

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΟΙΑ

HNS GUIDELINES

GUIDELINES ON THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF DEMENTIA

Abstract

Abstract not available (article in greek).

Εισαγωγή

Ως άνοια θεωρείται η παθολογική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από επίκτητη και σοβαρή έκπτωση των νοητικών λειτουργιών που προκαλείται από την βλάβη του εγκεφάλου από διάφορα αίτια.

Με βάση τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, ο οποίος χρησιμοποιείται διεθνώς στην κλινική πράξη, η έκπτωση αυτή των νοητικών λειτουργιών πρέπει να συνδυάζει διαταραχή της μνήμης και μιας τουλάχιστον από τις άλλες νοητικές λειτουργίες (δηλ. να συνυπάρχει αφασία, απραξία, αγνωσία ή διαταραχή των μετωπιαίων-επιτελικών λειτουργιών). Πρέπει δε να είναι τέτοιας βαρύτητας ώστε να διαταράσσει την λειτουργικότητα του ασθενούς στην κοινωνική και επαγγελματική του ζωή. Η άνοια αποτελεί μία χρόνια κατάσταση και απαραίτητη προϋπόθεση για να χαρακτηριστεί ένας ασθενής ως πάσχων από άνοια, είναι: α) η νοητική του έκπτωση να μην συμβαίνει στα πλαίσια μιας οξείας διαταραχής των νοητικών λειτουργιών (οπότε πρόκειται για οξεία συγχυτική κατάσταση) ή μιας σοβαρής κατάθλιψης και β) να συνυπάρχει έκπτωση στην καθημερινή λειτουργικότητά του.

Για τις εκφυλιστικές άνοιες προς το παρόν δεν υπάρχει αιτιολογική θεραπεία. Όμως, παρά τον καθαρά συμπτωματικό της χαρακτήρα και τη μικρή σε έκταση βελτίωση που προσφέρει στους ασθενείς, η σύγχρονη φαρμακευτική θεραπεία για τη νόσο του Alzheimer (NA) έχει καθιερωμένη αξία που είναι κλινικά σημαντική και ωφέλιμη. Ο στόχος της φαρμακευτικής θεραπείας στην άνοια είναι η σταθεροποίηση των διαταραχών της νόσου, η βελτίωση των διαταραχών της συμπεριφοράς και η αντιμετώπιση της κατάθλιψης που συχνότατα συνοδεύει την άνοια.

Πριν την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής σε έναν

ασθενή με άνοια, θα πρέπει αυτός να υποβληθεί σε πλήρη αιματολογικό, βιοχημικό και απεικονιστικό έλεγχο για τον αποκλεισμό δευτεροπαθών, δυνητικά θεραπεύσιμων αιτιών, όπως: η λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν δυσμενώς τις νοητικές λειτουργίες (π.χ. αντιχολινεργικά, β-αναστολείς, ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου), τα μεταβολικά νοσήματα (σακχαρώδης διαβήτης, έλλειψη βιταμίνης B12, φυλλικού οξέος, βιταμίνης B1), τα συστηματικά νοσήματα, οι ενδοκρινολογικές (π.χ. υποθυρεοειδισμός, υπογοναδισμός), οι λοιμώξεις του ΚΝΣ (π.χ. σύφιλη, διάφορες εγκεφαλίτιδες), οι ενδοκρανιακές χωροκατακτητικές εξεργασίες (π.χ. καλοήθη και κακοήθη νεοπλασμάτα, χρόνια υποσκληρίδιο αιμάτωμα), οι υδροδυναμικές διαταραχές του εγκεφάλου (υδροκέφαλος), τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα και η χρόνια υποξία (σε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, υπνική άπνοια, καρδιακή ανεπάρκεια). Μετά την ολοκλήρωση του παραπάνω κλινικοεργαστηριακού ελέγχου, η αιτιολογική διάγνωση στις εκφυλιστικές και την αγγειακή άνοια τίθεται με βάση τα καθιερωμένα διαγνωστικά κριτήρια. Στη διαφορική διάγνωση και τον καθορισμό της βαρύτητας της άνοιας, χρήσιμη και απαραίτητη είναι και η εκτίμηση των νοητικών λειτουργιών με ειδικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες (χορηγούμενες από ιατρό ή νευροψυχολόγο).

