

ФАРМАКОЛОГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ НА СПАСТИЧНОСТ ПРИ МНОЖЕСТВЕНА СКЛЕРОЗА – ИНЖЕКЦИОННИ МЕТОДИКИ

Н. Каменова¹, И. Миланов^{1,2}

¹ Университетска многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия „Св. Наум“

² Катедра Нервни болести, МУ – София

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF SPASTICITY IN MULTIPLE SCLEROSIS – INJECTION METHODS

N. Kamenova¹, I. Milanov^{1,2}

¹ University Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry
„St. Naum“, Sofia

² Department of Neurology, Medical University, Sofia

ABSTRACT

Spasticity is the result of damage to the upper motor neuron at different levels by affecting extrapyramidal fibres located anatomically close to the pyramidal ones, thereby disrupting supra-spinal control of the spinal reflexes. It is characterized by an increased muscle tone as a result of the excitability of the stretch reflex. Spasticity is a common symptom in multiple sclerosis, especially in the progressive forms of the disease, with a strong impact on the quality of life and performance of patients. According to their mechanism of action, myorelaxants can be divided into two main groups - centrally acting and peripherally acting. The main goals of spasticity therapy are to increase functional capacity, to facilitate rehabilitation, to prevent contractures, to relieve pain and to facilitate daily activities. The method that will be used to manage spasticity must be tailored to the individual characteristics of each patient. The purpose of this review is to provide summary information on the injection methods used to treat increased muscle tone in patients with multiple sclerosis. There is a need for large, multicenter, well-structured studies with better assessment tools that include functional ability and quality of life to confirm the effectiveness and long-term effects of injectable methods to treat spasticity.

KEY WORDS: spasticity, treatment, mechanism of action, efficacy, tolerability

РЕЗЮМЕ

Спастичността е резултат от увреждане на централния двигателен неврон на различни нива със засягане на екстрапирамидни влакна, разположени в анатомична близост с пирамидните, при което се нарушава супраспиналният контрол върху спиналните рефлекс. Характеризира се с повишаване на мускулния тонус в резултат на свръхвъзбудимост на stretch рефлекса. Тя е чест симптом при множествена склероза, особено при прогресивните форми на заболяването, като има силно влияние върху качеството на живот и работоспособността на пациентите. Според механизма си на действие миорелаксантите могат да се разделят в две основни групи – централно действащи и периферно действащи. Главните цели на терапията на спастичността са да се увеличи функционалният капацитет, да се улесни рехабилитацията, да се предотврати формирането на контрактури, да се облекчи болката и да се улеснят ежедневните дейности. Методът, който ще бъде

използван за повлияване на спастичността трябва да бъде съобразен с индивидуалните особености на всеки пациент. Целта на този обзор е да предложи обобщена информация относно използваните инжекционни методики за лечение на спастично повишен мускулен тонус при пациенти с множествена склероза. Има нужда от големи, мултицентрови, добре структурирани проучвания с по-добри инструменти за оценка, които да включват функционалната способност и качество на живот, за да се потвърди ефективността и дългосрочните ефекти на инжекционните методи за лечение на спастично повишения мускулен тонус.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: спастичност, лечение, механизъм на действие, ефикасност, поносимост

ВЪВЕДЕНИЕ

Спастичността е често срещан симптом при увреда на централния двигателен неврон (при инсулт, травматични увреждания на ЦНС, множествена склероза, церебрална парализа и др.), в резултат на което се засягат екстрапирамидни влакна, разположени в анатомична близост с пирамидните, при което се нарушава супраспиналният контрол върху спиналните рефлекс (2, 27). Тя се дефинира, като състояние на повишен мускулен тонус, характеризиращо се със скоростно зависимо увеличение на съпротивлението на мускула при пасивно движение и често се съпровожда от хиперрефлексия, клонус, флексорни и екстензорни спазми, рефлексът на Babinski (22). Спастичността често се съпътства от слабост, болка и мускулни спазми, а при по-тежки случаи може да се наблюдават и контрактури (5). Тези симптоми могат значително да затруднят ежедневните дейности.

Спастичността е чест симптом при множествена склероза, особено при прогресиращите форми на заболяването, като силно влияние върху качеството на живот и работоспособността на пациентите (12). Около 1/3 от пациентите с множествена склероза страдат от спастично повишен мускулен тонус в умерена или тежка степен (34). При пациенти със спастичност може да се наблюдава влошаване на симптомите при подлежащи инфекции или други вредни стимули от средата (18). Използват се различни методи и скали за оценка на спастично повишения мускулен тонус (33).

