

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL SPASTICITĂȚII

Delia Cintează*, Maria Cristina Constantinescu**

REZUMAT

Spasticitatea, acea hipertonie dependentă de viteză, ce apare la întinderea pasivă a mușchilor, face parte din sindromul de neuron motor central. Pe lângă unele avantaje, prezența spasticității determină însă afectarea mobilității voluntare, a controlului motor, apariția contracturii musculare, apariția durerii și igiena perineală deficitară. Acestea sunt motivele pentru care se impune tratamentul ci prin metode fizice, chirurgicale și, nu în ultimul rând, medicamentoase, fie cu medicamente cu acțiune generală: baclofen, diazepam, clonidină, tizanidină, dantrolenă, fie prin blocuri chimice locale cu alcool etilic, fenol sau toxină botulinică.

Cuvinte cheie: spasticitate, tratament medicamentos.

ABSTRACT

Spasticity drug treatment

Spasticity, velocity-dependent hypertonia, is a sign in upper motor neuron syndrome (UMN). It has some advantages, but it also determines impairment of volitional mobility and of motor control, muscular contractures, pain and deficiencies in perineal hygiene. These are the reasons for the treatment of spasticity, using physical methods, surgical interventions, medical treatment like baclophen, diazepam, clonidine, tizanidine, dantrolene and chemical blocks with ethanol, phenol, local anesthetics and botulinum toxin.

Key words: spasticity, medical treatment.

Pornind de la definiția tonusului, care reprezintă rezistența resimțită de examiner la întinderea pasivă a unui mușchi, spasticitate a fost denumită acea formă de hipertonie care este dependentă de viteză și care este datorată hiperactivității buclei γ scăpate de sub inhibiția piramidală, cu determinarea hiperactivității reflexului miotatic sau stretch-reflexului. Spasticitatea apare în sindromul de neuron motor central, uneori alături de alte forme de hipertonie (spasme reflexe extensoare sau flexoare, reflexe tonice ale gâtului exagerate, clonus, hipertonie independentă de viteză); tabloul clinic este completat de deficitul de forță musculară și de afectarea controlului motor. Adesea combaterea spasticității duce la ameliorarea controlului motor și la reducerea efectelor negative: spasme în timpul somnului, dureri, leziuni segmentare, igiena perineală deficitară. În stabilirea conduitei față de spasticitate, trebuie avute în vedere și avantajele acesteia: favorizarea ortostatismului și mersului, contracțiile izometrice și excentrice voluntare, menținerea masei musculare, menținerea mineralizării osoase, reducerea edemului membrilor paralizate, reducerea riscului de tromboflebită profundă la nivelul membrilor paralizate.

Tratamentul spasticității se face în trepte, pornind de la metode simple, așa-zis reversibile, care se adresează formelor localizate de hipertonie și continuând cu metode așa-zis ireversibile, pentru hipertonia generalizată sau cea care cuprinde mai multe grupuri de mușchi. Scopul tratamentului este de a minimaliza efectul negativ al spasticității, fără a afecta stabilitatea și mobilitatea articulară, adică fără a înlătura avantajele pe care prezența spasticității le aduce în recuperarea funcțională a pacienților cu sindrom de neuron motor central.

Alături de educarea pacientului, înlăturarea nocivității și metodele de tratament fizic, tratamentul medicamentos are o importanță egală în terapia spasticității, intervențiile chirurgicale practicându-se doar în cazuri selecționate.

Există 5 medicamente cu largă utilizare în tratamentul hipertoniilor din sindromul de neuron motor central: baclofen, diazepam, clonidină, tizanidină, dantrolena sodică.

Baclofenul este un agonist GABA-B ce acționează pe sinapsele inhibitorii din creier și măduva spinării și determină inhibiția presinaptică a eliberării de neurotransmițători excitațorii, inclusiv la nivelul aferențelor nociceptive din periferie. Efectul administrării sale este de a scădea spasmele și hipertonia dependentă de viteză, atât în suferințele spinale, cât și în cele cerebrale.

Se administrează oral în doze foarte variate, între 5 mg de 2 ori pe zi și 40 mg de 4 ori pe zi (timp de înjumătățire de aproximativ 4 ore). Efecte secundare posibile: somnolență, greață, paretezi, slăbiciune musculară subiectivă (forța musculară isokinetică rămâne neschimbată). La pacienții cu insuficiență renală nivelul plasmatic crește rapid chiar la doze mici. Întreruperea bruscă determină fenomene de rebound: spasticitate crescută, halucinații, convulsii.

