

doi: 10.14735/amcsnn2019430

# Liečba ťažkej spasticity intratekálnym podávaním baklofénu – 15-ročné skúsenosti

## Intrathecal baclofen pump for the treatment of severe spasticity – 15 years of experience

### Súhrn

**Cieľ:** Ťažká spasticita, ktorá je dôsledkom postihnutia CNS, je veľakrát neľahko ovplyvniteľná bežnými spôsobmi liečby. V posledných rokoch sa osvedčilo kontinuálne podávanie baklofénu do intratekálneho priestoru implantovateľným systémom. V práci vyhodnocujeme naše skúsenosti s implantáciou baklofénovej pumpy z hľadiska bezpečnosti a efektivity metódy. **Súbor a metódy:** 24 pacientov, s mediánom veku 36 (30–51) rokov, s ťažkou refraktérnou spasticitou v dôsledku poranenia miechy (13x), roztrúsenej sklerózy (7x) a inej cerebrospinálnej etiológie (4x), ktorí podstúpili implantáciu baklofénovej pumpy. Spasticita bola zhodnotená pomocou klinických škál (Ashworthova škála, Škála frekvencie spazmov, Škála tonusu adduktorov) pred implantáciou a ďalej po titracii účinnej dávky po implantácii pumpy. Na zhodnotenie schopnosti vykonávať bežné denné činnosti sme použili Barthelovej test pred implantáciou pumpy a ďalej rok, 5 a 10 rokov po nej. **Výsledky:** V priebehu sledovania (medián doby sledovania 92 [41–136] mesiacov) ani jeden pacient nezomrel. Nikto neutrpel nový neurologický deficit ako následok implantácie baklofénovej pumpy. U všetkých pacientov došlo k štatisticky signifikantnému poklesu spasticity a frekvencie spazmov. Zaznamenali sme štatisticky signifikantný nárast skóre v Barthelovej teste rok, 5 a 10 rokov po implantácii pumpy. **Záver:** Liečba ťažkej spasticity intratekálnym podávaním baklofénu je bezpečná a veľmi efektívna metóda a vedie k zlepšeniu sebestačnosti pacientov pri vykonávaní bežných denných činností.

### Abstract

**Aim:** Severe spasticity as a result of the affected CNS is difficult to be influenced by standard therapies in a number of cases. In recent years, continuous administration of baclofen in the intrathecal space using a pump system has proven to be effective. In this paper, we evaluate our experience with baclofen pump implantation from the aspect of this method's safety and efficacy. **Patients and methods:** 24 patients, median age 36 (30–51) years, with a history of severe, intractable spasticity due to spinal cord injury (13 cases), multiple sclerosis (7 cases) and other cerebrospinal aetiology (4 cases), who underwent baclofen pump implantation. Spasticity was assessed using clinical scales (Ashworth Scale, Spasm Frequency Scale, Adductor Tone Rating) before and after titrating the effective dose of baclofen after pump implantation. Functional benefits were evaluated with Barthel Index before, 1 year, 5 and 10 years after implantation of the baclofen pump. **Results:** During a follow up period with a median of 92 (41–136) months, no death was noted. Nobody suffered from any new neurological impairment as a result of baclofen pump implantation. All patients presented with statistically significant improvement of spasticity and reduction of spasm frequency. We documented statistically significant improvement in functional status according to the Barthel Index 1, 5 and 10 years after pump implantation. **Conclusion:** Intrathecal baclofen pump infusion is a safe and very effective method of treatment for intractable spasticity, which leads to functional improvement by increasing independence in daily living activities.

Autori deklaruji, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

S. Vaneková<sup>1</sup>, S. Tóth<sup>1</sup>, M. Melišek<sup>2</sup>,  
J. Vanko<sup>2</sup>, P. Harangozó<sup>2</sup>,  
B. Rudinský<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika fyziatrie, balneológie  
a liečebnej rehabilitácie  
FN s poliklinikou Nové Zámky,  
Slovensko

<sup>2</sup> Neurochirurgická klinika FN s poliklini-  
kou Nové Zámky, Slovensko



MUDr. Soňa Vaneková  
Klinika fyziatrie, balneológie  
a liečebnej rehabilitácie  
FN s poliklinikou Nové Zámky  
Slovenská 5587/11A  
940 02 Nové Zámky  
Slovensko  
e-mail: svanekova@gmail.com

Přijato k recenzi: 2. 4. 2019

Přijato do tisku: 11. 6. 2019

### Klíčové slová

spasticita – poranenia miechy – roztrúsena  
skleróza – intratekálny baklofén – baklofé-  
nová pumpa

### Key words

spasticity – spinal cord injury – multiple  
sclerosis – intrathecal baclofen – baclofen  
pump

## Úvod

Spasticita patrí medzi závažné klinické prejavy poruchy centrálného motoneurónu.