Главните цели на терапията на спастичността са да се увеличи функционалният капацитет, да се улесни рехабилитацията, да се предотврати формирането на контрактури, да се облекчи болката и да се улеснят ежедневните дейности. Най-често подходът е мултимодален, като се комбинират фармакологични и нефармакологични подходи (23). Важно е да не се забравя, че поддържането на определено ниво на спастичност понякога може да бъде от полза при някои пациенти, тъй като тя им помага да поддържат нормална стойка и подпомага походката.

Спастичността е сложно явление, при което се наблюдава голяма вариабилност в отговора на пациентите към използва-

ните терапевтични подходи. Методът, който ще бъде използван за повлияване на спастично повишения мускулен тонус трябва да бъде съобразен с индивидуалните особености на всеки пациент. Инжекционните методики за повлияване на спастичност могат да се използват като алтернатива при липса на ефект от прилаганото перорално лечение, както и при наличие на непреодолими странични ефекти от него. От изключително значение при прилагането на тези методи е добрата теоретична и практическа подготовка на лекаря.

Целта на настоящата статия е да предостави обобщена информация относно използваните инжекционни методики за лечение на спастично повишен мускулен тонус при пациенти с множествена склероза, на базата на наличната към момента информация в научната литература и да предложи съвети за най-правилното им използване въз основа на доказателства.

Централно действащи миорелаксанти

Baclofen - интратекално приложение

Baclofen е структурен аналог на гама-аминомаслената киселина (GABA), който преминава през кръвно-мозъчната бариера и инхибира моносинаптичните и полисинаптичните спинални рефлексии. Като мощен агонист той се свързва както с пре-синаптичните, така и с постсинаптичните GABA_B-рецептори (23). Те са широко разпространени в гръбначния мозък и са свързани с калциеви и калиеви канали (6). При пресинаптичното свързване настъпва хиперполяризация на клетъчната мембрана и се ограничава инфлуксът на калций в пресинаптичните терминали, което води до намаляване на освобождаването на екситаторни невротрансмитери и намаляване на активността на α -мотоневроните (16). При свързване с постсинаптичен GABA_B-рецептор на IA аферентен терминал се увеличава пропускливостта на клетъчната мембрана за калиеви йони, тя се хиперполяризира и се повишава пресинаптичното инхибиране. Активирането на GABA_B-рецепторите също така може да доведе до инхибиране на активността на гама-мотоневроните, водещо до намалена контракция на интрафузалните мускулни влакна и съответно намалена активността на анулоспиналния рецептор (1, 41). Baclofen намалява активността както на мотоневроните, така и на интерневроните и потиска едновременно моносинаптичните и полисинаптичните рефлексии (24).

Baclofen се използва широко в клиничната практика за лечение на спастично повишен мускулен тонус от 1967 г. (26). Перорално приложения baclofen трудно преминава кръвно-мозъчната бариера и е необходимо да се достигнат високи плазмени концентрации, за да се постигнат търсените ефекти, но това от своя страна води до изява на нежелани странични ефекти. В това отношение интратекалното приложение превъзхожда пероралното. Чрез интратекално приложение на baclofen, посредством хирургично имплантирана помпа се постига много по-висока концентрация на медикамента в ликвора. Това позволява до 4 пъти по-висока концентрацията на лекарството да се постигне само с 1% от пероралната доза, без съпътстващо повишаване на серумните концентрации. По този начин намаляват и нежеланите лекарствени реакции (31).

Лечението е ефективно при спастичност както от церебрален, така и от спинален произход (10, 31). Показва дългосрочен ефект върху спастично повишения мускулен тонус и стабилност на доза без развитие на толерантност (13, 21). Прилага се при пациенти с изразен спастичитет, при които не са постигнати задоволителни резултати с перорални миорелаксанти в оптимални дози.

Лечението започва с дози от 25 $\mu\text{g}/\text{дн.}$ и през първите 6 месеца се повишава средно до 400-500 $\mu\text{g}/\text{дн.}$ (20). Повечето лекарства свързани странични ефекти са наблюдавани по време на титрацията и включват сънливост, гадене, главоболие, отпадналост, хипотония. Други усложнения могат да бъдат свързани с хирургичната процедура, инфекции, дисфункция на помпата или катетъра (10, 30).