Tot mai des, în ultima vreme, se citează administrarea intratecală continuă, cu pompă sau cateter, în doze de 300 - 500 $\mu\text{g}/\text{zi}$ (750 $\mu\text{g}/\text{zi}$), cu efecte pozitive mai bune, mai ușor de controlat și fără fenomene de tip spasticitate recurentă la întreruperea administrării. Ca efecte secundare la acest tip de administrare se citează: cefalee, amețeli, greață, hipotensiune, slăbiciune musculară. Supradozarea poate determina chiar depresie respiratorie și comă, reversibilă.

În timp poate să apară fenomenul de toleranță, prin scăderea numărului de receptori; pentru prevenirea acestui fenomen se recomandă pauze de administrare, în timpul cărora se poate folosi un alt medicament, așa-numit „drug holiday”; cel mai utilizat în cazul baclofenului este morfina.

Diazepamul, ca toate benzodiazepinele, are și efect relaxant muscular prin acțiune centrală, pe receptorii GABA-A, facilitând inhibiția mediată GABA în creier și la

*Dr. Delia Cintează - asistent universitar, Catedra de Recuperare Medicală și Balneofizioterapie

**Dr. Maria Cristina Constantinescu - asistent universitar, Catedra de Farmacologie, Facultatea de Medicină U.M.F. „Carol Davila”, București

nivelul măduvei spinării. Administrarea se face oral, în doze cuprinse între 2 mg de 2 ori pe zi și 15 mg de 4 ori pe zi. Rezultatele se observă mai ales pe scăderea hipertoniilor dependente de viteză, clonusului, spasmelor flexoare. Efectele secundare sunt sedarea, depresia, slăbiciunea musculară, astenia, afectarea memoriei, depresie respiratorie. Oprirea bruscă a unui tratament îndelungat poate provoca panică și insomnie.

Alte benzodiazepine mult utilizate în tratamentul spasticității și cu efecte secundare de mai mică intensitate sunt: tetrazepam, în doze de 100 - 400 mg/zi și ketazolam (mai ales în scleroza multiplă).

Dantrolena sodică acționează periferic, pe fibrele musculare, atât intrafusale cât și extrafusale, la nivelul cuplajului excitație - contracție; blochează eliberarea ionilor de calciu din reticulul endoplasmatic și astfel inhibă contracția musculară. La doze mici reduce selectiv stretch-reflexul hiperactiv și clonusul (acțiune selectivă pe fibrele musculare intrafusale). Se administrează oral în doze de 25 mg de 2 ori pe zi - 100 mg de 4 ori pe zi. Ca efecte secundare se citează: greață, diaree, parestezii, delir, letargie, scăderea forței musculare la doze mari. Este toxic hepatic, mai ales la femeile peste 30 de ani, care primesc doze mari - de peste 30 mg/zi timp de peste 2 luni. A fost folosit mai ales în spasticitatea de cauză cerebrală.

Clonidina este un α_2 agonist care reduce hipertonia dependentă de viteză și spasmele flexoare, mai ales la pacienții cu spasticitate de cauză spinală. Ea scade excitabilitatea α motoneuronului prin amplificarea inhibiției presinaptice a aferențelor senzitive nociceptive și nenociceptive. Se poate administra oral (0,05 mg de 4 ori pe zi - 0,2 mg de 3 ori pe zi), transdermal (0,1 mg/zi) sau intratecal împreună cu baclofenul (potențează acțiunea acestuia asupra scăderii clonusului, scăderii spasmelor extensoare și scăderii durerii neuropatice).

Ca efecte secundare amintim: hipotensiune, sedare, depresie, slăbiciune musculară.

Tizanidina este tot un α_2 agonist cu efect de inhibare mai ales asupra reflexelor poliisnaptice; rezultatele obținute constau în scăderea spasticității, a clonusului, a spasmelor și creșterea forței de contracție voluntară. Se pare că eficacitatea sa este comparabilă cu a baclofenului. Efectele secundare sunt similare cu ale clonidinei: hipotensiune, oboseală, sedare.

În afara acestor medicamente, au mai fost folosite în tratamentul hipertoniilor musculare: treonina, canabinoidele, clorpromazina, fenitoina, ciproheptadina, gabapentina, fentanyl, morfina (intratecal sau epidural ca „drog de vacanță“ pentru baclofen). Pe lângă tratamentul medicamentos cu acțiune generală, pentru unele forme de hipertonie localizată sau cu afectare invalidantă a unor grupe restrânse de mușchi se folosesc blocurile chimice. Ele vizează punctele motorii, nervii motori sau ramurile motorii ale unor nervi mici, nervii cutanați sau, direct, anumiți mușchi. Se pot obține astfel scăderea spasmelor flexoare sau extensoare, a clonusului, spasticității, ca și corectarea unor poziții distonice. Blocurile chimice pot contribui la efectele favorabile ale terapiei fizicale și ale medicației orale. Agenții folosiți sunt: unele anestezice locale, alcoolul etilic (în concentrație 25 - 100%), fenolul (în concentrație 2 - 10%) și toxina botulinică.