Je charakterizovaná abnormálnym zvýšením svalového tonusu pri rýchlom pasívnom natiahnutí tohoto svalu [1]. Patofyziologickým korelátom spasticity je hyperexcitabilita periférneho alfa-motoneurónu ako následok straty inhibičného vplyvu kortexu na tento motoneurón pri prerušení descendných inhibičných dráh. To, do akej miery sa u pacienta rozvinie spastický syndróm, záleží od lokalizácie, veľkosti a rýchlosti vzniku lézie CNS. Vyššia prevalencia problematickej spasticity sa vyskytuje u pacientov s traumatickým postihnutím miechy (40–78 %) [2–3], s roztrúsenou sklerózou (až 84 %) [4], s perinatálnou encefalopatiou (až 93 %) [5]. U pacientov po CMP sa prevalencia spasticity pohybuje medzi 17–38 % [6–9]. Na objektivizáciu spasticity používame presne definované hodnotiace škály: Ashworthova škála a jej modifikácia, Tardieuova škála, Škála tonusu adduktorov, Škála frekvencie spazmov; a neurofyziologické metódy: H-reflex, T-vlna, ktoré určujú excitabilitu alfa-motoneurónu na presynaptickej či postsynaptickej úrovni. V súčasnosti najčastejší a najjednoduchší spôsob liečby spasticity je farmakologická liečba [10]. Liekom prvej voľby je baklofén (GABA agonista), účinný myorelaxačný preparát. Limitom perorálneho podania baklofénu je výskyt vedľajších nežiadúcich účinkov pri vysokých dávkach, keďže obtiažne preniká hematoencefalickou bariérou. Objavujú sa hlavne ospalosť, arteriálna hypotenzia, bradykardia, vracanie, hnačky, vzácne i depresia dychových funkcií. Farmakoterapiu preto používame najmä na liečbu spasticity ľahkého stupňa. U fokálnej spasticity postihujúcej malú svalovú skupinu, ktorá vedie k rozvoju spastickej dystónie, t.j. abnormálneho postavenia končatiny, je treba uvažovať o lokálnej intramuskulárnej aplikácii botulotoxínu A, ktorého efektívnosť a bezpečnosť bola preukázaná vo viacerých multicentrických štúdiách [11–13]. Nenahraditeľnou súčasťou každej formy terapie spasticity je rehabilitácia [14]. Generalizované formy spasticity sú zvyčajne refraktérne k štandardným spôsobom liečby. V týchto prípadoch sa osvedčilo intratekálne podávanie baklofénu pumpovým systémom, ktoré ako prví úspešne použili Penn a Kroin [15]. Perorálnej dávke 60 mg/24 h odpovedá 120 µg/24 h podaných intratekálne, pričom celková toxicita lieku je pri intratekálnom podaní veľmi nízka. Implantácia baklofénovej

pumpy je indikovaná u pacientov s ťažkou spasticitou (najmä na dolných končatinách), po vyčerpaní všetkých možností konzervatívnej liečby, resp. ak sú prítomné neakceptovateľné nežiadúce účinky farmakoterapie. Nutným predpokladom implantácie baklofénovej pumpy je pozitívna odpoveď na jednorázové intratekálne podanie baklofénu, tzv. klinický baklofénový test (testovanie). Jedná sa o veľmi efektívnu metódu v zmysle redukcie spasticity, najmä u pacientov s traumatickým poranením miechy, mozgu, u pacientov s roztrúsenou sklerózou, s detskou mozgovou obrnou (DMO) a taktiež u istého percenta pacientov po CMP. Okrem redukcie svalového hypertonu dochádza k zmierneniu bolestivých spazmov a tým k zlepšeniu kvality života. Tento efekt bol následne preukázaný vo viacerých štúdiách [16–18]. Taktiež sa jedná o metódu bezpečnú, hoci zataženú komplikáciami, ktoré sú však väčšinou nezávažné. Týkajú sa hlavne poruchy katétra a vieme ich úspešne riešiť [19]. I napriek tomu je baklofén k intratekálnemu podávaniu registrovaný len v USA a v niektorých krajinách západnej Európy pod názvom Lioresal intrathecal (Novartis, Basilej, Švajčarsko). Na Slovensku nie je doposiaľ baklofén k intratekálnemu podávaniu registrovaný, na jeho dovoz musí byť udelená výnimka Ministerstva zdravotníctva, o ktorú je treba pravidelne žiadať. Programovateľná implantabilná baklofénová pumpa bola v ČR prvýkrát zavedená v roku 1994 v Olomouci profesorom Houdekom, na Slovensku o 10 rokov neskôr

v Nových Zámkoch. V práci vyhodnocujeme naše 15-ročné skúsenosti s liečbou spasticity intratekálnym podávaním baklofénu z hľadiska bezpečnosti a efektivity tejto metódy.

## Súbor a metodika

V období od 9/2004 do 2/2019 sme na Neurochirurgickej klinike implantovali baklofénovú pumpu – SynchroMed II (Medtronic, Dublin, Írsko) v liečbe ťažkej refraktérnej spasticity 24 pacientom. Súbor tvorilo 8 žien, 16 mužov, s mediánom veku 36 (30–51) rokov, najmladší pacient bol 16 ročný, najstarší 65 ročný. Celkom 13 pacientov utrpelo úraz miechy (od C3 po Th9), 7 pacientov má roztrúsenú sklerózu v chronicko-progredujúcom štádiu, s mediánom anamnézy ochorenia 12 (9–19) rokov pred implantáciou baklofénovej pumpy. Ďalší 4 pacienti trpia spasticitou inej cerebrospinálnej etiológie: 1x DMO, 1x neurogénna dystónia, 1x bazilárna meningitída v detstve, 1x hereditárna spastická paraparéza. Pacienti trpeli ťažkou, prevažne spinálnou spasticitou. Boli vyčerpané možnosti farmakoterapie, tzn. ďalšie zvyšovanie dávky nevedlo k zníženiu svalového hypertonusu či k zmierneniu bolestivých spazmov. V troch prípadoch bol limitom farmakoterapie výskyt nežiadúcich účinkov zo strany gastrointestinálneho traktu (GIT) pri navyšovaní dávky. Pacienti boli väčšinou imobilní, používali invalidný vozík, len traja pacienti boli schopní chôdze pomocou chodítka, event. pomocou francúzskych barlí.