Три рандомизирани контролирани проучвания (10, 25, 31) изследват ефекта на baclofen приложен интратекално чрез програмируема инфузионна помпа след първоначален етап на скрининг за идентифициране на отговарящите на терапията пациенти. В дългосрочното многоцентрово плацебо контролирано клинично изпитване (25) включващо 22 пациента, в групата на активното лечение се регистрира значително подобрение по отношение на скала на Ashworth, спазмите и самооценката на болката (доказателство клас I). Тези резултати са били потвърдени в по-голямо многоцентрово изпитване (клас III (доказателства) (10) и краткосрочното плацебо-контролирано изпитване (доказателства от клас II) (31).

Периферно действащи миорелаксанти

Ботулинов токсин

Ботулиновият токсин е мощен невротоксин, произвеждан от бактерията *Clostridium botulinum*. Поглъщане на микроорганизма или неговите спори води до ботулизъм. Има седем имунологично различни серотипа, които включват типовете A, B, C, D, E, F и G. Тип A е най-добре проучен до момента и вероятно има най-голяма продължителност на биологичната си активност (38). Ботулиновият токсин се синтезира като единична полипептидна верига с молекулно тегло около 150 000 далтона (14). В това състояние има малка потентност, но след това се разцепва до активната си форма – двуверижно съединение, съставено от тежка и лека верига, свързани от дисулфидна връзка. Тежката верига определя свързването с ацетилхолиновия рецептор, а легката верига е отговорна за вътреклетъчната токсичност (15).

Ботулиновият токсин се свързва с пресинаптичните холинергични нервни окончания и блокира отделянето на ацетилхолин. Това става чрез триетапен процес, включващ свързване, навлизане в клетката чрез ендоцитоза и в крайна сметка, инактивиране на освобождаването на ацетилхолин чрез разрушаване на протеините, които са отговорни за транспортването и свързването с пресинаптичната клетъчна мембрана на везикулите, транспортиращи и освобождаващи ацетилхолина в нервно-мускулния синапс (7). Не се променят синтеза или съхранението на ацетилхолин в нервните окончания (39). Блокирането на трансмисията на ацетилхолин води до функционална денервация. Въпреки че всички видове ботулинов токсин имат подобен механизъм на действие (блокират освобождаването на ацетилхолин), свързващите протеини са уникални за всеки серотип и мястото на вътреклетъчната активност също се различава между отделните серотипове. Ефектът на ботулиновия токсин тип A зависи от високия му афинитет към рецепторите върху човешкия нервно-мускулен синапс (11).

Ботулиновият токсин е утвърден с ниво на сигурност A за повлияване на спастично повишен мускулен тонус и с ниво на сигурност B за подобряване на двигателните функции (2, 37). Локалното инжектиране на ботулинов токсин тип A в изолирани мускули е ефективен метод за повлияване на фокалния спастичитет и болезнените мускулни спазми, като той има напълно обратим ефект, траещ няколко седмици (29, 42). Па-

рализата на отделни мускулни влакна започва след 24 до 72 часа, максималният ефект се наблюдава след 5 до 14 дни. Той е преходен и продължава около 12-16 седмици. Локализирането на определен мускул с помощта на електрмиографско ориентиране може да е полезно за постигането на оптимален ефект (20).

Установено е, че ботулиновият токсин тип А (BoNT-A) е ефективен и безопасен за лечение на фокална спастичност, но има ограничения върху общата доза, която може да се инжектира по време на една процедура, което може да ограничи броя на мускулите, които могат да се инжектират при пациенти с по-генерализирана спастичност (36). Употребата на ботулинов токсин е противопоказана при пациенти със заболявания на нервно-мускулното предаване, като миастения гравис или миастеноподобни синдроми. В допълнение, той не трябва да се прилага на пациенти с болест на двигателния неврон или пациенти, приемащи аминогликозиди, тъй като може да се задълбочи мускулната слабост (17).

Страничните ефекти са свързани предимно с локални реакции на мястото на инжектиране, отдалеченото разпространение на ботулиновия токсин от мястото на инжектиране, прекомерна мускулна слабост, но тя е преходна. Също така може да се образуват антитела срещу използвания имунологичен серотип на ботулиновия токсин, което ограничава ефикасността му. Макар че най-често страничните ефекти са леки, понякога се съобщават и смъртни случаи (20, 23).

