

FARMAKOTERAPIJA U LIJEČENJU SPASTICITETA

DARKO KRAGULJAC*

Spasticitet je bolni i onesposobljavajući motorni poremećaj koji u velikoj mjeri doprinosi invaliditetu bolesnika. Kad je jako izražen odnosno i nekontroliran ugrožava bolesnika, otežava ili onemogućava obavljanje svakodnevnih životnih aktivnosti, smanjuje obim pokreta, otežava hod i sjedenje, izaziva bol i depresivnost, remeti san, dovodi do nastanka kontraktura, luksacija i dekubitusnih rana. Uspješno liječenje spasticiteta je imperativ simptomatske terapije jer unapređuje fizičku, psihičku i socijalnu rehabilitaciju/rehabilitaciju bolesnika, uz uštedu troškova daljnjeg liječenja. Primjena farmakološkog liječenja spasticiteta ima veliki doprinos u liječenju bolesnika i predstavlja veliku potporu fizikalnoj terapiji. Među najučestalijim farmakološkim lijekovima, koristi se Botulinum toxin tip A u blokadi neuromišićnog prijenosa i liječenju spasticiteta, najčešće kod djece s cerebralnom paralizom iako svoju primjenu nalazi i u brojnim drugim stanjima spastičnosti. Nakon toga slijedi baklofen, primarno dizajniran za liječenje epilepsije gdje se pokazao neuspješan, no utvrđeno je da liječi spastičnost mišića. Koristimo i benzodiazepine čije se smirujuće, opuštajuće i uspavljujuće djelovanje temelji se na jačanju aktivnosti neuroprijenosnika gama-maslačne kiseline (GABA-A), potom gabapentin koji se veže visokim afinitetom na $\alpha 2\delta$ (alfa-2- delta) podjedinicu naponom kontroliranih kalcijevih kanala te se smatra da je vezanjem na $\alpha 2\delta$ podjedinicu izaziva inhibiciju određenih kalcijevih kanala te posljedično ima antikonvulzivni učinak. U primjeni je i tizanidin koji je agonist α -adrenergičkih receptora središnjeg živčanog sustava na supraspinalnoj i spinalnoj razini. Na kraju su tu i kanabinoidi čiji se učinak na liječenje spasticiteta trenutno uvelike istražuje.

Deskriptori: SPASTICITET, BOTULINUM TOXIN TIP A, BAKLOFEN, BENZODIAZEPINI, GABAPENTIN, TIZANIDIN, KANABINOIDI

Spasticitet (grč. $\sigma\pi\alpha\sigma\tau\iota\kappa\acute{o}\varsigma$; grčevit) je poseban oblik povišenog mišićnog tonusa, koji nastaje nakon oštećenja dijelova piramidalnog sustava u CNS-u. Uslijed nedostatka inhibicije refleksa na istežanje kod pacijenata sa spasticitetom mnogo lakše dolazi do kontrakcije antagonističkog mišića, što ometa izvođenje agonističkog pokreta (1). Spasticitet je jedan od najčešćih poremećaja kod pacijenata s lezijom CNS-a. Za mjerenje spasticiteta tj. otpora tijekom pasivnog istežanja mišića koristi se Modificirana Ashworth-ova skala kao jednostavna mjera u ocjenjivanju spasticiteta mišića. Ocjenjuje se ocjenom od 0-4 (2, 3).

Spasticitet je bolni i onesposobljavajući motorni poremećaj koji u velikoj mjeri doprinosi invaliditetu bolesnika. Prisustvo spasticiteta blažeg stupnja prema Ashworth skali 1 djelomično kompenzira motorni deficit 1-3. Kod jako izraženog spasticiteta, prema Ashworth skali 2-4 gdje je tonus umjereno do ekstremno povišen te je spasticitet nekontroliran i ugrožava bolesnika. Otežava ili onemogućava obavljanje svakodnevnih životnih aktivnosti, smanjuje obim pokreta, otežava hod i sjedenje, izaziva bol i depresivnost, remeti san, dovodi do nastanka kontraktura, luksacija i dekubitusnih rana. Uspješno liječenje spasticiteta je imperativ simptomatske terapije jer unapređuje fizičku, psihičku i socijalnu rehabilitaciju / rehabilitaciju bolesnika, uz uštedu troškova liječenja i posljedica nekontroliranog spasticiteta (4-6).

Primjena farmakološkog liječenja spasticiteta ima veliki doprinos u liječenju bolesnika i predstavlja veliku potporu fizikalnoj terapiji kao temeljnom obli-

ku liječenja različitih bolesti i stanja kod kojih je spasticitet jedna od komponenti kliničke slike.

Patofiziologija spasticiteta

Spastičnost je samo jedna od nekoliko komponenti sindroma gornjeg motorog neurona (GMN), koju karakterizira prekomjerna mišićna aktivnost. Ostale komponente uključuju tetivne hiperreflekse, klonus, pozitivan Babinski znak. Spastičnost je oblik povišenog mišićnog tonusa zbog hiperekscitacijskog refleksa toničkog rastežanja. Ona se razlikuje od rigidnosti ovisno o brzini istežanja mišića i prisutnosti drugih pozitivnih znakova GMN-a. Lezija GMN-a remeti ravnotežu supraspinalnih inhibitornih i ekscitacijskih ulaza, stvarajući stanje neto dezinhicije spinalnih refleksa. To uključuje proprioceptivne (rastezljive) i nociceptivne (fleksor-povučene i ekstenzorske) reflekse. Klinički sindrom koji je rezultat lezije GMN-a ovisi više o njego-

*Klinički bolnički centar Rijeka
Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu

Adresa za dopisivanje:
Darko Kraguljac, dr. med.
Spec. fizijatar, Voditelj Odjela za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu dječje dobi Kantrida
51000 Rijeka, Kalvarija 12
E-mail: darko.kraguljac@yahoo.com

Tablica 1.
Modificirana Ashworth skala

0	Normalan mišićni tonus
1	Blago povećanje mišićnog tonusa s minimalnim otporom pri kraju opsega pokreta
2	Umjereno povećanje mišićnog tonusa kroz gotovo cijeli opseg pokreta (s tim što je zahvaćeni dio lako pokretati)
3	Jako povećani mišićni tonus (s otežanim pasivnim pokretom)
4	Ekstremno povećan mišićni tonus (pri čemu je zahvaćeni dio ukočen u fleksiji ili ekstenziji, abdukciji ili adukciji itd.)