Obr. 1. Baklofénový test – jednorázové intratekálne podanie baklofénu lumbálnou punkciou.

Fig. 1. Intrathecal baclofen screening test – injection of a test dose of baclofen into the intrathecal space.

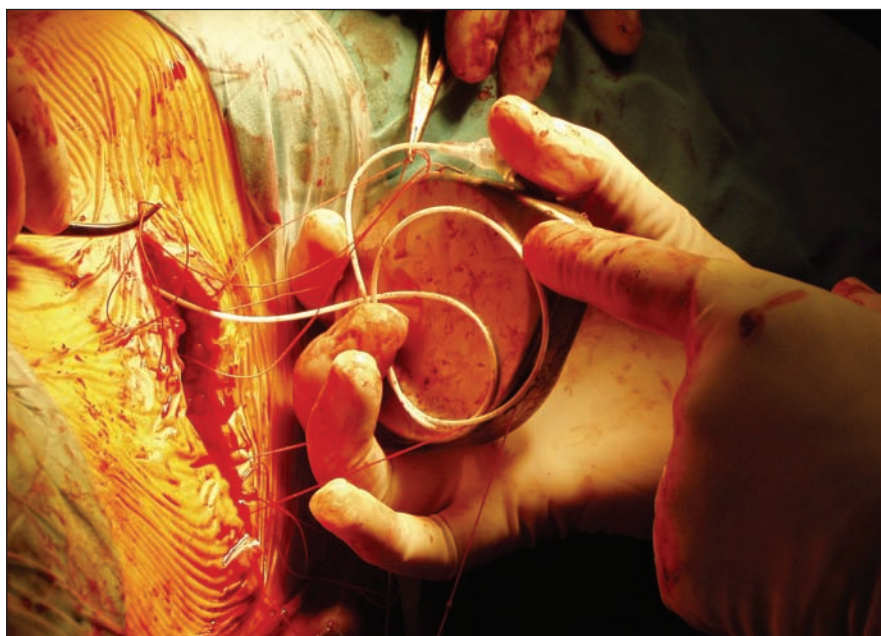
Vačšina pacientov trpela početnými bolestivými kŕčmi, ktoré nielenže znemožňovali rehabilitáciu a komplikovali ošetrovateľskú starostlivosť, ale samotnými pacientmi boli hodnotené ako veľmi limitujúce z hľadiska sebestačnosti a kvality života. Všetci pacienti mali pozitívny test na jednorázové podanie baklofénu (obr. 1), tzn. že s odstupom 2–4 h po podaní 100 µg baklofénu lumbálnou punkciou prišlo k zníženiu svalového hypertonu su aspoň o dva stupne Ashworthovej škály. Implantáciu pumpového systému vykonával neurochirurg, pacienti boli v celkovej anestézii v polohe na pravom boku. Najprv sa v oblasti L2–5 paraspinálne pomocou Tuohy ihly zaviedol katéter intratekálne (obr. 2) tak, aby sa koniec katétra nachádzal zhruba vo výške Th10–Th12 (aspoň 20 cm katétra intratekálne). Správna poloha katétra bola potvrdená vizuálne – kvapka likvoru na konci katétra, event. fluoroskopicky. Súčasne bola vytvorená podkožná kapsa v oblasti ľavého hypochondria pre samotnú pumpu, ktorej rezervoár bol po odsatí pôvodnej náplne (sterilný fyziologický roztok) naplnený cez antibakteriálny filter baklofénom, obvykle 20 ml (event. 40 ml) v koncentrácii Lioresal Intrathecal 2 mg/ml. Následne bol katéter tunelizovaný k pumpe, na ktorú bol napojený (obr. 3). Telemetricky bol nastavený program pumpy, ktorý bol spustený ešte na operačnej sále v režime „simple continuous“. Začínali sme počiatočnou dávkou 100 µg baklofénu za 24 h. Pacienti boli po implantácii preložení na jednotku intenzívnej starostlivosti (JIS) Neurochirurgickej kliniky, kde boli monitorovaní (krvný tlak, pulz, oxygenácia, EKG). Dávku baklofénu sme navyšovali postupne, aby sme sa vyhli nežiadúcim účinkom z predávkovania. Za účinnú hladinu sme považovali dávku, pri ktorej došlo k zníženiu spasticity o 1–2 stupne podľa Ashworthovej škály a kedy boli pacienti sami spokojní s dosiahnutým stavom. Dopĺňanie rezervoáru pumpy baklofénom prebiehalo v 3–6 mesačných intervaloch v závislosti na veľkosti dávky a množstve lieku v rezervoáre pumpy. Spasticita bola zhodnotená pomocou klinických škál: Ashworthova škála, Škála frekvencie spazmov, Škála tonusu adduktorov (tab. 1–3) pred implantáciou a ďalej po titrácii účinnej dávky po implantácii baklofénovej pumpy. Na zhodnotenie schopnosti vykonávať bežné denné činnosti sme použili Barthelovej test (tab. 4) pred implantáciou baklofénovej pumpy a rok, 5 a 10 rokov po nej.

Štatistická analýza: všetky hodnoty boli vyjadrené ako medián a medzikvartilové roz-



Obr. 2. Implantácia baklofénovej pumpy – zavádzanie katétra do intratekálneho priestoru.

Fig. 2. Baclofen pump implantation – catheter is inserted into the intrathecal space.



