

Случай нарушения сознания при применении баклофеновой помпы

А.О. Гуца, С.О. Арестов, Е.В. Герасимова

Инtrateкальная терапия баклофеном – эффективный метод лечения пациентов со спастическим синдромом как спинального, так и церебрального происхождения. Этот метод сопровождается меньшим количеством побочных эффектов в сравнении с пероральным приемом баклофена, хотя инtrateкальное введение препарата также не лишено осложнений. Самыми серьезными из них являются синдром отмены и реже встречающаяся передозировка препарата. В статье представлен клинический случай токсического действия баклофена при его инtrateкальном введении. Приведен алгоритм проверки и устранения неполадок в работе баклофеновой помпы.

Ключевые слова: спастичность, инtrateкальная терапия, баклофеновая помпа, побочные эффекты, передозировка инtrateкального баклофена.

Инtrateкальная терапия баклофеном (ИТБ) является методом лечения спастического синдрома как церебрального, так и спинального происхождения. По данным Американской ассоциации нейрохирургов, спастическим синдромом страдает более 12 млн. людей во всем мире [1]. Это состояние ассоциировано со снижением двигательной активности и, следовательно, с ухудшением качества жизни, инвалидностью. Лечение спастичности представляет одну из важнейших задач для неврологов и нейрохирургов. Баклофен является наиболее эффективным лекарственным средством, применяемым при спастическом синдроме уже более 40 лет [2]. Препарат является аналогом γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), он связывается с пресинаптическими ГАМК_B-рецепторами, приводя к уменьшению выделения возбуждающих аминокислот (глутамата, аспартата) и подавлению моно- и полисинаптической активности на спинальном уровне, что и вызывает снижение мышечного тонуса. Баклофен имеет ограниченную растворимость в липидах, что сказывается на возможности его проникновения через гематоэнцефалический барьер. При пероральном приеме для достижения клинического результата требуются большие дозы препарата, что часто ассоциировано с развитием побочных эффектов, таких как слабость, усталость, сонливость, тошнота, головокружение, угнетение сознания, судороги, снижение артериального давления, сердцебиение, угнетение дыхания, тазовые расстройства [3]. При инtrateкальном введении благодаря тому, что препарат вводится локально, требуются значительно

меньшие его дозы, так как увеличивается биодоступность лекарственного средства. При таком способе введения препарат напрямую взаимодействует с ГАМК-рецепторами задних рогов спинного мозга. Кроме того, ИТБ позволяет снизить системное действие препарата, а значит, и частоту побочных эффектов [3, 4]. Впервые ИТБ была успешно применена в 1984 г. для уменьшения мышечных спазмов и тонуса у пациентов со спинальной травмой [5]. Результаты дальнейших исследований, опубликованных в 1980-х годах, подтвердили эффективность лечения спастичности при помощи этого метода [6, 7]. На сегодняшний день имплантация баклофеновой помпы является успешным методом лечения пациентов с различными неврологическими расстройствами, ассоциированными со спастичностью. Показанием для установки системы инtrateкальной подачи баклофена служит неэффективность консервативной терапии (пероральные миорелаксанты, ботулинотерапия) при условии положительного результата баклофенового скрининг-теста [8]. В настоящее время для инtrateкальной терапии применяется жидкая форма баклофена – лиорезал.

Хотя при пероральном приеме баклофена наблюдается большее количество побочных эффектов, инtrateкальное введение препарата также не лишено осложнений. Самыми серьезными из них являются синдром отмены и более редко встречающаяся передозировка препарата. Приводим клиническое наблюдение редкого осложнения при функционировании помпы.

Клиническое наблюдение

Пациентка Е.Д., 62 года, поступила в нейрохирургическое отделение Научного центра неврологии в январе 2018 г. с жалобами на выраженную скованность, тянущую, сжимающую боль в ногах, больше в левой. Заболевание дебютировало в 2013 г., когда пациентка впервые отметила появление скованности в ногах, ухудшение походки.