Izvor: izrada autora

vom položaju i opsegu, tako i o vremenu od njegovog nastanka, nego o patologiji lezije. Međutim, promjena ekscitabilnosti refleksa kralježnice ne može biti samo zbog neravnoteže u supraspinalnoj kontroli. Odgođeni početak nakon lezije i često smanjenje ekscitabilnosti refleksa tijekom vremena sugeriraju plastičnost u središnjem živčanom sustavu. Poznavanje elektrofiziologije i neurokemije spinalnih refleksa, zajedno s djelovanjem antispastičnih lijekova, pomaže nam razumjeti patofiziologiju spastičnosti (7, 8).

Botulinum toxin tip A

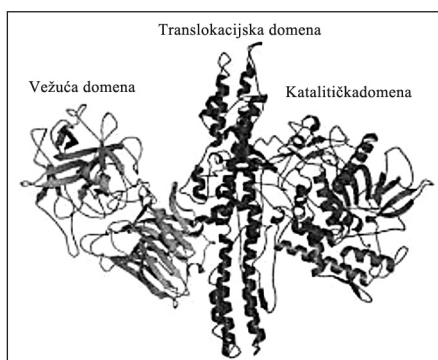
Botulinum toksin je proizvod gram pozitivne sporogene anaerobne bakterije *Clostridium botulinum* koja u anaerobnim uvjetima prelazi u vegetativni oblik. Stvara sedam različitih serotipova botulinum toksina (A, B, C1, D, E, F i G) od kojih su za čovjeka otrovni A, B, E i u određenim uvjetima F pri čemu mogu izazvati botulizam (14). U blokadi neuro-mišićnog prijenosa i liječenju spasticiteta djece s cerebralnom paralizom (CP) koristi se Botulinski toksin tip A, (BT-A) koji ima najveću toksičnost (9, 10).

Struktura BT-A

BT-A je neurotoksični protein građen kao kompleks od 900 kDa i sastavljen od neurotoksične biološki aktivne komponente veličine 150 kDa i netoksičnih proteina (11). Netoksični proteini štite biološki aktivni dio molekule od proteolize i denaturacije pri niskom pH ili kod visokih temperatura. Neurotoksični aktivni dio molekule tvore 1296 aminokiselina u dva lanca povezane

disulfidnom vezom (12, 13). Dugi lanac je veličine 100 kDa i odgovoran je za vezanje neurotoksina na presinaptičkim membranama dok je kratki lanac veličine 50 kDa i posjeduje endopeptidaznu aktivnost, te cijepa proteine koji imaju ključnu funkciju u procesu vezanja sinaptičkih mjehurića s membranom (14). Aktivni dio BT-A sastoji se od tri domene od kojih je svaka veličine 50 kDa. Dugi lanac tvore dvije domene od kojih jedna sudjeluje u vezanju neurotoksina za membranu (vežuća domena), dok je druga odgovorna za ulazak toksina u stanicu (translokacijska domena). Treća domena koja pripada kratkom lancu je aktivna i ima endopeptidaznu aktivnost (katalitička domena) (15).

U recentnoj literaturi se nalazi da se mehanizam djelovanja Botulinuskog toksina tip A na mišić temelji na kemo-denervaciji intra i ekstra fuzalnih vlakana. Pritom se osobita pažnja usmjerava na precizno razrađenu i anatomske strukturalne prilagođenu aplikaciju jer je utvrđeno da primjena u blizini motoričke ploče dovodi do atrofije mišića.



Slika 1.
Kristalna struktura botulinum toksina tipa A
(Turton i sur, 2002.)