Obr. 3. Implantácia baklofénovej pumpy – napojenie tunelizovaného katétra na pumpe, ktorá je následne vložená do podkožia.

Fig. 3. Baclofen pump implantation – catheter is tunneled and connected to the pump, which is placed into the sack under the skin of the abdomen.

pätie ako miera variability. Bol použitý Wilcoxonov test, kde  $p < 0,01$  sme považovali za štatisticky významné,  $p < 0,001$  za signifikantne významné.

### Výsledky

Medián doby sledovania pacientov bol 92 (41–136) mesiacov. Najkratšia doba sle-

dovania bola 12, najdlhšia 173 mesiacov. V priebehu sledovania ani jeden pacient nezomrel, ani jeden pacient neutrpel nový permanentný neurologický deficit ako dôsledok operácie či chronického intratekálneho podávania baklofénu. Pacienti v našom súbore mali po titrácii účinnej hladiny dennú dávku intratekálneho baklofénu v roz-

Tab. 1. Ashworthova škála – hodnotenie svalového hypertonusu.

0	žiadne zvýšenie svalového tonusu
1	lahký vzostup svalového tonusu, zvýšený odpor pri flexii a extenzií
2	výraznejší vzostup svalového tonusu, avšak končatinu môžeme flektovať
3	výrazný vzostup svalového tonusu, pasívny pohyb je obtiažny
4	nie je možný pasívny pohyb

Tab. 3. Hodnotenie tonusu adduktorov.

0	žiadne zvýšenie svalového tonusu
1	zvýšený tonus, končatinu možno ľahko abdukovať do 45° jednou osobou
2	končatinu možno abdukovať do 45° jednou osobou s miernym úsilím
3	končatinu možno abdukovať do 45° jednou osobou so značným úsilím
4	končatinu možno abdukovať do 45° pomocou 2 osôb

Tab. 2. Škála frekvencie spazmov – počet spazmov za 24 h.

0	žiadny spazmus
1	aspoň jeden spazmus
2	1–5 spazmov
3	5–9 spazmov
4	10 a viac spazmov

päť 200–450 µg s mediánom 330 µg/deň. U všetkých 24 pacientov s programovateľnou implantabilnou pumpou sme po titrácii účinnej dávky baklofenu zaznamenali štatisticky signifikantný pokles spasticity podľa Ashworthovej škály (medián pred implantáciou 4 [3–4], medián po implantácii 1 [1–1],  $p < 0,000012$ ), štatisticky signifikantný pokles frekvencie spazmov (medián pred implantáciou 4 [4–4], medián po implantácii 1 [0–1],  $p < 0,000015$ ), štatisticky signifikantný pokles spasticity podľa tonusu adduktorov (medián pred implantáciou 4 [3–4], medián po implantácii 1 [0–1],  $p < 0,000011$ ) (tab. 5). U pacientov s dobou sledovania 12 a viac mesiacov (24 pacientov) sme rok po implantácii baklofénovej pumpy zaznamenali štatisticky signifikantný nárast skóre v Barthelovej teste (medián pred implantáciou 30 [10–49], medián rok po implantácii 45 [25–70],  $p = 0,000018$ ). Rok po implantácii baklofénovej pumpy stúpila sebaobslužnosť a samostatnosť pacientov v Barthelovej teste z kategórie „vysoká závislosť“ na kategóriu „závislosť stredného stupňa“ (tab. 4). U pacientov s dobou sledovania 60 a viac mesiacov (17 pacientov) sme zopakovali Barthelovej test po 5 rokoch od implantácie pumpy. Opäť sme zaznamenali štatisticky signifikantný nárast skóre v Barthelovej teste (medián pred implantáciou 25 [10–35], medián 5 rokov po implantácii 40 [25–58],  $p = 0,000276$ ). U pacientov s dobou sledovania 120 a viac mesiacov (10 pacientov), sme zopakovali Barthelovej test po 10 rokoch od implantácie prvej baklofénovej pumpy.

Aj v tomto prípade sme zaznamenali štatisticky významný nárast skóre v Barthelovej teste (medián pred implantáciou 22,5 [10–35], medián 10 rokov po implantácii 40 [21–60],  $p = 0,00854$ ) (tab. 6). Tento nárast však nestačil na zmenu kategórie a pacienti sú po 5 a taktiež i po 10 rokoch od implantácie baklofénovej pumpy v kategórii „vysoká závislosť“ podľa Barthelovej (tab. 4). Mierny pokles skóre v Barthelovej teste po 5 rokoch v porovnaní so skóre 1 rok od implantácie baklofénovej pumpy je spôsobený tým, že u štyroch pacientov toto skóre po prechodnom náraste po 1 roku, po 5 rokoch mierne pokleslo. Vo všetkých štyroch prípadoch to boli pacienti s diagnózou roztrúsenej sklerózy s progresiou základného ochorenia.