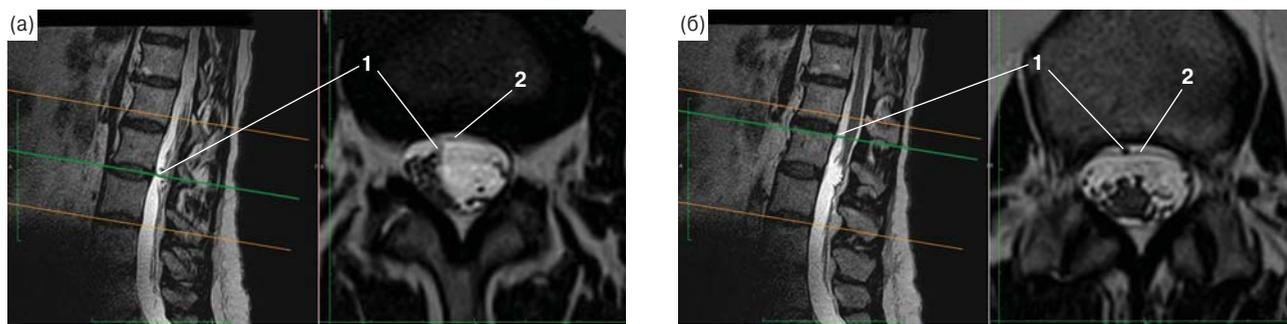
Нейрохирургическое отделение ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Артем Олегович Гуца – докт. мед. наук, профессор, зав. отделением.

Сергей Олегович Арестов – канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

Елизавета Вадимовна Герасимова – аспирант.

Контактная информация: Герасимова Елизавета Вадимовна, salyagina@list.ru



Магнитно-резонансные томограммы пациентки Е.Д. в режиме T2: а – место входа катетера в дуральный мешок; б – катетер выше входа в дуральный мешок. 1 – катетер, 2 – дупликация твердой мозговой оболочки.

Указанная симптоматика постепенно нарастала. В том же году установлен диагноз “болезнь Штрюмпелля”, назначен прием пероральных миорелаксантов без выраженного клинического эффекта. Незначительное уменьшение мышечного тонуса наблюдалось после введения ботулотоксина. В 2016 г. пациентка обратилась в научно-консультативное отделение Научного центра неврологии; учитывая неэффективность консервативной терапии, пациентке было рекомендовано проведение баклофенового скрининг-теста. После получения положительного результата теста в декабре 2016 г. пациентке имплантирована баклофеновая помпа. Проведен подбор параметров ИТБ (концентрация лиорезала 1000 мкг/мл, суточная доза препарата 78,1 мкг). На фоне лечения у пациентки наблюдалось улучшение состояния – снизился мышечный тонус в ногах, улучшилась походка (увеличились скорость и дистанция ходьбы). У пациентки появилась возможность проходить восстановительное лечение. Положительный эффект сохранялся в течение 1 года. Регулярно производились плановые заправки помпы, проводилась коррекция параметров инфузии. С ноября 2017 г. отмечалось уменьшение эффективности баклофена, развитие толерантности к препарату, за 1 год его использования суточная доза была повышена до 650 мкг. Ухудшение состояния не было связано с травмой или чрезмерной нагрузкой, электромагнитным воздействием, которые могли бы вызвать смещение частей помпы или перебои в ее работе, а также с обострением соматического заболевания. При объективном осмотре в области имплантированного устройства отклонений не выявлено. В неврологическом статусе, несмотря на использование большой дозы противоспазмического препарата, отмечалось выраженное повышение мышечного тонуса в ногах до 3–4 баллов (по шкале Эшворта), в левой ноге практически невозможны движения в коленном суставе. Данные лабораторных исследований: показатели в пределах нормальных значений. При проведении рентгенографии помпы в прямой и боковой проекциях визуализированы помповый и спинальный концы катетера в адекватном положении, разрывов не обнаружено. Также подтверждено, что ротор помпы вращается. При введении в порт доступа к катетеру

контрастного вещества отмечено его распространение по дуральному мешку. Таким образом, по алгоритму проверки состоятельности системы и помпы доказано ее функционирование. В качестве последнего шага была произведена магнитно-резонансная томография (рисунок).