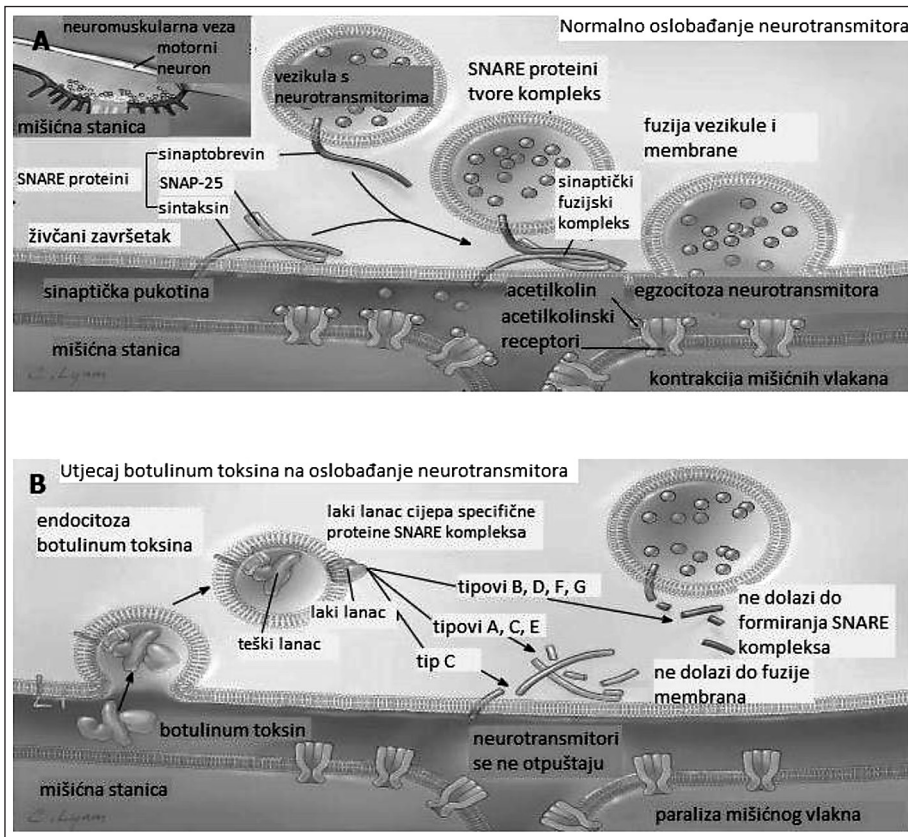
Molekularni mehanizam djelovanja BT-A

Mehanizam djelovanja BT-A u presinaptičkom neuronu može se opisati u nekoliko koraka (Slika 2).

Prvi je korak vezanje botulinum toksina za receptore (vezna mjesta), za koje je tradicionalno uvjerenje da postoje primarno na staničnim membranama kolinergetičkih neurona. Unatoč brojnim istraživanjima potencijalnih veznih mjesta na presinaptičkim membranama, ona su tek djelomično identificirana. Predložen je model dvostrukog receptora, gdje se pretpostavlja da se vežuća domena dugog lanca sastoji od dvije pod-domene, od kojih se jedna veže za glikoproteine, dok se druga veže za poligangliozide u staničnoj membrani (16). U slučaju BT-A, in vitro je nađeno da se veže na protein označen kao SV2 koji je sastavni dio sinaptičkih vezikula, što bi se slagalo s nekim pretpostavkama da je ulazak botulinum toksina u živčane okončine ovisan o aktivnosti neurona (17). Naime proteini vezani uz vezikule bi se trebali naći na površini stanice pri egzocitozi sinaptičkog mjehurića.

Nakon specifičnog vezanja, slijede procesi internalizacije i translokacije toksina u citosol. Toksin se internalizira procesom endocitoze, ovisno o temperaturi i energiji. Proces translokacije započinje promjenama u strukturi toksina pod utjecajem kiselog pH u endosomu, ugradnje toksina u membranu endosoma, translokacije kratkog lanca s luminalne na citosolnu površinu membrane endosoma, redukcije disulfidne veze, te konačno odvajanja kratkog od dugog lanca (16).

Kratki lanac BT-A je specifična, o cinku-ovisna endoproteaza koja cijepa SNAP-25 (Synaptosomal Associated Protein veličine 25 kDa), jedan od tri ključna proteina u procesu neuroegzocitoze. SNAP-25, sinaptobrevin i sintaksin se zajedničkim imenom zovu SNARE (Soluble N-ethylmaleimid fusion protein Attachment Protein (SNAP) Receptor) proteinima, a omogućuju fuziju membrana sinaptičkog mjehurića i presinaptičke membrane neurona (14). Osim BT-A,



Slika 2. Mehanizam djelovanja botulinum toksina. A) Prikaz normalnog otpuštanja neurotransmitora B) Prikaz utjecaja različitih tipova botulinum toksina na SNARE proteine i posljedičnu blokadu otpuštanja neurotransmitora iz presinaptičkog neurona (prilagođeno prema Arnon i sur, 2001.)

SNAP-25 cijepaju i BT-C1 i BT-E, serotipovi B, D, F i G cijepaju sinaptobrevin ili VAMP (Vesicle-Associated Membrane Protein), a tip C1 cijepa i sintaksine.

Od ukupno sedam serotipova botulinum toksin u terapiji se koriste dva i to tip A (Botox®, Botox® Cosmetic, Allergan, SAD; Dysport®, Ipsen, Velika Britanija; Xeomin®, Merz, Njemačka), i tip B (Myoblock®, Elan Pharmaceuticals, SAD). Potentnost im je izražena u internacionalnim jedinicama (i.j.), (1 i.j. Botox®-a odgovara 0,048 ng BT-A). Razlike između BT-A i BT-B postoje u potentnosti, trajanju djelovanja, učestalosti nuspojava i antigenosti. Dok djelovanje BT-B (Myoblock®) nastupa prije, ono traje kraće, uz više zabilježenih nuspojava, a potrebne su i do nekoliko puta veće doze od doza BT-A (18). Međutim, razlike postoje i između različitih komercijalnih pripravaka BT-A. Tako jednoj jedinici Botox®-a po potentnosti odgovaraju 3-4 jedinice Dysport®-a. Za razliku od

ova dva komercijalna pripravka koji sadrže BT-A u obliku kompleksa veličine 900 kDa, najnoviji pripravak Xeomin® sadrži samo biološki aktivni dio BT-A veličine 150 kDa.

Primjena BT-Au terapijske svrhe odobrena je 1989. godine od Američke agencije za hranu i lijekove (FDA - Food and Drug Administration) najprije za liječenje strabizma, blefarospazma i hemifacijalnog spazma, da bi se 2000. godine proširila primjena na cervikalnu distoniju, te dječju cerebralnu paralizu i spasticitet mišića različite etiologije (19). 2002. godine odobrena je primjena toksina u kozmetičke svrhe za tretiranje bora, čime je botulinum toksin postao poznat i najširoj javnosti. Danas je primjena BT-A odobrena i kod poremećaja autonomnog živčanog sustava, i to kod primarne aksilarne hiperhidroze (19).

Indikacije za liječenje botulinum toksinom tip A:

- dječja cerebralna paraliza;
- traumatsko oštećenje mozga;
- cerebrovaskularni insult;
- multipla skleroza;
- bolesti i ozljede leđne moždine;
- anoksija;
- druge bolesti i ozljede koje utječu na piramidalni sustav.