Po implantácii baklofénovej pumpy sme zaznamenali absolútnu redukciu perorálnej liečby. Ani jeden pacient neužíva baklofén v tabletkovej forme, traja pacienti stále užívajú perorálne tizanidin na ovplyvnenie spasticity na horných končatinách. U troch pacientov sme zaznamenali príznaky z predávkovania baklofénom: v dvoch prípadoch to bola svalová hypotónia doprevádzaná inkontinenciou moču a stolice s úpravou stavu po znížení dávky; v jednom prípade bol svalový hypotonus doprevádzaný arteriálnou hypotenziou s cefaleou a nauzeou, čo si vyžiadalo dočasné pozastavenie baklofénovej pumpy a uloženie pacienta na monitorované lôžko do odznenia týchto príznakov. V štyroch prípadoch sme zaznamenali afunkciu katétra: 3x z dôvodu dislokácie preukázateľ-

nej na röntgenovej snímke; 1x sme v rámci diagnostiky použili aplikáciu kontrastnej látky bočným portom pumpy za súčasnej skioskopie a následnej perimyelografie s CT myelografiou, no jasnú príčinu sme nenašli. Vo všetkých prípadoch došlo k úprave funkcie systému po výmene katétra. U dvoch pacientov sa vyskytla infekcia operačnej rany v oblasti podkožnej kapsy, čo sme riešili operačnou revíziou a antibiotickým preliečením. U jedného pacienta sme z dôvodu dekubitu v oblasti pôvodnej podkožnej kapsy umiestnili pumpu do podkožia na inom mieste. 13 pacientov podstúpilo výmenu baklofénovej pumpy z dôvodu skončenia životnosti, z toho jeden pacient podstúpil túto výmenu už dvakrát. K výmene baklofénovej pumpy pre skončenie životnosti sa pristúpilo po 7 rokoch, v troch prípadoch po 6 rokoch od implantácie prvej pumpy.

## Diskusia

Svalový hypertonus a bolestivé spazmy výrazne zhoršujú kvalitu života pacientov s léziou centrálného motoneurónu, znižujú ich pohyblivosť, sebestačnosť a obmedzujú bežné denné aktivity. Spasticita je väčšinou celoživotný problém. V terapii je dôležité stanovenie si hoci malých, ale reálnych cieľov, ktoré vieme s pacientom postupne dosiahnuť. Vyžaduje si multidisciplinárny prístup (neuroológ, rehabilitačný lekár, neurochirurg, fyzioterapeut, ergoterapeut) vrátane vhodnej kombinácie farmakoterapie s fyzioterapiou „ušítych na mieru“ konkrétneho pacienta [20]. Princípy chirurgickej liečby spasticity (selektívna periférna neurtómia, longitudinálna myelotómia, rizotómia atď.) sú založené na deštruktívnych metódach, neriešia vlastný zdroj spasticity a sú to *de facto* paliatívne výkony. Implantácia programovateľnej infúznej pumpy je však kreatívnym postupom, ktorý prináša novú fyziologickú funkciu so zachovaním pôvodnej funkcie [21]. Zavedenie tejto metódy do klinickej praxe možno považovať za vý-

znamný prelom nielen v liečbe ťažkej spasticity, ale i v liečbe refraktérnej bolesti (intratekálne aplikovaný morfin) u onkologických pacientov [22].

Náš súbor tvoria prevažne pacienti s traumatickým postihnutím miechy a pacienti s roztrúsenou sklerózou, čo je v zhode s prevalenciou ťažkej spasticity [2–4]. Ťažká spasticita je častou komplikáciou i pacientov s DMO [5]. Intratekálny baklofén je v liečbe pacientov s touto diagnózou veľmi efektívny a implantácia je v dikcii detského neurochirurga. V našom súbore máme jedného dospelého pacienta s DMO. Problematická spasticita však postihuje i isté percento pacientov po CMP [6–9]. Výsledky multicentrických, randomizovaných štúdií doporučujú intratekálnu aplikáciu baklofénu i v liečbe ťažkej refraktérnej spasticity u pacientov po CMP [23]. Tento typ pacientov však v našom súbore nemá zastúpenie. Naproti tomu v súbore máme pacienta s hereditárnou spastickou paraparézou (HSP), čo je vzácna diagnóza, ktorá sa vyznačuje progredujúcou spastickou paraparézou. V terapii spasticity sa používa hlavne baklofén v tabletkovej forme. Doporučuje sa i intratekálne podávanie baklofénu pumpovým systémom. Túto formu aplikácie je však treba dôkladne zvážiť, pretože môže indukovať výraznú slabosť dolných končatín, ktorá znemožní chôdzu. Dôležité je preto správne posúdenie pohybových funkcií pri testovaní baklofénu. Pacient z nášho súboru netoleroval baklofén v perorálnej forme (nežiaduce účinky zo strany GIT – hnačky), preto implantácia baklofénovej pumpy sa javila ako potenciálne riešenie. Vykonali sme baklofénový test (podľa protokolu nášho pracoviska), ktorý bol pozitívny, súčasne neprišlo k výraznej hypotónii a pacient bol spokojný s efektom. Aktuálne, 3 roky po implantácii, pacient nemá spastické kŕče a je schopný chôdze pomocou dvoch francúzskych barlí. Pre komplexnosť uvádzame i menej časté diagnózy, kde na ovplyvnenie ťažkej refraktérnej spasticity prichádza do úvahy liečba intratekálnym baklofénom: stiff-person syndrome [24], amyotrofická laterálna skleróza [25], resp. primárna laterálna skleróza.

Ako u spondylochirurgického centra v našom súbore dominujú imobilní pacienti s ťažkou refraktérnou spasticitou ako následok úrazu miechy. Z toho vyplýva i stratégia testovania nášho pracoviska, ktorá je založená na zodpovedaní otázky, či je baklofén podaný intratekálne u daného pacienta účinný alebo neúčinný. Preto podávame

Tab. 4. Barthelovej test základných denných aktivít.