Ειδική θεραπεία των νοητικών διαταραχών στις άνοιες

Νόσος Alzheimer (NA)

Οι αναστολείς των χολινεστερασών

Οι αναστολείς των χολινεστερασών: δονεπεζίλη (αναστολέας ακετυλοχολινεστεράσης), ριβαστιγμίνη (ανα-

στολέας ακετυλο και βουτυριλο-χολινεστεράσης) και γαλανταμίνη (αναστολέας ακετυλοχολινεστεράσης και αλληλοστερικός τροποποιητής των νικοτινικών υποδοχέων, έχουν ως στόχο τη σταθεροποίηση (μερικές φορές και την βελτίωση για ένα διάστημα μηνών) της νοητικής κατάστασης των ασθενών με νόσο του Alzheimer. Η εγκεκριμένη τους ένδειξη είναι για τη θεραπεία της ήπιας έως μέσης βαρύτητας νόσου του Alzheimer.

Οι μελέτες σύγκρισης μεταξύ των 3 αναστολέων δεν έχουν δείξει υπεροχή καμιάς από τις 3 έναντι των άλλων. Ωστόσο, το ένα τρίτο περίπου των ασθενών με ΝΑ δεν φαίνεται να επωφελιούνται από τη χολινεργική θεραπεία, ενώ μέχρι σήμερα δεν έχουν καθοριστεί ποια κλινικά χαρακτηριστικά θα μπορούσαν να προβλέψουν αν ένας ασθενής πρόκειται να επωφεληθεί από τη θεραπεία με έναν αναστολέα. Η ιδιαίτερη διαφοροποίηση της δράσεως των τριών αναστολέων δίδει την δυνατότητα αλληλλαγής της φαρμακευτικής αγωγής σε περιπτώσεις μη ανταποκρινόμενες στον ένα παράγοντα. Έτσι, σκόπιμο είναι να δοκιμαστούν και οι 3 ουσίες προτού να χαρακτηριστεί ο ασθενής ως μη ανταποκρινόμενος στους αναστολείς.

Έναρξη και συνέχιση της θεραπείας: η χρήση αυτών των φαρμάκων πρέπει να γίνεται μόλις τεθεί η διάγνωση της ΝΑ. Γενικά, οι αναστολείς εισάγονται στη μικρότερη δοσολογία και στη συνέχεια η δοσολογία αυξάνεται σε μηνιαία μεσοδιαστήματα ως τη μέγιστη καλά ανεκτή δόση. Τα φάρμακα αυτά έχουν επίσης αποδεδειγμένη ευεργετική επίδραση στις διαταραχές της συμπεριφοράς (ιδίως στην απάθεια, την ευερεθιστότητα και το άγχος), αλλά και στη βελτίωση της καθημερινής λειτουργικότητας των ασθενών. Οι αναστολείς έχουν επίσημη ένδειξη χορήγησης για το ήπιο και το μέσο στάδιο της νόσου (οδηγίες του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων - EMEA – European Medicines Agency). Όμως, πολλούς πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι μπορεί να έχουν ευεργετική επίδραση και στο προχωρημένο στάδιο της νόσου, κάτι που είναι συχνά εμφανές και στην καθημερινή κλινική πράξη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων είναι δόσο-εξαρτώμενες και είναι συνήθως χολινεργικού τύπου: κοιλιακά άλγη, ανορεξία, ναυτία, έμετος, διάρροια, βραδυκαρδία, συγκοπικά επεισόδια, τρόμος, απώλεια βάρους, παθολογικά όνειρα, ζάλη, κεφαλαλγία, αϋπνία, κράμπες, περιφερικό οίδημα, και κόπωση. Σε ασθενείς με καρδιολογικό ιστορικό ή βραδυκαρδία, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος με ΗΚ-Γράφημα πριν τη χορήγησή τους.

Η συγχορήγηση περισσότερων του ενός αναστολέα ταυτόχρονα, δεν συνιστάται καθότι η πιθανότητα επαγωγής χολινεργικών παρενεργειών είναι σημαντικά μεγαλύτερη, χωρίς να προσφέρει καλύτερα αποτελέσματα. Οι ενδείξεις για τη μετάβαση από έναν αναστολέα σε κάποιον άλλο περιλαμβάνουν την εμφάνιση μη αντιμετωπίσιμων παρενεργειών, ή την αποτυχία επιβράδυνσης της προόδου της νοητικής έκπτωσης, μετά από δοκιμή θεραπείας, διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών.

Ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού και ασπαρτικού οξέος

Η μεμαντίνη, ένας μερικός ανταγωνιστής των υποδοχέων NMDA, έχει επίσημη ένδειξη χορήγησης για την αντιμετώπιση της **μέτριας έως βαριάς μορφής της νόσου Alzheimer**. Η μεμαντίνη θεωρείται ότι αναστέλλει την οξειδωτική καταπόνηση και την συναρτήση αυτής νευροτοξικότητα από την υπερδιέγερση των υποδοχέων. Τα ευεργετικά της αποτελέσματα είναι στις νοητικές λειτουργίες, στις διαταραχές της συμπεριφοράς και την καθημερινή λειτουργικότητα των ασθενών.

Η δοσολογία και η τιτλοποίηση της μεμαντίνης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η μεμαντίνη είναι ένα γενικά καλά ανεκτό φάρμακο. Οι συνηθέστερες παρενέργειες που παρατηρούνται με αυτήν είναι: εκνευρισμός, σύγχυση και γριππώδης συνδρομή.

Συγχορήγηση: Οι μελέτες συγχορήγησης της μεμαντίνης με έναν αναστολέα έχουν δείξει αμφίβολα μέχρι στιγμής αποτελέσματα. Όμως, σε έναν αριθμό ασθενών η συγχορήγηση αυτή μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση. Για το λόγο αυτό αποτελεί μια θεραπευτική δυνατότητα, η αποτελεσματικότητα όμως της οποίας πρέπει να εκτιμάται με προσοχή από τον κλινικό ιατρό, σε εύλογο χρονικό διάστημα μετά την έναρξή της.

Οδηγίες χορήγησης της ειδικής φαρμακευτικής αγωγής για τη νόσο του Alzheimer με βάση την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων ανάλογα με το στάδιο της νόσου (Με βάση τις ενδείξεις χορήγησης από τον EMEA – European Medicines Agency).

- Νόσος Alzheimer ήπιου σταδίου: χορήγηση ενός αναστολέα χολινεστερασών (δονεπεζίλη, ριβασαγμίνη, γαλανταμίνη)
- Νόσος Alzheimer μέσου σταδίου: χορήγηση ενός αναστολέα χολινεστερασών ή της μεμαντίνης
- Νόσος Alzheimer προχωρημένου σταδίου: χορήγηση της μεμαντίνης.

Διακοπή της θεραπείας: Στο πολύ προχωρημένο στάδιο της νόσου και όταν ο ασθενής φαίνεται να μην έχει πλέον συνειδητή επικοινωνία με το περιβάλλον μπορεί να κανείς να δοκιμάσει τη διακοπή χορήγησης της ειδικής φαρμακευτικής αγωγής.

Άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες

Η χορήγηση πληθώρας άλλων παραγόντων δεν έχει αποδεδειγμένα αποτελέσματα για την αντιμετώπιση της νόσου του Alzheimer. Τέτοιοι παράγοντες είναι: η βιταμίνη E, η σελεγιλίνη, τα εκχυλίσματα του ginkgo biloba, η πιρακετάμνη, η ανιρασετάμνη, τα ΜΣΑΦ, οι ορμόνες (DHEA και οιστρογόνα), οι στατίνες και τα ω3 λιπαρά οξέα.

Αγγειακή Άνοια

Για την Αγγειακή Άνοια είναι σημαντικό ότι υπάρχει πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη. Η αντιμετώπιση των αγγειακών παραγόντων κινδύνου (ιδίως της υπέρ-

Πίνακας 1: Δοσολογία, συχνότητα και τιτλοποίηση της συμπτωματικής θεραπείας για τις νοντικές διαταραχές στη ΝΑ