Liječenje spastičnosti botulinum toksinima ima za cilj:

- smanjenje ili uklanjanje boli i bolnih fleksija ili ekstenzionih grčeva;
- sprečavanje razvoj kontraktura;
- poboljšanje mobilnosti;
- olakšavanje svakodnevnih aktivnosti i lakše sudjelovanje u rehabilitaciji / rehabilitaciji;
- Olakšavanje liječenja pacijenata sa spastičnošću.

U dječjoj cerebralnoj paralizi smanjenje spastičnosti pridonosi odgađanju kirurške intervencije u dob u kojoj može biti učinkovitija i ne zahtijeva ponavljanje.

Ostale indikacije za liječenje botulinum toksinom tip A:

- Žarišne distonije:
 - blefarospazam;
 - cervikalna distonija;
 - oromandibularna distonija;
 - spazmodička disfonija;
 - hemifacijalni spazam;
 - generalizirana distonija;
 - miokimija.
- Migrenske glavobolje
- Hiperhidroza
- Urološka primjena - neurogena hiperreaktivnost mjehura

- Hipersalivacija
- Kozmetička primjena - peglanje bora

Nuspojave kod primjene BT-A

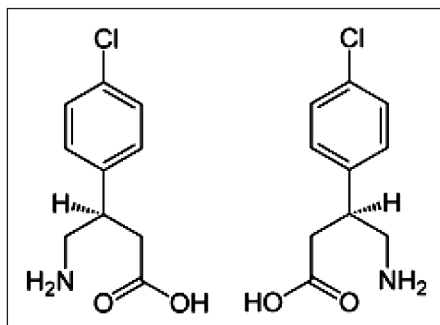
- Paraliza pogrešne grupa mišića, npr. ptotza očnog kapka može javiti u oko 5% slučajeva.
- Alergijska reakcija.
- Ostala neželjena djelovanja, koja mogu biti; glavobolja, disfagija, gripozni sindrom, zamagljen vid, suha usta, umor, alergijske reakcije i otok, modrica ili crvenilo na mjestu uboda injekcije.

Baklofen

Baklofen je izvorno dizajniran 1960. godine za liječenje epilepsije. Međutim, rezultat nije bio zadovoljavajući. Baklofen je zatim ponovno uveden 1971. godine kada je utvrđeno da liječi spastičnost mišića i od tada se često koristi. Odobren je od strane FDA za liječenje reverzibilne spastičnosti, posebno za ublažavanje fleksorskih grčeva, klonusa i popratne boli, čestih posljedica lezija kralježničke moždine i multiple skleroze. Međutim, za pacijente koji imaju nepodnošljive nuspojave ili koji ne reagiraju na oralnu terapiju, može se razmotriti intratekalna primjena baklofena. Intratekalna primjena baklofena odobrena je od strane FDA za liječenje spastičnosti cerebralnog podrijetla (20).

Struktura baklofena

Baklofen je derivat gama-aminomaslačne kiseline (GABA). On se prvenstveno koristi za tretiranje spasticiteta (21). U nekih bolesnika teška spastičnost, moždanog ili spinalnog porijekla, ne može se uspješno liječiti konvencionalnim, oralnim lijekovima ili fizikalnom terapijom. Intratekalna terapija baklofenom s implantiranom pumpom predstavlja učinkovit tretman još od sredine 80-ih godina prošlog stoljeća. Baklofen (Lioresal) mišićni je relaksans i moćan agonist GABA receptora koji djeluje preko GABA-B receptora u stražnjim rogovima leđne moždine, inhibirajući oslobađanje



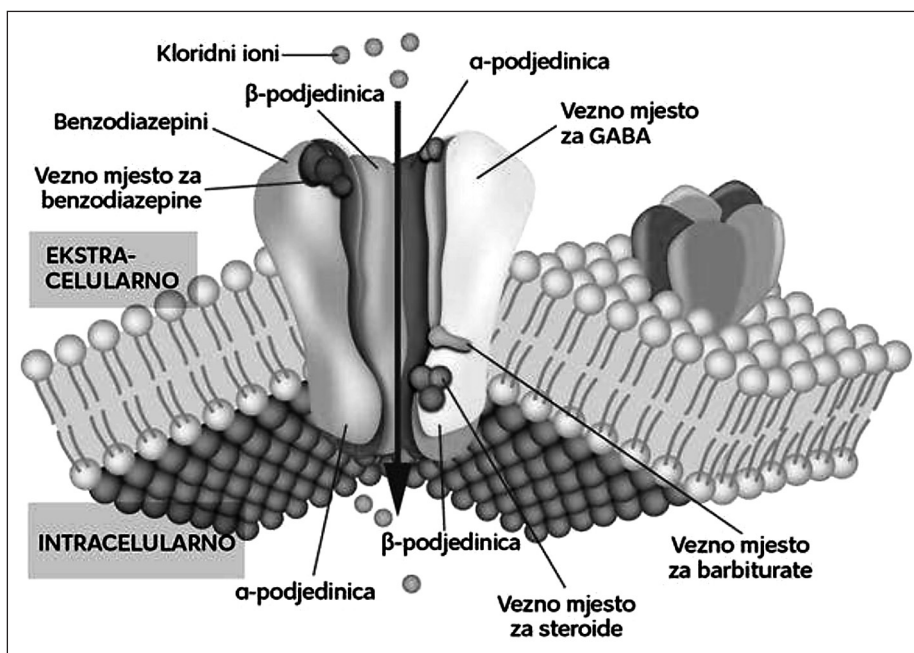
Slika 3.
4-amino-3-(4-klorofenil) butanoična kiselina

ekscitatornih neurotransmitera inhibicijom dotoka kalcijevih iona u presinaptički terminal. Ovo izravno vezivanje na receptore leđne moždine dovodi do veće učinkovitosti u odnosu na peroralnu terapiju, u kojoj baklofen ne prolazi krvnomoždanu barijeru (22).

