polegającego na wypreparowaniu kieszonki w przedniej ścianie jamy brzusznej. W kieszonce tej umieszcza się zbiornik specjalnie skonstruowanej pompy, który łączy się z cewnikiem wprowadzonym do kanału rdzenia kręgowego w górnym odcinku kręgosłupa piersiowego. W porównaniu z podawaniem doustnym dokanałowe stosowanie baklofenu pozwala na uzyskanie względnie optymalnego efektu terapeutycznego przy jak najmniejszych dawkach leku [11]. Trzeba jednak pamiętać, że jest to leczenie zarezerwowane dla dość wąskiej grupy chorych, ograniczone kosztem [4] nie tylko samej terapii, ale także konieczności hospitalizacji. Ponadto w przypadku zmiany dawkowania konieczne jest wykonanie ponownego zabiegu operacyjnego, co jest nie tylko kosztowne, ale także obciążające dla pacjenta. Nie można także nie wspomnieć o powikłaniach terapii, jakimi mogą być: niedrożność

cewnika, jego uszkodzenie lub rozłączenie od pompy, zakażenie kieszonki [11].

Baklofen może być również stosowany doustnie. Leczenie rozpoczyna się od małych dawek, które stopniowo zwiększa się aż do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego. Lek jest zwykle dobrze tolerowany, a najczęściej występujące działania niepożądane, to: zmniejszenie napędu psychoruchowego, zmęczenie, zawroty głowy, bezsenność. Objawy te są zależne od dawki leku, w związku z tym w przypadkach zaawansowanej spastyczności ograniczają skuteczność leczenia [1, 12].

Brak efektu terapeutycznego w ciągu 6–8 tygodni od uzyskania maksymalnej tolerowanej dawki wskazuje na konieczność odstawienia leku. Należy pamiętać o stopniowej redukcji dawki baklofenu (zwykle przez okres 1 do 2 tygodni), gdyż nagłe odstawienie może spowodować nasilenie niedowładu spastycznego lub wystąpienie zespołu z odstawienia [12]. Ważna z praktycznego punktu widzenia jest informacja, że niezależnie od drogi podania, baklofen obniża próg drgawkowy. W związku z tym trzeba zachować szczególną ostrożność i rozważyć zasadność podawania baklofenu u chorych z padaczką lub drgawkami w wywiadzie.

LEKI PODAWANE DOUSTNIE

Kolejną grupą leków stosowanych w terapii spastyczności są *benzodiazepiny* (BDZ). Działają one ośrodkowo poprzez zwiększanie uwalniania endogennego kwasu gamma-amino-masłowego, nasilając hamowanie pre- i postsynaptyczne. Można je podawać zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym, pamiętając jednak o licznych działaniach niepożądanych obejmujących także zjawisko tolerancji i uzależnienia. Z kolei przedawkowanie preparatów z tej grupy grozi śpiączką i depresją ośrodka oddechowego. W trakcie stosowania benzodiazepin mogą się również pojawić reakcje paradoksalne: nasilenie objawów spastyczności, pobudzenie, bezsenność, halucynacje [12].

W przeciwieństwie do BDZ *dantrolen* będący pochodną hydantoiny wykazuje obwodowy mechanizm działania. Hamuje on uwalnianie jonów wapniowych z siateczki śródplazmatycznej wpływając w ten sposób bezpośrednio na aparat kurczący w mięśni szkieletowym.

Nie powiodły się próby podawania dantrolenu w skojarzeniu z lekami działającymi ośrodkowo, gdyż w takim połączeniu nasilał on działania niepożądane tych ostatnich (objawiające się przede wszystkim sennością). Preparat ten jest szczególnie przydatny u chorych z przewlekłą spastyczną dystonią, utrudniającą pielęgnację chorych, oraz u pacjentów z osłabioną siłą mięśniową. Najbardziej niebezpiecznym działaniem niepożądanym w trakcie terapii dantrolenem jest nieodwracalne uszkodzenie wątroby, manifestujące się wzrostem poziomu enzymów wątrobowych, żółtaczką i zapaleniem wątroby. Odnotowano nawet przypadki zgonów [1]. Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy monitorować stężenie enzymów wątrobowych, szczególnie u kobiet i osób po 30 roku życia [12]. Inne działania niepożądane dantrolenu występują zwykle na początku jego stosowania, ale można je w znacznym stopniu ograniczyć poprzez dostosowanie wielkości dawki [1]. Warto jednak zaznaczyć, że preparat ten w Polsce nie został zarejestrowany do leczenia objawów spastyczności [6].