Ουσία	Δράση	Εναρκτήρια δόση	Τιτλοποίηση	Μέγιστη δόση	Μεταβολισμός
Δονεζεπίλη	Αναστολέας ακετυλοχολινεστεράσης	5 mg 1 X 1, PO	αύξηση κατά 5 mg μετά από 1 μήνα	10 mg/ημέρα	ηπατικός, CYP2D6, CYP3A4
Ριβασσιγμίνη	Αναστολέας ακετυλοχολινεστεράσης και αναστολέας βουτυρυλχολινεστεράσης	1,5mg 1X2 PO, Υπάρχει και σε πόσιμη μορφή, με αντίστοιχο δοσολογικό σχήμα 4,6 mg/ημέρα διαδερμικό αυτοκόλλητο (TTS)	αύξηση κατά 1,5 mg δις ημερησίως κάθε 1 μήνα 9,5 mg/ημέρα TTS, μετά 1 μήνα	12 mg/ημέρα 13,3 mg/ημέρα TTS, μετά από 6 μήνες	νεφρική κάθαρση
Γαλανταμίνη	Αναστολέας ακετυλοχολινεστεράσης και τροποποιητής νικοτινικών υποδοχέων	8 mg: 1X1, PO Υπάρχει και σε πόσιμη μορφή, με αντίστοιχο δοσολογικό σχήμα	αύξηση κατά 8 mg μετά από 4-6 εβδομάδες εφόσον είναι ανεκτό	24 mg/ημέρα	ηπατικός, CYP2D6, CYP3A4
Μεμαντίνη	Ανταγωνιστής NMDA υποδοχέων	5 mg: 1X1 PO Υπάρχει και σε πόσιμη μορφή, με αντίστοιχο δοσολογικό σχήμα	αύξηση κατά 5 mg/εβδομάδα εφόσον είναι ανεκτό	20 mg/ημέρα	κυρίως νεφρική κάθαρση

τασης, του ΣΔ και της υπερχοληστεριναιμίας) και των καρδιακών παθήσεων που προκαλούν εμβολικά επεισόδια (κοιλιακή μαρμαρυγή, ΕΜΚ, βαλβιδοπάθειες) είναι καθοριστικής σημασίας για την πρόληψη της εξέλιξης της νόσου. Οι αντιαποπεταλιακοί παράγοντες μπορεί να έχουν ευεργετική συμβολή στην πορεία της αγγειακής άνοιας.

Αρκετές μελέτες χορήγησης αναστολέων των χολινεστερασών αβλά και της μεμαντίνης έχουν δείξει κάποια ευεργετικά αποτελέσματα. Όμως, οι παραπάνω θεραπείες δεν έχουν λάβει επίσημη ένδειξη χορήγησης.

Η συνύπαρξη εγκεφαλικών βλαβών αγγειακής αιτιολογίας και ΝΑ είναι ιδιαίτερα συχνή και αποτελεί τον συνηθέστερο τύπο μεικτής άνοιας, η φαρμακευτική αντιμετώπιση της οποίας είναι η ίδια με αυτήν της αμιγούς ΝΑ.

Άνοια με σωμάτια Lewy και Άνοια της νόσου του Parkinson

Αρκετές μέχρι σήμερα ελεγχόμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι αναστολείς χολινεστερασών έχουν ευεργετική επίδραση και στην άνοια με σωμάτια του Lewy (expert opinion) και στην άνοια της νόσου Parkinson, στις οποίες βελτιώνουν κυρίως τις διαταραχές της συμπεριφοράς

και τις ψευδαισθήσεις. Επίσης, πολύ πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει θετική δράση της μεμαντίνης σε ασθενείς με τις προαναφερόμενες άνοιες (expert opinion).

Επίσημη ένδειξη χορήγησης έχει λάβει μέχρι στιγμής μόνον η ριβασσιγμίνη, για τη θεραπεία της άνοιας της νόσου του Parkinson.

Μετωποκροταφική εκφύλιση, Προϊούσα Υπερπυρηνική παράλυση Φλοιο-βασική εκφύλιση

Δεν υπάρχει προς το παρόν καμία ενδεδειγμένη θεραπεία για την ειδική αντιμετώπιση αυτών των παθήσεων. Οι αναστολείς χολινεστερασών φαίνεται ότι δεν έχουν θετικά αποτελέσματα στους ασθενείς με μετωποκροταφική εκφύλιση, στους οποίους συχνά επιβαρύνουν τις διαταραχές της συμπεριφοράς. Όμως κάποιοι ασθενείς μπορεί να σημειώσουν βελτίωση στις νοντικές λειτουργίες μετά τη χορήγηση των αναστολέων. Η χορήγηση της μεμαντίνης στους ασθενείς αυτούς δεν έχει επιβεβαιωμένα αποτελέσματα, μπορεί όμως να χορηγηθεί δοκιμαστικά. Η εκτίμηση του αποτελέσματος μετά από εύλογο χρονικό διάστημα είναι απαραίτητη.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) μπορεί να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση της διέγερσης και της επιθετικότητας που είναι συχνές σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. και παρακάτω).