činnosť	zvládnutie činnosti	skóre
jedenie/pitie	samostatne, bez pomoci	10
	s pomocou	5
	nezvládne	0
obliekanie	samostatne, bez pomoci	10
	s pomocou	5
	nezvládne	0
kúpanie	samostatne alebo s pomocou	5
	nezvládne	0
osobná hygiena	samostatne alebo s pomocou	5
	nezvládne	0
kontinencia moču	plne kontinentný	10
	občas kontinentný	5
	inkontinentný	0
kontinencia stolice	plne kontinentný	10
	občas kontinentný	5
	inkontinentný	0
použitie WC	samostatne, bez pomoci	10
	s pomocou	5
	nezvládne	0
presun z postele na stoličku	samostatne, bez pomoci	15
	s malou pomocou	10
	vydrží sedieť	5
	nezvládne	0
chôdza po rovine	samostatne nad 50 m	15
	s pomocou 50 m	10
	na vozíku	5
	nezvládne	0
chôdza po schodoch	samostatne, bez pomoci	10
	s pomocou	5
	nezvládne	0
<b>vyhodnotenie stupňa závislosti:</b>		
0–40	vysoká závislosť	
45–60	závislosť stredného stupňa	
65–95	mierna závislosť	

jednorázovo 100 µg baklofénu lumbálnou punkciou. Konkrétna dávka sa vždy dá vytitrovať nastavením pumpy. V priebehu testovania pacienta monitorujeme na JIS. Taktiež kontrolujeme nežiaduce účinky baklofénu (zníženie tlaku krvi, cefalea, nadmerný hypotonus, zvracanie). Tie sa našťastie vyskytujú len u malého množstva testovaných osôb, spontánne odoznievajú a po implan-

tácii pumpy sa väčšinou nevyskytujú. V našej praxi sme zaznamenali jeden prípad (pacientka s roztrúsenou sklerózou), kedy pri testovaní prišlo k nadmernému zníženiu svalového tonusu a k implantácii pumpy sme nepristúpili. Táto stratégia testovania intratekálneho baklofénu je medzinárodne akceptovaná, no v súčasnosti sa odbornou spoločnosťou doporučuje v priebehu tes-

**Tab. 5. Klinické škály spasticity, medián (medzikvartilové rozpätie), pred a po implantácii baklofenovej pumpy, štatistická významnosť.**

	pred IBP	po IBP*	p hodnota Wilcoxonov test
Ashworthova škála	4 (3–4)	1 (1–1)	0,000012
Škála frekvencie spazmov	4 (4–4)	1 (0–1)	0,000015
Škála tonusu adduktorov	4 (3–4)	1 (0–1)	0,000011

\* po titracii účinnej dávky;  $p < 0,001$  – štatisticky významné  
IBP – implantácia baklofenovej pumpy

**Tab. 6. Barthelovej test, medián (medzikvartilové rozpätie), pred, 1 rok, 5 a 10 rokov po implantácii baklofenovej pumpy, štatistická významnosť.**

	Barthelovej test	p hodnota Wilcoxonov test
pred IBP (24 pacientov)	30 (10–49)	
1 rok po IBP (24 pacientov)	45 (25–70)	0,000018
5 rokov po IBP (17 pacientov)	40 (25–58)	0,000276
10 rokov po IBP (10 pacientov)	40 (21–60)	0,00854

$p < 0,01$  štatisticky významné;  $p < 0,001$  štatisticky významné  
IBP – implantácia baklofenovej pumpy

tovania baklofenu začať dávkou 50 µg a postupne navyšovať o 25 µg za deň do maximálnej dávky 100 µg (3-dňový protokol). Schéma je navrhnutá tak, aby sa predišlo nežiadúcim účinkom z predávkovania. Jednotlivú dávku je možné podať jednorazovo lumbálnou punkciou alebo kontinuálne dočasne zavedeným intratekálnym katétrom. Za pozitívny účinok sa považuje zníženie svalového hypertonusu o 1–2 body podľa Ashworthovej škály, zníženie frekvencie spazmov o 1–2 stupne [26]. Testovanie kontinuálnym podávaním je obzvlášť vhodné u pacientov s cerebrálnym typom spasticity, kedy sa hodnotí efekt pozvoľne, kontinuálne navyšovanej dávky baklofenu pri rôznych funkčných testoch v kontexte optimalizácie funkcie.

Výhodou plne programovateľných pumpových systémov je variabilita programov, ktoré umožňujú flexibilné podávanie v rôznych režimoch, napr. kontinuálne (simple-continuous) alebo bolusovo (flex-mode), s vyššou dávkou v noci alebo v priebehu dňa, s patientským ovládaním pomocou vonkajšieho ovládača, ktorý má pacient doma. Flexibilita v programovaní režimov a dávkovania je výhodná hlavne u progredujúcich ochorení alebo u ochorení s kolísavým priebehom (roz-

trúsená skleróza, HSP). V našom súbore majú všetci pacienti režim simple-continuous.