Blocurile cu fenol sau alcool se folosesc de peste 30 de ani. Nervul sau punctul motor sunt localizate prin stimulare electrică percutană. Concentrațiile aplicate sunt ajustate în funcție de efectul dorit. Astfel, concentrațiile sub 5% pentru fenol și sub 50% pentru etanol determină mai mult demielinizare și mai puțin degenerare axonală, rezultând o

scădere a activității motorii reflexe și mai puțin a celei voluntare, și creșterea forței motorii la nivelul antagoniștilor, prin eliminarea inhibiției reciproce excesive. Concentrațiile mai mari duc la degenerare axonală mai importantă, determinând scăderea hipertoniilor independente de viteză, a spasmelor flexoare și a distoniilor. Cel mai frecvent se injectează punctele motorii pentru: triceps sural, tibial posterior, flexorii degetelor și pumnului, subscapular, pectoral mare. Blocurile chimice nervoase interesează mai ales nervii: obturator, sciatic, musculocutan, tibial posterior, median, ulnar. Imediat după injectare pot apărea fenomene ca anestezie locală sau durere, care pot dura 2 - 3 zile, mascând efectul propriu-zis. Efectul blocului persistă 6 - 12 luni; repetarea injecției este posibilă, dar localizarea este mai dificilă. Etanolul 25 - 50% se poate injecta și direct în masa musculară (mai ales în mușchii mici, distal și în tricepsul sural), cu obținerea unui efect de scădere a spasticității de durată relativ scurtă (2 - 6 săptămâni).

S-a încercat și administrarea de alcool sau fenol intratecal la nivel $T_{11} - L_1$, dar scăderea spasmelor s-a acompaniat de pierderea mișcărilor voluntare, a controlului sfincterian și a funcției sexuale. Dezavantajul major al blocurilor chimice, mai ales la repetarea injecțiilor de fenol, constă în toxicitatea tisulară cu neuroлиза intramusculară a ramificațiilor mici nervoase.

Blocurile cu anestezice locale sunt mai rar folosite, deoarece efectul lor este foarte scurt, necesitând injecții repetate, la câteva zile. Unele studii arată însă că blocurile anestezice repetate la 4 - 5 zile de 4 - 5 ori ar avea efect asemănător toxinei botulinice.

Toxina botulinică tip A, folosită în injecții intramusculare, determină o bună scădere a spasticității și a altor forme de hipertonie. Mecanismul său de acțiune constă în interferarea eliberării de acetilcolină la nivelul plăcii motorii, unde ajunge prin endocitoză. Se pare că, prin transport retrograd, ajunge și în segmentele spinale, unde ar putea bloca celulele Renshaw. Efectul spasmolitic se instalează în aproximativ 1 - 4 zile și durează 2 - 6 luni. Doza maximă pentru o ședință de tratament este de 400 U. Efectele secundare sunt minime și constau în stare gripală, slăbiciune a mușchiiului injectat și, uneori, și a mușchilor învecinați, disconfort local.

Repetarea în timp a administrării duce la fenomenul de rezistență prin apariția de anticorpi. Efectul relativ scurt, dar mai ales costul mare fac ca utilizarea toxinei botulinice să fie limitată, cel puțin deocamdată.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **Beckerman H., Becher J.:** Working ability of stroke patients: efficacy of tibial nerve blocking and a polypropylene ankle-foot orthosis, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1996; 77: 1144 - 51
2. **Chironna R.L., Hecht J.S.:** Subscapularis motor point block for the painful hemiplegic shoulder, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1990; 71: 428 - 9
3. **Feldman G.R., Young R.R.; Koella P.W.:** Spasticity: disordered motor control, *Ciba-Geigy Corporation* 1980
4. **Little J.W., Massogoli T.L.:** Spasticity and associated abnormalities of muscle tone, in *De Lisa A.J. Rehabilitation Medicine, Lippincott-Raven Philadelphia*, 1988; 997 - 1015
5. **Stitik P.T. și al.:** Pharmacotherapy of disability in De Lisa A.J. *Rehabilitation Medicine, Lippincott-Raven Philadelphia* 1998; 789 - 829
6. **Weingarden S.I., Belen J.G.:** Clonidine transdermal system for treatment of spasticity in spinal cord injury, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1992; 73: 876 - 77