Jednym z niedawno wprowadzonych środków wykorzystywanym w terapii spastyczności jest *tizanidyna*, która działając ośrodkowo jako agonista receptorów α_2 -adrenergicznych, wzmacnia hamowanie presynaptyczne w interneuronach rdzeniowych. Odnotowano szczególnie korzystny wpływ tizanidyny na niedowład spastyczny towarzyszący stwardnieniu rozsianemu. Spośród działań niepożądanych najczęściej wymienia się senność – lek w znacznym stopniu może upośledzać sprawność psychofizyczną kierowców i operatorów maszyn. Ponadto opisywano przypadki ostrego zapalenia wątroby i w związku z tym lek jest przeciwwskazany u osób z ciężką jej niewydolnością. W Wielkiej Brytanii zaleca

się kontrolowanie poziomu enzymów wątrobowych przed rozpoczęciem terapii i przez pierwsze cztery miesiące jej trwania [13].

Innym, działającym ośrodkowo lekiem stosowanym w terapii spastyczności, szczególnie o niewielkim nasileniu, jest *tolperizon*. Zwykle jest on stosowany doustnie, ale można go podawać także parenteralnie: dożylnie i domięśniowo [1].

Wśród omówionych leków obecnie stosowanych w farmakoterapii spastyczności największe znaczenie wydają się mieć preparaty toksyny botulinowej. Należy jednak zawsze pamiętać, że leczenie farmakologiczne spastyczności jest skuteczne i zasadne pod warunkiem jednoczesnego prowadzenia systematycznego usprawniania ruchowego. Można nawet powiedzieć, że jest leczeniem wspomagającym umożliwiającym prowadzenie rehabilitacji [10].

PIŚMIENNICTWO

1. Martindale. The complete drug reference. Red. Sweetman SC. London: Pharmaceutical Press; 2002.
2. Sławek J. Spastyczność – leczenie toksyną botulinową. *Neurol Neurochir Pol* 1998; supl 1: 71.
3. Sławek J. Patofizjologia spastyczności. *Med Dypł* 2001; wyd spec maj: 8.
4. Członkowska A, Członkowski A. Leczenie w neurologii. Kompendium. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2004.
5. Bojakowski J. Leczenie spastyczności lekami doustnymi. *Med Dypł* 2001; wyd spec maj: 23.
6. Wicha W. Farmakologiczne leczenie spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego. *Farmakoter Psych Neurol* 2000; 3: 275.
7. Hallet M. One man's poison – clinical applications of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1999; 341: 118.
8. Physician's Desk Reference. Medical Economics Company, Montvale, N.J.; 2003.
9. Sheean GL. The treatment of spasticity with botulinum toxin. W: Sheean GL, red. *Spasticity rehabilitation*. London: Churchill Communications Europe Ltd; 1998: 109.
10. Sławek J, Maciąg-Tymiecka I. Toksyna botulinowa w leczeniu spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym. *Klin Ped* 1999; 6: 4.
11. Rychlewski J. Dokanałowe podawanie baklofenu – metoda z wyboru w leczeniu spastyczności. *Ortoped Traumatol Rehab* 2002; 4: 57.
12. Werring DJ, Thompson AJ. Medical and surgical treatment of spasticity. W: Sheean GL, red. *Spasticity rehabilitation*. London: Churchill Communications Europe Ltd; 1998: 91–108.
13. British National Formulary. London: Pharmaceutical Press; 2003.

*Adres: Prof. Andrzej Członkowski, Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej,
ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-970 Warszawa, tel./fax: (22) 8262116*