Mehanizam djelovanja baklofena

Baklofen usporava prijenos mono- i polisinaptičkih refleksa u kralježničkoj moždini stimulacijom GABA-B receptora. Kemijska struktura baklofena analogna je onoj gamaaminomaslačne kiseline (GABA), koja je inhibitor neurotransmitera. Baklofen ne mijenja neuromuskularni prijenos. Baklofen ima

antinociceptivno djelovanje. Kod neuroloških oboljenja praćenih muskuloskeletalnim spazmima i ne djeluje samo na refleksne mišićne kontrakcije, nego i znatno smanjuje intenzitet bolnih spazama i klonusa. Kod jače izraženog spasticiteta prema modificiranoj Ashworth skali 2 ili više primjena oralnih spazmolitika je neefikasna zbog pojave dozozavisnih neželjenih efekata. Kontinuirana, intratekalna primjena baklofena (ITB) uz pomoć potkožno implantirane programabilne pumpe, predstavlja minimalno invazivni način liječenja kojim se uspješno umanjuje ili eliminira spasticitet najvećeg intenziteta. Pri tome je terapijska doza baklofena prosječno 100 puta niža od oralne uz minimalni razvoj tolerancije i neželjenih efekata. Perkutano, neinvazivno podešavanje režima rada implantirane baklofenske pumpe dodatno upotpunjava efekt liječenja, pružajući mogućnost preciznog individualnog doziranja baklofena u odnosu na stupanj spasticiteta i njegove cirkadijalne varijacije. Baklofen (beta- (4-klorofenil)-GABA) je agonist na beta podjedinici gama-aminomaslačne kiseline na mono i polisinaptičkim neuronima na razini kralježničke moždine i mozga. Smatra se da baklofen smanjuje oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera u pred-sinaptičkim neuronima i stimulira inhibitorne



Slika 4.
Molekularna struktura GABA receptora i receptorska mjesta

neuronske signale u post-sinaptičkim neuronima s rezultirajućim olakšanjem spastičnosti. Nađeno je također da baklofen ima afinitet za naponske zatvorene kalcijeve kanale. Međutim, njegova je klinička učinkovitost u tom pogledu još uvijek nejasna. Baklofen ima bioraspodjelivost od 70% do 85% i stoga se brzo apsorbira kroz gastrointestinalni trakt nakon oralne primjene. Najviše koncentracije u plazmi općenito su uočene 2 do 3 sata nakon uzimanja. Apsorpcija je ovisna o dozi i povećana je višim dozama. Zbog kratkog poluživota od 2 do 6 sati, baklofen treba davati često kako bi se postigao optimalan učinak. Sedamdeset posto baklofena se eliminira u nepromijenjenom obliku renalnim izlučivanjem i preostalom putem fecesa (23).

Klinička primjena baklofena

Baklofen je indiciran za simptomatsko liječenje spastičnosti cerebralnog porijekla, osobito ako je ona uzrokovana infantilnom cerebralnom paralizom, ali i nakon cerebrovaskularnih ozljeda ili u prisutnosti neoplastičnih ili degenerativnih bolesti mozga. Također se indicira za simptomatsko liječenje mišićnih spazama koji se javljaju u bolestima kralježničke moždine infektivnog, degenerativnog, traumatskog, neoplastičnog ili nepoznatog porijekla, kao što su multipla skleroza, spastična spinalna paraliza, amiotrofična lateralna skleroza, siringomijelija, transverzalni mijelitis, traumatska paraplegija ili parapareza i kompresija kralježničke moždine. Nuspojave kod primjene baklofena:

- pospanost;
- vrtoglavica (osobito na početku liječenja);
- apatija;
- osjećaj umora;
- poremećaja spavanja;
- zbunjenost svijesti;
- euforija;
- depresija;
- parestezija;
- mialgija;

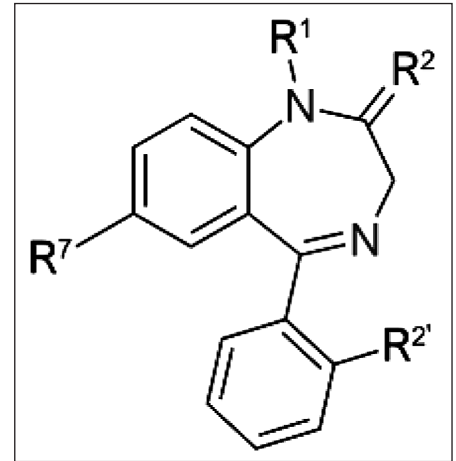
- slabost mišića;
- ataksija;
- tremor;
- nistagmus;
- povrede smještaja;
- halucinacije;
- može doći do povećanja napadaja i smanjenja pragova njihove pojave (osobito s epilepsijom);
- mučnina;
- suha usta;
- zatvor, proljev;
- oštećena funkcija jetre;
- arterijska hipotenzija;
- pogoršanje kardiovaskularnog sustava;
- respiratorna depresija;
- enureza.

Kontraindikacije:

- epilepsije;
- konvulzije (u anamnezi);
- Parkinsonova bolest;
- psihoza;
- kronično otkazivanje bubrega;
- trudnoća;
- razdoblje dojenja;
- preosjetljivost na baklofen.