По данным нейровизуализации обнаружено, что спинальный конец катетера находится в дупликатуре твердой мозговой оболочки (ТМО). Была произведена люмбальная пункция и введена минимальная суточная доза препарата (50 мкг) с отчетливым противоспазмическим действием. Учитывая положительный баклофеновый тест и при этом отсутствие эффекта от проводимой ИТБ, несмотря на объективные данные о нормальном функционировании помпы, была проведена ревизия спинального участка катетера. В подкожно-жировой клетчатке визуализированы и выделены коннектор и спинальная часть катетера, последний отсоединен, после чего произведен интраламнарный доступ к промежутку, в котором катетер входит в ТМО. После выделения катетера наложен кисетный шов на ТМО вокруг катетера, затем последний удален. Отмечено появление прозрачного ликвора из дефекта ТМО, который был герметично закрыт кисетным швом. После этого установлен новый катетер с точкой входа в ТМО выше на 1 сегмент, чем ранее. Система вновь подключена, проверена повторно путем оценки пассажа контрастного вещества из порта доступа к катетеру, рана послойно герметично ушита. Пациентка вышла из наркоза и была переведена в послеоперационную палату. Через 1 ч после операции при контрольном осмотре пациентка пожаловалась на общую слабость, что не явилось причиной для беспокойства. Учитывая новую длину спинального отрезка катетера, был настроен priming bolus (первичный болюс) препарата для заполнения участка катетера. Доза была рассчитана таким образом, чтобы через 2 ч баклофен из помпы начал поступать интратекально. Однако через 1 ч (2 ч после окончания оперативного вмешательства) было отмечено прогрессирующее угнетение сознания больной до умеренного оглушения, а затем до сопора. Пациентка экстренно переведена в реанимацию, где была повторно интубирована. Помпа переведена в режим minimal rate. Таким образом, по расче-

там, катетер от помпы заполнился только наполовину, однако очевидным было попадание большой дозы баклофена интрадурально. Произведена люмбальная пункция на уровне L_5-S_1 (ниже раны), выведено 40 мл прозрачного ликвора и одновременно восполнено 40 мл физиологического раствора. Уже к концу манипуляции (прошло не более 15 мин) уровень сознания повысился до умеренного оглушения и пациентка была экстубирована. На следующее утро (примерно через 15 ч) пациентка находилась в умеренном оглушении: сознание спутанное, частично ориентирована в месте, времени и собственной личности, заторможена, сонлива, речь замедленная, команды выполняет избирательно, вялый тетрапарез со снижением мышечной силы до 3 баллов в руках, до 4 баллов в ногах, сухожильные и периостальные рефлексы не вызываются. Повторно произведена манипуляция выведения ликвора и восполнения за счет физиологического раствора, после чего сознание полностью восстановилось. В последующие 2 сут пациентка находилась под наблюдением в отделении реанимации и интенсивной терапии. Жалобы на общую слабость и снижение силы в конечностях полностью регрессировали ко 2-м суткам. Перевод из реанимации сопровождался включением помпы до минимальной дозировки, вызывающей положительный противоспастический эффект. В течение 1 нед была подобрана новая дозировка, помпа переведена в режим *simple continuous* (200 мкг/сут), побочных эффектов от введения препарата не отмечалось, пациентка выписана. На апрель 2018 г. суточная доза баклофена составляла 139,6 мкг.

Таким образом, у пациентки развилось осложнение ИТБ – формирование дубликатуры ТМО и отграничение интракраниального конца катетера с формированием полости, заполненной баклофеном. При проведении ревизии произошло массивное высвобождение препарата из образовавшейся полости в дуральное пространство.