Η θεραπεία με λεβοντόπα μπορεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών να βελτιώσει τα κινητικά συμπτώματα στους ασθενείς με Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση ή Φλοιο-βασική εκφύλιση. (expert opinion). Το βαλπροϊκό νάτριο η γκαμπαπεντίνη και η λεβετιρασετάμη σε χαμηλά δοσολογικά σχήματα χορηγούνται για τον έλεγχο των μυοκλονιών.

Θεραπεία των νευροψυχιατρικών διαταραχών (ΝΨΔ) στις άνοιες

Οι ΝΨΔ παρατηρούνται στις περισσότερες άνοιες και συχνά είναι αυτές που καθορίζουν τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας. Στις εκφυλιστικές άνοιες (π.χ. ΝΑ, άνοια νόσου Parkinson, μετωποκροταφική εκφύλιση) οι ΝΨΔ εξελίσσονται κατά την πορεία της νόσου παράλληλα με τη νοτική έκπτωση ανακλύπτοντας κατά τη διάρκεια των διαφορετικών σταδίων της νόσου. Παρότι η βαρύτητα των ΝΨΔ σχετίζεται συνήθως με το στάδιο της άνοιας, αυτή ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των ασθενών.

Η απάθεια (μείωση ενδιαφερόντων, πρωτοβουλίας) αποτελεί τη συχνότερη ΝΨΔ σε όλη την πορεία της ΝΑ, αλλά χαρακτηρίζει και τις περισσότερες άλλες εκφυλιστικές άνοιες. Άλλες ΝΨΔ όπως η ευερεθιστότητα, η επιθετικότητα, η ευφορία, το άγχος, η κατάθλιψη, η άρση των κοινωνικών αναστολών, οι παραληρητικές ιδέες, οι ψευδαισθήσεις, οι διαταραχές της λήψης τροφής (ανορεξία-βουλιμία) και του ύπνου και η παθολογική υπερκινητική δραστηριότητα απαντώνται με συχνότητα που εξαρτάται κυρίως από το υποκείμενο νόσημα (π.χ. η άρση των αναστολών είναι συχνότατο εύρημα στην μετωποκροταφική εκφύλιση).

Αρχικά πρέπει πάντοτε να γίνεται προσπάθεια για την αντιμετώπιση των ΝΨΔ με συντηρητικά-υποστηρικτικά μέσα όπως η διερεύνηση για τα αίτιά τους, η κατάλληλη διαρρύθμιση του περιβάλλοντος (π.χ. η χρήση δυνατού φωτός μπορεί να μειώσει τη συχνότητα των οπτικών ψευδαισθήσεων στην άνοια της νόσου του Parkinson και την άνοια με σωματίδια του Lewy). Η θεραπεία μέσω της μουσικής, μπορεί να είναι αποτελεσματική στη μείωση της ευερεθιστότητας και της επιθετικότητας. Έχει φανεί ότι αναστολείς χολινεστερασών αλλά και η μεμαντίνη έχουν ευεργετική επίδραση στη θεραπεία της απάθειας όπως επίσης και της ευερεθιστότητας και του άγχους.

Δεν υπάρχουν ειδικά ενδεδειγμένα φάρμακα για την αντιμετώπιση των ΝΨΔ στην άνοια.

Όμως, συχνά είναι αναγκαία η χορήγηση αντιψυχωσικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση των ψυχωσικών συμπτωμάτων (παραληρητικών ιδεών και των ψευδαισθήσεων), της άρσης των κοινωνικών αναστολών, της ευερεθιστότητας και της επιθετικότητας, ιδιαίτερα στις οξείες καταστάσεις.