Основните причини за липсата на ефективност на BoNT-A при пациенти с фокална спастичност е неточен подбор и идентифициране на мускулите за инжектиране, недостатъчната доза, неправилна техника на инжектиране и образуването на неутрализиращи антитела (42).

Рандомизирани клинични изпитвания, включващи пациенти със спастичност в резултат на различни неврологични заболявания (главно инсулт и множествена склероза) ясно показват, че ботулиновият токсин тип А може временно да намали спастично повишения мускулен тонус във флексорните мускули на лакътя, гъривената става и пръстите на горните крайници, както и в аддукторите на тазобедрената става и плантарните флексори на долните крайници (35). Snow и др. изследват ботулиновия токсин тип А (400 U) при 9 пациенти с напреднала множествена склероза (приковани към инвалидна количка или леглото) в двойно-сляпо рандомизирано, кръстосано клинично изпитване. За оценка на ефикасността са използвани резултатите от оценяването на мускулния тонус, честота на мускулните спазми и самообслужването. След инжектирането на ботулинов токсин е отчетено значително намаляване на спастичността и улесняване на сестринските грижи, като не са отчетени неблагоприятни събития (40) (доказателства от клас III). Друго плацебо-контролирано рандомизирано клинично изпитване с три рамена също оценява ефекта от лечението с ботулинов токсин (съответно с 500 U, 1000 U и 1500 U) срещу плацебо при пациенти с множествена склероза. Отчетена е сходна степен на подобрение по отношение на оценката по модифицираната скала на Ashworth и честотата на мускулните спазми в четирите групи, но сигнификантни промени по отношение на мускулния тонус са наблюдавани само при пациентите от групите лекувани с ботулинов токсин (19) (доказателства от клас I).

Наблюдаваните ефекти в клиничните изпитвания и профила на безопасност (подобен на плацебо с изключение на мускулна слабост) по-скоро подкрепят използването на локалното приложение на ботулинов токсин тип А при пациенти с

множествена склероза и фокална спастичност, като трябва да се има предвид, че инжектирането на ботулинов токсин изисква отлични познания по анатомия и лекарствите, предлагащи това лечение трябва да бъдат добре обучени в използването му (19, 29).

Phenol – локално приложение

Инжектирането на phenol в моторната плочка на избрания мускул или в нерва, който го инервира води до аксонно увреждане. Разтворите между 2% и 8% phenol имат селективен ефект, който може да бъде подсилен чрез комбиниране на phenol с glycerine, като това ограничава разпространението на phenol в тъканите (43). Продължителността на ефекта може да варира значително от дни до години. Процедурата обаче е силно неселективна и може да засегне както моторните, така и сензорните влакна, въпреки че има предпочитание към тънните γ -влакна (23).

Едно проспективно проучване, включващо 62 пациенти, проследявани повече от 3 месеца след инжектиране на phenol, показва значително намаляване на спастичността на аддуктори на тазобедрената става след първата седмица, с максимално подобрение след първия месец. Наблюдавано е увеличение на обема на движение за абдукторите на тазобедрената става (3) (доказателства от клас IV). Поредицата от случаи, включваща 69 пациенти с множествена склероза, отчита общо облекчение на спастичността, продължило от 3 до 14 месеца при по-голямата част от пациентите (4) (доказателства от клас IV).

Няма рандомизирани контролирани проучвания, които да оценяват ефекта от инжектирането на phenol върху спастично повишения мускулен тонус при пациенти с множествена склероза.

Доказателствата в подкрепа на използването на локално инжектиран phenol за лечение на спастичност са ограничени и са с много ниско качество. Независимо от това, тези проучвания показват положителен ефект при намаляване на спастичността, спазмите и болката при голяма част от пациентите (28). Поради нежелани странични ефекти, напр. парестезии (която често изчезва за няколко дни или седмици), тази процедура се ограничава най-вече до чисти двигателни нерви, какъвто е n. obturatorius. Местното инжектиране на phenol е заменено най-вече от прилагането на ботулинов токсин (23). Необходими са по-висок клас доказателства, които да подкрепят неговото използване (28).

Phenol – интратекално приложение

Не са идентифицирани рандомизирани контролирани проучвания, оценяващи ефекта на интратекалния phenol върху спастичността при пациенти с множествена склероза. В две серии от случаи са описани резултати по отношение на общото облекчение на спастично повишения мускулен тонус (8, 9) (доказателства от клас IV). В ретроспективно проучване с 40 пациенти, лекувани с интратекален phenol е отчетено подобрение, като е използвана проста скала за оценка и постигнатите цели при рехабилитация (32) (доказателства от клас IV).