I napriek relatívnej bezpečnosti tejto metódy sa môžu vyskytnúť komplikácie, ktoré, ak sa včas nerozpoznajú a adekvátne neriešia, môžu vyústiť v život ohrozujúcu situáciu. Preto je nevyhnutné, aby odborný personál, ktorý pracuje s touto liečebnou modalitou, poznal nežiaduce účinky intratekálne podávaného baklofenu, obzvlášť prejavy akútneho predávkovania a náhleho odňatia baklofenu. Akútne predávkovanie vznikne väčšinou v rámci ľudského omylu, ako napr. neadekvátne vysoká prvá dávka. Prejavuje sa zvýšenou svalovou slabosťou, únavou, arteriálnou hypotenziou, znížením dychových funkcií, epileptickými záchvatmi, v krajnom prípade až somnolenciou, bezvedomím. Je nutné umiestniť pacienta na JIS. Okamžitou liečbou je zastavenie funkcie pumpy a odsatie baklofenu z pumpy a mozgovomiešneho moku. Selektívne antidotum baklofenu neexistuje. Používa sa taktiež fyzostigmín na úpravu dýchania a somnolencie. Naproti tomu chronické predávkovanie sa vyvíja postupne, prejavuje sa ako nadmerná svalová hypotónia, často doprevádzaná inkontinenciou. Po znížení dávky baklofenu sa svalový

tonus a sfinkterové funkcie normalizujú. Náznaky na možnosť vzniku tolerance na baklofen sú kontroverzné. Pripúšťa sa, že vzniká asi u 8–10 % pacientov. Doporučenou liečbou sú tzv. liekové prázdny, pozvoľné vysadzovanie až dočasné vysadenie baklofenu. Inou možnosťou ovplyvnenia tolerance je zmena režimu podávania intratekálneho baklofenu, prechod z kontinuálneho na bolusové podávanie [27]. Ďalším závažným problémom je náhle prerušenie dodávky baklofenu do intratekálneho priestoru. Príčinou môže byť chybná činnosť pumpy alebo porucha katétra. Rozvíja sa abstinčný syndróm. Medzi klinické príznaky patrí nárast spasticity, motorický i psychický neklud, pruritus bez vyrážky, arteriálna hypotenzia, horúčka, rabdomyolýza a následné renálne a multiorgánové zlyhanie. Vždy je nutná hospitalizácia na JIS a čo najrýchlejšie obnovenie dávky baklofenu do intratekálneho priestoru. Taktiež sa doporučuje intravenózna aplikácia benzodiazepínu v malej dávke spoločne s perorálnym baklofénom v závislosti od závažnosti klinického stavu. Abstinčné príznaky potom v priebehu niekoľkých dní ustupujú. Najčastejšie sa jedná o komplikácie spojené s katétrom, udáva sa výskyt až 66 %. Môže ísť o dislokáciu, zalomenie, prerušenie, upchatie, rozpojenie a atď. Úspešné riešenie si často vyžaduje až chirurgickú intervenciu a výmenu katétra. Naproti tomu komplikácie vlastného pumpového systému ako preplnenie, pretáčanie pumpy, event. poškodenie a vybitie batérie sú veľmi vzácne, zhruba okolo 3–5 % [28]. Pri podozrení na malfunkciu pumpy spojenú so zvýšenou spasticitou je dôležité čo najrýchlejšie zistiť príčinu komplikácie. V úvode je vhodné podať jednorazový bolus baklofenu programom pumpy a čakať na klinickú odozvu. Na overenie polohy pumpy, katétra a jeho hrotu používame röntgenovú snímku event. CT. Správnu funkciu overíme podaním špeciálnej kontrastnej látky do bočného portu pumpy (predtým je nutné odsáť obsah katétra) za súčasnej skioskopie, event. následnej CT myelografie. Pri podozrení na nedostatočnú funkciu pumpy je možné urobiť röntgenovú snímku pred plnením pumpy a po ňom k dôkazu otočenia rotoru pumpy – tzv. rotorový test [29]. Ako dôkaz prítomnosti baklofenu v intratekálnom priestore môžeme použiť H-reflex, ten je v tomto prípade nevyhľadný. V prípade, že nenájdeme príčinu zvýšenej spasticity, vždy revidujeme katéter.

Efektívnosť liečby intratekálne aplikovaným baklofénom v zmysle redukcie spasticity bola demonštrovaná vo viacerých štú-

diách [30–31]. V literatúre je menej štúdií, ktoré hodnotia vplyv tejto liečebnej modalít na aktivity bežného života. Obzvlášť cenné sú štúdie s dlhodobým sledovaním pacientov. Prednosťou našej práce je práve dĺžka doby sledovania s mediánom 92 (41–136) mesiacov.

## Záver

Výsledky nášho súboru potvrdili, že kontinuálne intratekálne podávanie baklofenu je veľmi účinná metóda v liečbe ťažkej refraktérnej spasticity. Po titracii účinnej hladiny baklofenu sme u pacientov zaznamenali signifikantný pokles svalového hypertonusu a frekvencie bolestivých spazmov, čo viedlo k zlepšeniu sebestačnosti pacientov pri vykonávaní bežných denných činností. Taktiež sme potvrdili, že sa jedná o bezpečnú metódu. Komplikácie, ak sa vyskytnú, nebývajú závažné a vieme ich úspešne riešiť. Prekážkou častejšieho využitia tejto metódy je stále vysoká cena pumpového systému a administratívna náročnosť spojená s opakovaným žiadaním Ministerstva zdravotníctva na udelenie výnimky na dovoz lieku. Dostupnosť tejto metódy je jedným z indikátorov vypovedajúcim nielen o stave zdravotníctva, ale i o sociálno-kultúrnej úrovni spoločnosti.