Обсуждение

Осложнения, связанные с передозировкой интракраниального баклофена, практически не освещены в современной литературе. Значительно чаще встречаются состояния, ассоциированные с недостаточным поступлением препарата [9]. Нарушения подачи баклофена, как правило, связаны с катетером [8]. Могут происходить нарушение соединения резервуара и катетера, его перегиб, обтурация [9]. Осложнения, связанные с помпой, могут быть вызваны выходом из строя механизма подачи лекарства или проблемами с блоком питания, миграцией или переворотом устройства в хирургически созданном кармане. В случае недостаточного поступления баклофена отмечаются симптомы, указывающие на рецидив заболевания, главным образом нарастание спастичности и низкий эффект или его отсутствие при наращивании дозы препарата [8], что и наблюдалось у описанной пациентки. Более серьезными проявлениями резкой отмены препарата являются неста-

бильность артериального давления, судороги, миоклонус, нарушение сознания, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, рабдомиолиз [3, 8]. Как правило, к передозировке баклофена приводят ошибки в программировании помпы или дисфункция насоса [10]. Такие состояния крайне редки [9]. В литературе представлено всего 2 случая интракраниальной передозировки лиорезала [11, 12]. Признаки передозировки препарата – диффузное снижение мышечного тонуса, сонливость, угнетение сознания, нарушения дыхания и гемодинамики, судорожные приступы – появились, по данным авторов, сразу после перезаправки помпы. При проверке было обнаружено значительное снижение количества лекарства в резервуаре, связанное с дисфункцией насоса. Помпа была переведена в режим минимального дозирования, заменены дефектные части устройства. Пациентам неоднократно проводились люмбальные пункции с целью выведения избыточного количества баклофена. Через 1 нед состояние стабилизировалось, была подобрана новая доза препарата, пациенты выписаны.

Недавно M. Saulino et al. был разработан алгоритм проверки и устранения неполадок в работе баклофеновой помпы [13]. Согласно этому алгоритму, все пациенты, у которых ранее имел место хороший ответ на проводимую терапию, а на момент осмотра отмечалось ухудшение состояния, должны быть подвергнуты тщательному обследованию. В первую очередь речь идет о добросовестном сборе анамнеза и выявлении специфических факторов, способных спровоцировать ухудшение состояния, таких как падение, сеансы физиотерапии. Обследование больного, оценка его соматического и неврологического статуса, локальный осмотр кожи в области помпы, проведение лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи и пр.) также помогают в установлении причин ухудшения состояния. Например, наличие коморбидных состояний – инфекционного процесса, почечной патологии – может увеличивать степень повышения мышечного тонуса. Оценка функционирования помпы включает в себя проверку прибора с помощью программатора, ревизию остатка препарата, а также детекцию истощения ресурса батареи. Введение 50–100 мкг баклофена интракраниально в процессе люмбальной пункции с последующей оценкой эффекта может помочь выявить нарушение в работе помпы. Обзорные рентгенограммы и компьютерные томограммы позволяют визуализировать все части помпы и катетера в области живота, грудного и поясничного отделов позвоночника для исключения повреждения или миграции различных частей устройства. На следующем этапе рекомендуется выполнение пункции порта катетера с аспирацией ликвора. Выделение 2–3 мл ликвора через катетер свидетельствует о нормальной работе систем, проводящих препарат. Если спинномозговой жидкости получено мало или не получено вовсе, следует

думать о нарушении функционирования катетера. Введение контрастного вещества с последующей рентгенографией, а также обзорные снимки с интервалом в 2 ч для определения пассажа рентгеноконтрастного вещества помогают оценить проходимость различных отделов прибора. Магнитно-резонансную томографию целесообразно проводить для выявления разрастания соединительной ткани и гранулем в области локализации частей помпы.