Доказателствата в подкрепа на използването на интратекалното приложение на phenol са ограничени и са с много ниско качество. Според някои автори този метод трябва да бъде запазен за пациенти с множествена склероза и тежка спастичност, които имат неоптимален отговор от оралните лекарства и не показват задоволителен ефект след тест с интра-

текално приложение на baclofen (28).

В заключение методическото качество на описаните изследвания е лошо, с малки групи пациенти и кратка продължителност, което ограничава изводите за дългосрочна ефективност на методиките. Наблюдава се и хетерогенност в характеристиките на пациентите и схемите на лечение. Има нужда от големи, мултицентрови, добре структурирани проучвания, които да използват по-добри инструменти за оценка, включващи функционалната способност и качество на живот, за да се потвърдят ефективността и дългосрочните ефекти на инжекционните методики за повлияване на спастично повишения мускулен тонус.

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И., Георгиев, Д. Двигателна дейност. В: Неврология. Миланов, И. под ред., Медицина и Физкултура, София, 2012, 24-77.
2. Миланов, И., Миланова, А. Лечение и невромодулация с ботулинов токсин. Медицина и Физкултура, София, 2017, 319 стр.
3. Akkaya, T., Unlu, E., Alptekin, A., et al. Neurolytic phenol blockade of the obturator nerve for severe adductor spasticity. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 2010, 54, 79-85.
4. Awad, E. A., Phenol block for control of hip flexor and adductor spasticity. *Arch Phys. Med. Rehabil.*, 1972, 53, 554-557.
5. Biering-Sørensen, F., Nielsen, J. B., Klinge, K. Spasticity-assessment: a review. *Spinal Cord*, 2006, 44, 12, 708-722.
6. Bormann, J. Electrophysiology of Gaba-a and Gaba-b receptor subtypes. *Trends Neurol. Sci.*, 1988, 11, 112-116.
7. Brin, M. F. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve*, 1997, 20, 6, 146-168.
8. Browne, R.A., Catton, D.V. The use of intrathecal phenol for muscle spasms in multiple sclerosis. A description of two cases. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 1975, 22, 208-218.
9. Cain, H.D. Subarachnoid phenol block in the treatment of pain and spasticity. *Paraplegia*, 1965, 3, 152-160.
10. Coffey, R.J., 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, 226-232.
11. Coffield, J.A., Considine, R.V., Simpson, L.L. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin, In: *Therapy with Botulinum Toxin*. Jankovic, J., Hallett, M., eds., New York, Marcel Dekker, 1994, 3-13.
12. Comi, G., Solari, A., Leocani, L., Centonze, D., Otero-Romero, S., Amadeo, R., Amato, M. P., et al. Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.*, 2020, 27, 3, 445-453.
13. Dario, A., Di Stefano, M.G., Grossi, A., Casagrande, F., Bono, G. Long-term intrathecal Baclofen infusion in supraspinal spasticity of adulthood. *Acta Neurol. Scand.*, 2002, 105, 83-87.
14. DasGupta, B.R. Structures of botulinum neurotoxin, its functional domains, and perspectives on the crystalline type A toxin. In: *Therapy with Botulinum Toxin*, Jankovic, J., Hallett, M., eds., New York, Marcel Dekker, 1994, 15-39.
15. DasGupta, B.R., Tepp, W. Protease activity of botulinum neurotoxin type E and its light chain: cleavage of actin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1993, 190, 470-474.
16. Davidoff, R.A. Antispasticity drugs: mechanism of action. *Ann. Neurol.*, 1985, 17, 107-117.
17. Gelber, D.A., Jeffery, D.R. *Clinical Evaluation and Management of Spasticity*. Humana Press, 2002, 173-186.
18. Haselkorn, J.K., Balsdon, R.C., Fry, W.D., et al. Overview of spasticity management in multiple sclerosis: Evidence-based management strategies for spasticity treatment in multiple sclerosis. *J. Spinal Cord Med.*, 2005, 28, 167-199.
19. Hyman, N., Barnes, M., Bhakta, B., et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: A prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2000, 68, 707-712.
20. Kita, M., Goodkin, D. E. Drugs Used to Treat Spasticity. *Drugs*, 2000, 59, 487-495.
21. Koulousakis, A., Kuchta, J. Intrathecal antispastic drug application with implantable pumps: results of a 10 years follow-up study. *Acta Neurochir. Suppl.*, 2007, 97, 181-184.