Επειδή η χρήση των τυπικών αντιψυχωσικών (π.χ. χλωροπρομαζίνη, αλοπεριδόλη) συνοδεύεται συχνά από καταστολή, εξωπυραμιδικά συμπτώματα και πτώσεις, προτιμάται η χορήγηση των νεώτερων άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων όπως η κουετιαπίνη, η κλοζαπίνη, η ρισπεριδόνη, η ολανζαπίνη, η ζιπρασιδόνη και η αριπιπραζόλη (expert opinion). Αυτά προκαλούν σημαντικά λιγότερες παρενέργειες από το εξωπυραμιδικό σύστημα (δυσκαμψία, βραδυκινησία, τρόμος, πτώσεις, όψιμη δυσκινησία, νευροληπτικό σύνδρομο) σε σχέση με τα συμβατικά νευροληπτικά φάρμακα. Δεδομένου όμως ότι η χρήση τους φαίνεται ότι συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα καρδιαγγειακών επιπλοκών (ΑΕΕ, συγκοπή, αιφνίδιος θάνατος), τα αντιψυχωσικά φάρμακα πρέπει να χρησιμοποιούνται όσο το δυνατόν λιγότερο συχνά και στις χαμηλότερες δυνατόν δόσεις. Παράλληλα πρέπει να καταβάλλονται προσπάθειες για τη μη φαρμακευτική αντιμετώπιση των ΝΨΔ και την ταχεία μείωση και διακοπή τους.

Η καρβαμαζεπίνη και το βαλπροϊκό νάτριο, φάρμακα που χρησιμοποιούνται σαν αντιεπιληπτικά και σταθεροποιητικά της διάθεσης, μπορούν επίσης να μειώσουν τις ΝΨΔ στους ασθενείς με άνοια (expert opinion). Τέλος, η κλομεθειαζόλη, και οι βενζοδιαζεπίνες (BZD) (π.χ. διαζεπάμη, κλοναζεπάμη κ.λ.π) μπορεί να μειώσουν το άγχος και την ευερεθιστότητα των ασθενών. Χρειάζεται όμως προσοχή γιατί η χρήση των BZD στους ασθενείς με άνοια μπορεί να ακολουθηθεί από παράδοση αντίδραση, με έντονη ανησυχία, με ορθοστατική υπόταση και περαιτέρω σύγχυση.

Τέλος, ειδικά στη μετωποκροταφική εκφύλιση όπου έχει φανεί ότι συμπτώματα όπως η άρση των αναστολών, η σφοδρή επιθυμία υδατανθράκων, οι ψυχαναγκασμοί, η ευερεθιστότητα και η παρορμητικότητα, που οφείλονται σε σεροτονινεργικό έλλειμμα, μπορεί να αποκρίνονται στους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) ή στην τραζοδόνη, έναν άτυπο σεροτονινεργικό παράγοντα. (expert opinion). Όμως, οι βαριές ΝΨΔ της μετωποκροταφικής άνοιας, όπως η έντονη άρση αναστολών, και η επιθετικότητα, χρειάζονται θεραπεία με νευροληπτικά, κατά προτίμηση βέβαια με τα άτυπα.

Κατάθλιψη

Η κατάθλιψη είναι ένα πολύ συχνό σύμπτωμα στις άνοιες και ειδικά στη ΝΑ παρατηρείται στο 20-40% των ασθενών. Συνδέεται δε με κυτταρική απώλεια στον υπομέγλινα τόπο και με μειωμένο αριθμό θέσεων επαναπρόσληψης σεροτονίνης στο φλοιό. Για τη θεραπεία της κατάθλιψης στην άνοια προτιμώνται οι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) οι οποίοι έχουν λιγότερες παρενέργειες από τα τρικυκλικά φάρμακα τα οποία έχουν αντιχολινεργικές ιδιότητες και μπορεί να αυξήσουν τη νοτική και τη λειτουργική έκπτωση στους ασθενείς με άνοια. Από τους SSRI, η σιταλοπράμη και η σετραλίνη έ-