Заключение

Инtrateкальная терапия баклофеном активно применяется в лечении спастичности, поэтому специалисты должны обладать сведениями о ряде серьезных осложнений этого метода лечения. Чаще встречаются недостаточный эффект препарата, синдром отмены. Хотя передозировка баклофена редкое явление, врачи должны быть осведомлены о серьезных последствиях такого осложнения и знать алгоритм действий для нивелирования симптомов передозировки препарата. Самым эффективным вариантом купирования передозировки является люмбальная пункция с разбавлением ликвора физиологическим раствором. Ведение пациентки из представленного выше клинического наблюдения согласно алгоритму помогло своевременно и быстро поставить диагноз и назначить корректное лечение, в результате которого было отмечено существенное уменьшение мышечного тонуса, улучшение походки, появилась возможность занятий лечебной физкультурой.

Список литературы

1. Nielsen JB, Crone C, Hultborn H. The spinal pathophysiology of spasticity – from a basic science point of view. *Acta Physiologica* (Oxford, England) 2007 Feb;189(2):171-80.
2. Sachais BA, Logue JN, Carey MS. Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 1997 Jul;34(7):422-8.
3. Brennan PM, Whittle IR. Intrathecal baclofen therapy for neurological disorders: a sound knowledge base but many challenges remain. *British Journal of Neurosurgery* 2008 Aug;22(4):508-19.
4. Brashear A, Lambeth K. Spasticity. *Current Treatment Options in Neurology* 2009;11:153-61.
5. Penn RD, Kroin JS. Intrathecal baclofen alleviates spinal cord spasticity. *Lancet* 1984 May;1(8385):1078.
6. Penn RD, Kroin JS. Long-term intrathecal baclofen infusion for treatment of spasticity. *Journal of Neurosurgery* 1987 Feb;66(2):181-5.
7. Zierski J, Müller H, Dralle D, Wurdinger T. Implanted pump systems for treatment of spasticity. *Acta Neurochirurgica. Supplementum* (Wien) 1988;43:94-9.
8. Borowski A, Littleton AG, Borkhuu B, Presedo A, Shah S, Dabney KW, Lyons S, McMannus M, Miller F. Complications of intrathecal baclofen pump therapy in pediatric patients. *Journal of Pediatric Orthopaedics* 2010 Jan-Feb;30(1):76-81.
9. Woolf SM, Baum CR. Baclofen pumps: uses and complications. *Pediatric Emergency Care* 2017 Apr;33(4):271-5.
10. Kamran S, Wright BD. Complications of intrathecal drug delivery systems. *Neuromodulation* 2001;4(3):111-5.
11. Tunalı Y, Hanımoglu H, Tanrıverdi T, Hancı L, Hancı M. Intrathecal baclofen toxicity and deep coma in minutes. *Journal of Spinal Cord Medicine* 2006;29(3):237-9.
12. Davanzo JR, Rizk E. Baclofen overdose from possible intrinsic malfunction of SynchroMed II pump. *Journal of Neurosurgery. Pediatrics* 2015 Aug;16(2):232-4.
13. Saulino M, Anderson DJ, Doble J, Farid R, Gul F, Konrad P, Boster AL. Best practices for intrathecal baclofen therapy: troubleshooting. *Neuromodulation* 2016 Aug;19(6):632-41. ●

Development of Coma during Intrathecal Baclofen Treatment Using Pump

A.O. Gushcha, S.O. Arestov, and E.V. Gerasimova

Intrathecal baclofen treatment is an effective method of spasticity management of either spinal or cerebral origin. This method is associated with fewer side effects compared to the oral administration of baclofen, although intrathecal baclofen administration may also lead to several complications. Withdrawal syndrome and drug overdose, which is seen less frequently, are the most serious complication of intrathecal baclofen administration. The article presents a clinical case of the toxic effect of baclofen that has been delivered intrathecally. An algorithm for checking and troubleshooting of a baclofen pump is presented.

Key words: spasticity, intrathecal therapy, baclofen pump, side effects, overdose of intrathecal baclofen.



Продолжается подписка на научно-практический журнал

“НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ”

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 840 руб., на один номер – 420 руб. Подписной индекс 81610.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Редакционную подписку на любой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51