22. Lance, J.W. The control of muscle tone, reflexes and movement: Robert Wartenberg lecture. *Neurology*, 1980, 30, 1303-1313.
23. Lapeyre, E., Kuks, J.B., Meijler, W.J. Spasticity: Revisiting the role and the individual value of several pharmacological treatments. *NeuroRehabilitation*, 2010, 27, 193-200.
24. Li, Y., Li, X., Harvey, P.J., Bennett, D.J. Effects of baclofen on spinal reflexes and persistent inward currents in motoneurons of chronic spinal rats with spasticity. *J. Neurophysiol.*, 2004, 92, 2694-2703.
25. Middel, B., Kuipers-Upmeyer, H., Bouma, J., et al. Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1997, 63, 204-209.
26. Milanov, I.G. Mechanisms of baclofen action on spasticity. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1992, 85, 305-310.
27. Mills, P.B., Finlayson, H., Sudol, M., O'Connor, R. Systematic review of adjunct therapies to improve outcomes following botulinum toxin injection for treatment of limb spasticity. *Clin. Rehabil.*, 2016, 30, 537-548.
28. Otero-Romero, S., Sastre-Garriga, J., Comi, G., et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult. Scler.*, 2016, 22, 1386-1396.
29. Pathak, M.S., Nguyen, H.T., Graham, H.K., et al. Management of spasticity in adults: Practical application of botulinum toxin. *Eur. J. Neurol.*, 2006, 13, 42-50.
30. Penn, R.D. Intrathecal baclofen for spasticity of spinal origin: Seven years of experience. *J. Neurosurg.*, 1992, 77, 236-240.
31. Penn, R.D., Savoy, S.M., Corcos, D., et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320, 1517-1521.
32. Pinder, C., Bhakta, B., Kodavali, K. Intrathecal phenol: An old treatment revisited. *Disabil. Rehabil.*, 2008, 30, 381-386.
33. Platz, T., Eickhof, C., Nuyens, G., et al. Clinical scales for the assessment of spasticity, associated phenomena, and function: A systematic review of the literature. *Disabil. Rehabil.*, 2005, 27, 7-18.
34. Rizzo, M.A., Hadjimichael, O.C., Preiningerova, J., Vollmer, T.L. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.*, 2004, 10, 5, 589-595.
35. Sheean, G. Botulinum toxin treatment of adult spasticity: a benefit risk assessment. *Drug Saf.*, 2006, 29, 31-48.
36. Simpson, D.M., Hallett, M., Ashman, E.J., Comella, C.L., Green, M.W., Gronseth, G.S., et al. Practice guideline update summary: botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2016, 86, 1818-1826.
37. 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 Therapeutic and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2008, 80, 380-385.
38. Simpson, L.L. Kinetic studies on the interaction between botulinum toxin type A and the cholinergic neuromuscular junction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1980, 212, 16-21.
39. Simpson, L.L. Peripheral actions of the botulinum toxins. In: *Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin*, Simpson, L.L., eds., New York, Academic Press, 1989, 153-178.
40. Snow, B.J., Tsui, J.K., Bhatt, M.H., et al. Treatment of spasticity with botulinum toxin: A double-blind study. *Ann. Neurol.*, 1990, 28, 512-515.

41. Van Hemet, J. C. J. A double-blind comparison of baclofen and placebo in patients with spasticity of cerebral origin. In: Spasticity: disordered motor control. Feldman, R.G., Young, R.R., Koella, W.P., Chigaco (IL), Year Book Medical Publishers, 1980.
42. Wissel, J., Ward, A.B., Erztgaard, P., Bensmail, D., Hecht, M.J., Lejeune, T.M., Schnider, P. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity, J. Rehabil. Med., 2009, 41, 13-25.
43. Wood, K.M. The use of phenol as a neurolytic agent: A review. Pain, 1978, 5, 205-229.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Невена Каменова

МБАЛНП „Св. Наум“, гр. София, ул. „д-р Л. Русев“ №1

e-mail: nevena_kamenova@yahoo.com

Correspondence address:

Nevena Kamenova, MD

MHATNP St. Naum, Sofia 1113 Luben Russev Str. 1

e-mail: nevena_kamenova@yahoo.com

СПИНАЛНА ЕПИДУРАЛНА ЛИПОМАТОЗА – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР И ПРЕДСТАВЯНЕ НА КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