Benzodiazepini

Benzodiazepini djeluju brzo ali ne dugo. Otkriveni 1955., benzodiazepini su dobili ime po prstenu benzena i prstenu diazepina, od kojih se sastoji njihova kemijska struktura tzv. 1,4-benzodiazepinski prsten. Smirujuće, opuštajuće i uspavljajuće djelovanje diazepina temelji se na jačanju aktivnosti neuroprijenosnika gama-maslačne kiseline (GABA-A). To svojstvo čini benzodiazepine neizostavnim u liječenju anksioznosti, agitiranosti, nesanice, mišićinih grčeva, apstinencijske krize pri odvikavanju od



Slika 5.
Struktura benzodiazepina

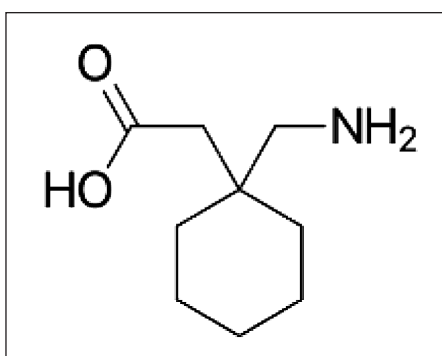
alkoholizma. Jedni su od najčešće korištenih lijekova. Često se zlorabljavaju u nemedicinske svrhe radi postizanja učinka sličnog alkoholnoj intoksikaciji. Benzodiazepini brzo smiruju stresno stanje i u višim dozama uvode u san. Ali, nakon nekoliko tjedana njihova djelotvornost slabi, pa su za jednak učinak potrebne sve više doze. Glavni nedostatak ovih lijekova je da već nakon 4-12 tjedana mogu izazvati psihičku i fizičku ovisnost. Rizik od ovisnosti raste s dozom i trajanjem liječenja. To se osobito odnosi na osobe sklone zlorabiti alkohola i drugih psihotropnih tvari. Jednom kad se razvije fizička ovisnost, nagli prekid uzimanja dovodi do simptoma sustezanja. Neki od mogućih simptoma su glavobolja, bolovi u mišićima, napetost, nemir, ukočenost i drhtanje ekstremiteta, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir.

Također, nagli prekid liječenja može dovesti i do povratka liječenih simptoma u pojačanom intenzitetu (tzv. rebound učinak) - npr. anksioznost, nesanica (24, 25). U benzodiazepine spadaju:

- oksazepam;
- diazepam;
- alprazolam;
- lorazepam;
- bromazepam;
- medazepam.

Gabapentin

Gabapentin nema afinitet za GABA-A ili GABA-B receptor niti mijenja metabolizam GABA-e (gama-aminomáslačna kiselina). Ne veže se na receptore ostalih neurotransmitera u mozgu i ne ulazi u interakcije s natrijevim kanalima. Gabapentin se veže visokim afinitetom na $\alpha 2\delta$ (alfa-2- delta) podjedinicu naponom kontroliranih kalcijevih kanala te se smatra da je vezanjem na $\alpha 2\delta$ podjedinicu izazvana inhibicija određenih kalcijevih kanala te posljedično antikonvulzivni učinak gabapentina (26-28).



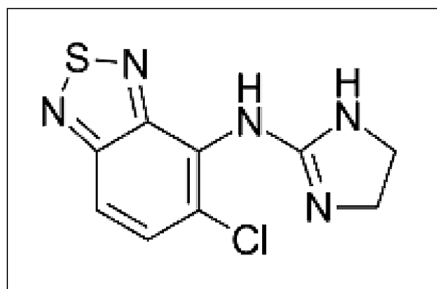
Slika 6.
Struktura gabapentina

Klinička primjena

Gabapentin (Katena) je antiepileptik koji se upotrebljava za liječenje parcijalne epilepsije kod djece, neuropatske boli, migrene, nemirnih nogu, te boli i spastičnosti kod multiple skleroze.

Tizanidin

Tizanidin je agonist $\alpha 2$ - adrenergičkih receptora središnjeg živčanog sustava na supraspinalnoj i spinalnoj razini. Ovaj učinak rezultira inhibicijom spinalne polisinaptičke refleksne aktivnosti. Tizanidin nema direktan učinak na skeletne mišiće, neuromuskularnu vezu ili na monosinaptičke spinalne reflekse. Tizanidin također ima umjeren centralni analgetski učinak. Smanjuje patološki povećani mišićni tonus, uključujući otpor pasivnim pokretima i ublažava bolne grčeve i klonus mišića.



Slika 7.
5-kloro-N-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)benzo (c)(1,2,5) tiadiazol-4-amin

Klinička primjena

Tizanidin pripada grupi lijekova koji se nazivaju relaksansi skeletnih mišića. Ovaj lijek se koristi za opuštanje mišića uslijed ukočenosti uzrokovane multiplom sklerozom, ozljedama ili bolesti kralježničke moždine. Nuspojave kod primjene tizanidina:

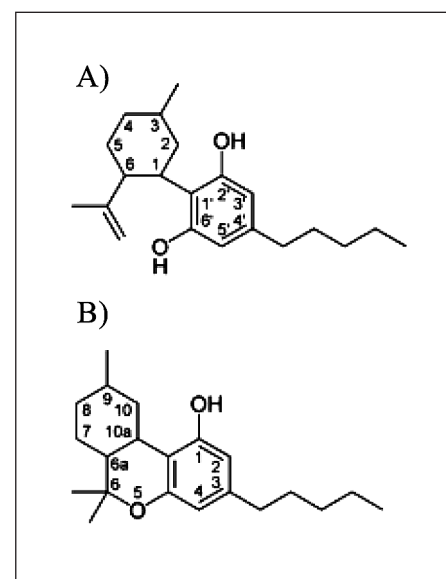
- pospanost, umor, omaglica;
- sniženje krvnog tlaka;
- povišenje krvnog tlaka pri naglom prekidu liječenja suha usta;
- smanjenje ili povećanje brzine otkucaja srca (29, 30).

Kanabinoidi

Kanabinoidi su aktivne supstancije prisutne u indijskoj konoplji (*Cannabis sativa* L. subsp. indica). To je vrsta kemijskih spojeva koja obuhvaća fitokanabinoide i kemijske spojeve koji oponašaju djelovanje fitokanabinoide ili imaju sličnu strukturu. Najpoznatiji kanabinoid je Δ^9 -tetrahidrokanabinol (Δ^9 -THC - primarno psihoaktivni spoj kanabisa). Svi kanabinoidi se vežu za kanabinoidne CB1 i CB2 receptore. CB1 receptori najviše su rasprostranjeni u središnjem živčanom sustavu, odgovorni su za regulaciju složene motorike, kognicije, učenja, regulaciju temperature, osjeta boli, sna i budnosti. Prisutni su i u perifernom živčanom sustavu, masnom tkivu, jetri, plućima, glatkim mišićima, GIT-u, pankreasu, endotelu krvnih žila i na stanicama imunskog sustava. Distribucija CB2 receptora nešto je drugačija i uglavnom ograničena na stanice poput makrofaga, neutrofila, monocita, B- i T-limfocita.