## Literatúra

- Lance JW. Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP (eds.). Spasticity: disordered motor control. Chicago: Yearbook Medical 1980: 485–494.
- Maynard FM, Karunas RS, Waring WP 3rd. Epidemiology of spasticity following traumatic spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 1990; 71(8): 566–569.
- Noreau L, Proulx P et al. Secondary impairments after spinal cord injury: a population-based study. Am J Phys Med Rehabil 2000; 79(6): 526–535.
- Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J et al. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. Mult Scler 2004; 10(5): 589–595. doi: 10.1191/1352458504ms1085oa.
- Wichers MJ, Odding E, Stam HJ et al. Clinical presentation, associated disorders and aetiological moments in Cerebral Palsy: a Dutch population-based study. Disabil Rehabil 2005; 27(10): 583–589. doi: 10.1080/09638280400018445.
- Watkins CL, Leathley MJ, Gregson JM et al. Prevalence of spasticity post stroke. Clin Rehabil 2002; 16(5): 515–522. doi: 10.1191/0269215502cr512oa.
- Lundstrom E, Terent A, Borg J. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. Eur J Neurol 2008; 15(6): 533–539. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02114.x.
- Opheim A, Danielsson A, Alt Murphy M et al. Upper limb spasticity during the first year after stroke: stroke arm longitudinal study at the university of gothenburg. Am J Phys Med Rehabil 2014; 93(10): 884–896. doi: 10.1097/PHM.0000000000000157.
- Jech R. Klinické aspekty spasticity. Neurol praxi 2015; 16(1): 14–19.
- Lapeyre E, Kuks JB, Meijler WJ. Spasticity: revisiting the role and the individual value of several pharmacological treatments. NeuroRehabilitation 2010; 27(2): 193–200. doi: 10.3233/NRE-2010-0596.
- Snow BJ, Tsujik JK, Bharti MH et al. Treatment of spasticity with botulinum toxin: a double-blind study. Ann Neurol 1990; 28(4): 512–515. doi: 10.1002/ana.410280407.
- Olvey EL, Armstrong EP, Grizzle AJ. Contemporary pharmacologic treatments for spasticity of the upper limb after stroke: a systematic review. Clin Ther 2010; 32(14): 2282–2303. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.01.005.
- Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. J Neural Transm (Vienna) 2008; 115(4): 617–623. doi: 10.1007/s00702-007-0869-3.
- Simon O, Yelnik AP. Manage spasticity with drugs. Eur J Phys Rehabil Med 2010; 46(3): 401–410.
- Penn RD, Kroin JS. Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. Lancet 1984; 1(8385): 1078. doi: 10.1016/s0140-6736(84)91487-9.
- Boviat EJ, Kouyialis AT, Korfiatis S et al. Functional outcome of intrathecal baclofen administration for severe spasticity. Clin Neurol Neurosurg 2005; 107(4): 289–295. doi: 10.1016/j.clineuro.2004.09.007.
- Dario A, Scamoni C, Bono G et al. Functional improvement in patients with severe spinal spasticity treated with chronic intrathecal baclofen infusion. Funct Neurol 2001; 16(4): 311–315.
- Zahavi A, Geertzen JH, Staal M et al. Long term effect (more than five years) of Intrathecal baclofen on impairment, disability and quality of life in patients with severe spasticity of spinal origin. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75(11): 1553–1557. doi: 10.1136/jnnp.2003.014282.
- Stetkova I, Yablou SA, Kofler M et al. Procedure and device-related complications of intrathecal baclofen administration for management of adult muscle hypertonia: a review. Neurorehabil Neural Repair 2010; 24(7): 609–619. doi: 10.1177/1545968310363585.
- Štetkářová I. Léčba spasticity u dospělých. Med praxi 2012; 9(3): 124–126.
- Houdek M, Kala M, Pavlíček V. Míšní spasticita – nové léčebné možnosti. Praktický lékař 1996; 76: 3110–3112.
- Gregorová J, Holečková P. Intratekální podání léčiv u onkologického pacienta s refraktérní bolestí. Klin Farmakol Farm 2017; 31(3): 23–27.
- Creamer M, Cloud G, Kossmehl P et al. Intrathecal baclofen therapy versus conventional medical management for severe poststroke spasticity: result from a multicentre, randomised, controlled, open/label trial (SISTERS). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; 89(6): 642–650. doi: 10.1136/jnnp-2017-317021.
- Stayer C, Tronnier V, Dressnandt J et al. Intrathecal baclofen therapy for stiff-person syndrome and progressive encephalomyelopathy with rigidity and myoclonus. Neurology 1997; 49(6): 1591–1597. doi: 10.1212/wnl.49.6.1591.
- Marquardt G, Lorenz R. Intrathecal baclofen for intractable spasticity in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol 1999; 246(7): 619–620.
- Štetkářová I, Ehler E, Jech R. Spasticita a její léčba. Praha: Maxdorf 2012: 117–128.
- Heetla HW, Staal MJ, Kliphuis C et al. The incidence and management of tolerance in intrathecal baclofen therapy. Spinal Cord 2009; 47(10): 751–756. doi: 10.1038/sc.2009.34.
- Štetkářová I, Yablou SA, Kofler M et al. Procedure- and device-related complications of intrathecal baclofen administration for management of adult muscle hypertonia: a review. Neurorehabil Neural Repair 2010; 24(7): 609–619. doi: 10.1177/1545968310363585.
- Avellino AM, Loeser JD. Intrathecal baclofen for the treatment of intractable spasticity of spine and brain etiology. Neuromodulation 2000; 3(2): 75–81. doi: 10.1046/j.1525-1403.2000.00075.x.
- Coffey JR, Cahill D, Steers W et al. Intrathecal baclofen for intractable spasticity of spinal origin: results of a long-term multicenter study. J Neurosurg 1993; 78(2): 226–232. doi: 10.3171/jns.1993.78.2.0226.
- Penn RD, Savoy SM, Corcos D et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. New Engl J Med 1989; 320(23): 1517–1521. doi: 10.1056/NEJM198906083202303.