К. Пекова^{1,3}, В. Тодоров^{1,3}, Н. Калайджиев^{1,3}, Т. Евденкова¹, Н. Горанова¹, А. Атанасов¹, Н. Топалов^{2,3}, О. Ставрева¹,
Ц. Асенов^{1,3}, И. Миланов^{1,3}, Д. Богданова^{1,3}

¹ Клиника по невродегенеративни и периферно-нервни заболявания, УМБАЛНП „Св. Наум“

² Отделение по образна диагностика, УМБАЛНП „Св. Наум“

³ Медицински университет – София

SPINAL EPIDURAL LIPOMATOSIS – LITERATURE REVIEW AND CASE REPORT

K. Pekova^{1,3}, V. Todorov^{1,3}, N. Kalaydzhiyev^{1,3}, T. Evdenova¹, N. Goranova¹,
A. Atanasov¹, N. Topalov^{2,3}, O. Stavreva¹, Ts. Asenov^{1,3}, I. Milanov^{1,3},
D. Bogdanova^{1,3}

¹ Neurodegenerative and Peripheral Nerve Disorders Clinic, MHATNP St Naum

² Imaging department, MHATNP St Naum

³ Medical university – Sofia

ABSTRACT

Spinal epidural lipomatosis is a rare disease leading to the compression of the dural sac. The clinical manifestation in patients is displayed by a variety of neurological symptoms – from mild radicular complaints to severe neurological deficit with bladder disorders. It occurs as a result of exogenous steroid use or endogenous production of corticosteroids. Various concomitant diseases, such as diabetes mellitus and obesity, contribute to the rapid development of severe stenosis. As a result, adipose tissue gradually begins to form and accumulate in the epidural space, leading to compression of the nerve roots and myelon. Treatment primarily involves reducing or stopping (if possible) concomitant corticosteroid therapy or establishing the cause of the endogenous pathology. A different approach is applied to the individual patient in treatment: symptomatic therapy to control the pain, and in the case of worsening complaints (gait disturbance and bladder disorders) surgery is required to remove the compression.

KEY WORDS: corticosteroids, epidural lipomatosis, pain, radiculopathy, stenosis

РЕЗЮМЕ

Спиналната епидурална липоматоза е рядко срещано заболяване, водещо до компресия на дуралния сак. Клиничната изява при болните се проявява с разнообразна неврологична симптоматика – от леки радикулерни оплаквания до тежък неврологичен дефицит с тазово-резервоарни нарушения.

Проявява се в резултат на екзогенно внасяне или ендогенно производство на кортикостероиди. За бързото развитие на тежка стеноза допринасят различни придружаващи заболявания, като често това е захарният диабет и затлъстяването. В резултат на това постепенно започва да се образува и натрупва мастна тъкан в епидуралното пространство, водещо до притискане на нервните коренчета и миелона. Лечението на първо място включва редукция или спиране (ако това е възможно) на придружаващата кортикостеридна терапия или установяване на причината за ендогенна патология. Спрямо индивидуалния пациент се прилага различен подход при лечение: симптоматична терапия за овладяване на болката, като при влошаване на оплакванията (нарушение на походката и тазово-резервоарни смущения) е необходима хирургична намеса за отстраняване на компресията.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: болка, епидурална липоматоза, кортикостероиди, радикулопатия, стеноза

ВЪВЕДЕНИЕ

Епидуралната липоматоза е рядко срещано заболяване, описано за първи път от Lee и съавт. през 1975 г. при пациент на лечение с кортикостероиди (КС) след трансплантация на бъбрек (8).

Заболяването се характеризира с прекомерно отлагане на епидурална мастна тъкан в гръбначния канал. Постепенно натрупването на мастна тъкан води до компресия на дуралния сак и прилежащите към него гръбначно-мозъчни нерви (3). Най-често се засяга лумбалната област. Оформя се постепенно развиваща се клинична картина на радикулерен синдром с неврологичен дефицит (3).

Целта на тази статия е да се представят данни за етиологията, клиниката и съвременното лечение на това заболяване, поради неговата социална значимост, както и да се представи клиничен случай.

Етиология: Причините водещи до развитие на заболяването са различни (1, 3, 5, 6). Сред тях най-чести са продължителна употреба на кортикостероиди и затлъстяване (Таблица 1).