CB2 receptori manje su prisutni u središnjem živčanom sustavu, a nedavni dokazi pokazuju kako su oni također uključeni u regulaciju emocionalnog ponašanja, memorije i nocicepcije (31-33). Kanabinoidi smanjuju upalu neuralnog tkiva, a njihovo neuroprotektivno i antioksidativno djelovanje smanjuje degenerativne promjene u središnjem živčanom sustavu (34). Jedna od posljedica upale u središnjem živčanom sustavu je nekontrolirana ukočenost praćena mišićnim spazmima i snažnom kroničnom boli (35). Istraživanja su pokazala da kanabinoidi smanjuju spasticitet i kroničnu bol mišićno-koštanog podrijetla (36, 37). Tetrahidrokanabinol (THC), kanabidol (CBD) i kanabinol (CBN) su najzastupljeniji prirodni kanabinoidi.

Sativex je prvi lijek koji je dobiven iz biljke kanabisa. Indiciran za liječenje stanja kao što je spastičnost kod multiple skleroze, maligne boli, neuropatske boli različitog podrijetla. Primjenjuje se kao oralni sprej koji se apsorbira preko sluznice usne šupljine. Sativex® sadrži aktivne sastojke nazvane 'kanabinoidi', koji se dobivaju iz biljke kanabisa uzgojene i prerađene pod strogo kontroliranim uvjetima. Sastav su u omjeru 1:1 dva kanabinoida-CBD (kanabidiol-ne-psihoaktivni kanabinoid) i THC (delta-9-tetrahidrokanabinol). Kanabinoidi reagiraju s



Slika 8.
A) Kanabidiolni tip CBD
B) Tetrahidrokanabinolni i kanabinolni tip THC, CBN

kanabinoidnim receptorima koji se prirodno pojavljuju u našim tijelima, uključujući i naš mozak. Receptor je mjesto na moždanoj stanici gdje se određene tvari mogu držati ili "vezati" neko vrijeme. Ako se to dogodi, to utječe na stanicu i prijenos nervnog impulsa koji proizvodi, što uzrokuje 'zatamnjenje' simptoma spastičnosti. U pacijenata koji reagiraju na Sativex®, upravo taj učinak pomaže u poboljšanju njihovih simptoma spastičnosti i pomoći će im da se bolje nose sa svojim uobičajenim dnevnim aktivnostima. Glavni učinci CBD-a: protuupalni, antikonvulzivni, antipsikotični, antioksidativni, neuroprotektivna, imunomodulatorna. Glavni učinci THC-a: analgetik, anti-spazmatik, umanjuje tremor, protuupalno djelovanje, poboljšava apetit, anti-emetik.

Zaključak

Spasticitet predstavlja veliki problem u svakodnevnim životnim aktivnostima kod pacijenata s oštećenjem CNS-a. U dječjoj dobi stvara poteškoće s brojnim komplikacijama tijekom rasta i razvoja pri čemu kao posljedica nastaju kontrakture perifernih zglobova, te razvoj skolioze. Liječenje je vrlo kompleksno i uključuje multidisciplinarni pristup u liječenju. Osnovu u liječenju predstavlja fizikalna terapija koja se sastoji od različitih neurorazvojnih tehnika. Medikamentozni pristup ima veliko značenje u liječenju bolesnika s povišenim mišićnim tonusom time što umanjuje spazam i doprinosi boljim rezultatima liječenja kroz fizioterapijske procedure. Različiti antispastički lijekovi sa svojim kako smo vidjeli različitim farmakološkim djelovanjem na raznim receptorima unutar CNS ukazuju na složenu patofiziologiju spasticiteta koji je glavni uzrok u razvoju invaliditeta kako odraslih tako i u dječjoj dobi.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju

potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

- Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult. Scler* 2004; 10: 589-95.
- Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987; 67 (2): 206-7.
- Ansari NN, Naghdi S, Moammeri H, Jalaie S. Ashworth Scales are unreliable for the assessment of muscle spasticity. *Physiother Theory Pract* 2006; 22: 119-25.
- Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preininger's J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult. Scler* 2004; 10: 589-95.
- Young RR. Spasticity: a review. *Neurology* 1994; 44: 12-20.
- Ivanhoe CB, Reistetter TA: Spasticity: The misunderstood part of the upper motor neuron syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*, 2004; 83: 3-9.
- Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1994; 57: 773-7.
- Carlo Trompetto, Lucio Marinelli, Laura Mori, Elisa Pelosin, Antonio Currà, Luigi Molfetta, and Giovanni Abbruzzese. Pathophysiology of Spasticity: Implications for Neurorehabilitation *BioMed Research International*. Volume 2014, Article ID 354906, 8 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/354906>.
- Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *Trends Biochem Sci* 2002; 27: 552-8.
- Working Group on Civilian Biodefense. Botulinum toxin as a biological weapon. Medical and public health management. *JAMA* 2001; 285: 1059-70.
- Costa J, Espirito-Santo C, Borges A i sur. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25 (1): 003633.
- Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical correlates and treatments. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1740-7.
- Flanders M, Tischler A, Wise J i sur. Injection of type A botulinum toxin into extraocular muscles for correction of strabismus. *Can J Ophthalmol* 1987; 22: 212-7.
- Benedetto AV. The cosmetic uses of botulinum toxin type A. *Int J Dermatol* 1999; 38: 641-55.
- Wasiak J, Hoare B, Wallen M. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: 003469.
- Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiol Rev* 2000; 80: 718-38.
- Dong M, Yeh F, William H i sur. SV2 Is the Protein Receptor for Botulinum Neurotoxin A, Published online March 16 2006; 10. 1126 / science. 1123654 (Science Express Reports).
- Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurosci* 2001; 8 (5): 21-9.
- Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (7): 951-7.
- Ghanavati S, Derian A. *StatPearls* (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
- P. Arlien Søborg, Jesper Mai The mode of action of the GABA derivative Baclofen in human spasticity. Article in *Acta Neurologica Scandinavica* 2009; 50 (6): 665-80. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1974.tb02813.x.
- K. Grabljevec, K. Groleger Sršen, N. Puzić. Intrathecal Delivery of Baclofen As functional Treatment of Severe Spasticity. *Fiz. Rehabil. med.* 2016; 28 (1-2): 174-80.
- Gracies JM, Nance P, Elovic E, McGuire J, Simpson DM. Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part II: General and regional treatments. *Muscle Nerve Suppl.* 1997; 6: 92-120.
- Molnar S, Hotujac Lj. Benzodiazepini - mehanizam djelovanja, indikacije i problem ovisnosti. *Soc psihijat* 2001; 29: 16-26.
- N. Mimica V, Folnegović-Šmalc S, Uzun M, Rušinović. Benzodiazepini: za i protiv. *Medicus*, Vol. 11 No. 2 _Psihofarmakologija, 2002.
- Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Current Opinion in Pharmacology.* 2006; 6 (1): 108-13. doi:10.1016/j.coph.2005.11.003.PMID16376147.
- Benzon H, Rathmell JP, Wu CL, Turk DC, Argoff CE, Hurley RW (11 September 2013). *Practical Management of Pain*. Elsevier Health Sciences. p. 1006. ISBN 978-0-323-17080-2.

28. Stahl SM, Porreca F, Taylor CP, Cheung R, Thorpe AJ, Clair A. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? Trends Pharmacol. Sci. 2013; 34 (6): 332-9. doi:10.1016/j.tips.2013.04.001. PMID23642658.
29. Gaulton A, Bellis LJ, Bento AP, Chambers J, Davies M, Hersey A, Light Y, McGlinchey S, Michalovich D, Al-Lazikani B, Overington JP. (2012). ChEMBL: a large-scale bioactivity database for drug discovery. Nucleic Acids Res 40 (Database issue): D1100-7. PMID21948594. doi:10.1093/nar/gkr777.
30. Kamen L, Henney HR, Runyan JD. A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. Curr Med Res Opin 2008; 24 (2): 425-39. PMID 18167175. doi:10.1185/030079908X26111.
31. <http://learnaboutmarijuana.org/factsheets/cannabinoids.htm>, datum pristupa: 10. 11. 2016.
32. <http://www.fundacion-canna.es/en/endocannabinoid-system>, datum pristupa: 10. 11. 2016.
33. Maleš Ž, Bojić M, Bach-Rojecki L. Indijska konoplja - nova nada za neizlječive. Zagreb: Zdravstveno veleučilište, 2016.
34. <http://herb.co/2016/07/28/marijuana-and-ms/>, datum pristupa: 11. 11. 2016.
35. <http://alternativa-za-vas.com/index.php/clinak/article/lijecenje-multiple-skleroze-kanabisom>, datum pristupa: 11. 11. 2016.
36. Whiting PH, Wolff RF, Deshpande S, DiNisio M, Duffy S, Hernandez AV. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2015; 313: 2456-73. 190 Z. Rajić Džolij, S Šipicki, I Perković: Terapija multiple skleroze - od konvencionalnih lijekova i monoklonskih protutijela do kanabinoida, Farmaceutski glasnik 2017; 3: 73.
37. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. J Pain Symptom Manage. 2014; 47: 166-73.

Summary

PHARMACOTHERAPY IN THE TREATMENT OF SPASTICITY

Darko Kraguljac

Spasticity is a painful and disabling motor disorder that greatly contributes to the disability of a patient. When the spasticity is very noticeable and uncontrolled it endangers the patient, makes it difficult or impossible to perform everyday life activities, decreases the volume of movement, makes walking and sitting worse, causes pain and depression, distresses the dream, leads to contractures, luxation and decubitus wounds. Spasticity treatment is imperative for symptomatic therapies as it improves physical, mental and social habilitation/rehabilitation of patients, while saving the cost of further treatment. The pharmacological treatment of spasticity has a major contribution to the treatment of patients and is a great support to physical therapy. Among the most commonly used pharmacologic drugs, Botulinum toxin type A is used to block neuromuscular transmission and to treat spasticity, most commonly in children with cerebral palsy although its application is also found in numerous other states of spasticity. Subsequently followed by baclofen, primarily designed for the treatment of epilepsy where it proved unsuccessful, but was found to treat muscle spasticity. We also use benzodiazepines whose calming, relaxing and sleeping activity is based on the strengthening of gamma-butyric acid neuroprioride activity (GABA-A), then gabapentin that binds with high affinity to the $\alpha 2\delta$ (alpha-2-delta) subunit voltage-controlled calcium channel and it is believed that binding to the $\alpha 2\delta$ subunit causes inhibition of certain calcium channels and consequently has an anticonvulsive effect. There is also tizanidine which is an α -adrenergic receptor agonist of the central nervous system at the supraspinal and spinal levels. And at the end, there are also cannabinoids that are currently being heavily researched for the treatment of spasticity.

Descriptors: SPASTICITY, BOTULINUM TOXIN TYPE A, BACLOFEN, BENZODIAZEPINES, GABAPENTIN, TIZANIDINE, CANNABINOIDS

Primljeno/Received: 28. 1. 2019.

Prihvaćeno/Accepted: 22. 2. 2019.