να ιδιαίτερα καλά ανεκτές σε ασθενείς με άνοια και έχουν καλό αποτέλεσμα και στην αντιμετώπιση του άγχους. Μπορεί όμως επίσης να χορηγήσει κανείς εναλλακτικά και κάποια από τα υπόλοιπα φάρμακα αυτής της κατηγορίας που δεν έχουν αντιχολινεργικές ιδιότητες, όπως, η φλυουοξετίνη κ.λ.π. Σε περίπτωση όμως κατάθλιψης που ανθίσταται στα παραπάνω μπορεί να γίνει θεραπεία με έναν εκλεκτικό αναστολέα της επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης (SNRI) (μιρταζαπίνη, βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη) ή με την βουπροπιόνη. Τέλος στις σπάνιες ανθιστάμενες στην παραπάνω θεραπεία περιπτώσεις, μπορεί να δοκιμασθεί η χορήγηση των τρικυκλικών φαρμάκων, αν και καλό είναι να αποφεύγονται στους ηλικιωμένους λόγω των πολλών ανεπιθύμητων ενεργειών τους.

Ήπια Νοητική Έκπτωση (HNE) Mild Cognitive Impairment (MCI) (συν. Ήπια Γνωστική Διαταραχή στην ελληνική μετάφραση του ICD-10)

Η κατάσταση αυτή αφορά ένα σημαντικό τμήμα του πληθυσμού των ηλικιωμένων (~15-20%) και πολύ συχνά αποτελεί την πρόδρομη (προ-ανοϊκή) μορφή της νόσου Αλτσχάιμερ. Όμως, είναι δυνατόν να είναι αποτέλεσμα νοητικής κόπωσης και παρατεταμένης ψυχολογικής καταπόνησης ή ενδεχομένως να συνδέεται με μεταβολικές διαταραχές, υποσιτισμό, λήψη φαρμακευτικών παραγόντων, πρόσφατης υποβολής του ατόμου σε γενική αναισθησία, και στις περιπτώσεις αυτές μετά την δέουσα θεραπευτική αντιμετώπιση το άτομο επανέρχεται στην προγενέστερη νοητική κατάσταση. Για τον λόγο αυτό είναι επιβεβλημένος ο κλινικός, εργαστηριακός και νευροαπεικονιστικός έλεγχος του ασθενούς ο οποίος είναι ίδιος με αυτόν που αναφέρεται παραπάνω για τις άνοιες και αποσκοπεί στον αποκλεισμό δευτεροπαθών-δυνητικά αναστρέψιμων αιτιών. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η HNE εξελίσσεται μετά από διάστημα ετών στην κατάσταση της άνοιας συνθηθέτερα από τη ΝΑ.

Δεν υπάρχει προς το παρόν καμία ενδεδειγμένη ειδική προφυλακτική θεραπεία για την αναστολή της εξέλιξης της HNE προς την άνοια. Οι μελέτες που έγιναν με αυτό το στόχο είχαν αρνητικά αποτελέσματα. Σε αυτές έχει δοκιμασθεί η χορήγηση πληθώρας παραγόντων όπως: αναστολείς των χολινεστερασών, βιταμίνη Ε, σελεγιλίνη, τα εκχυλίσματα του ginkgo biloba, ιρακατάμης, ανιρασετάμης, ΜΣΑΦ, ορμόνες (DHEA και οιστρογόνα), στατίνες, ω3 λιπαρά οξέα. Ορισμένοι από τους παραπάνω παράγοντες ενδέχεται να έχουν μικρή θετική επίδραση στην κατάσταση της HNE. Κανέναν τους όμως ακόμη δεν αποτελεί ενδεδειγμένη θεραπεία για την κατάσταση αυτή.

*Σύνταξη - Επιμέλεια - Διορθώσεις για τον Κλάδο Νοητικών Διαταραχών και Άνοιας της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας:
Σ. Παπαγεωργίου, Β. Κώστα, Μ. Τσολλάκη,
Ι. Παπατριανταφύλλου, Ε. Καπάκη*

Ενδεικτική βιβλιογραφία

1. Doody, R. S., J. C. Stevens, C. Beck, R. M. Dubinsky, J. A. Kaye, L. Gwyther, R. C. Mohs, L. J. Thal, P. J. Whitehouse, S. T. DeKosky and J. L. Cummings "Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology."(2001). *Neurology* 56(9): 1154-66.
2. Hort, J., J. T. O'Brien, G. Gainotti, T. Pirttila, B. O. Popescu, I. Rektorova, S. Sorbi and P. Scheltens "EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. (2010). *Eur J Neurol* 17(10): 1236-48.
3. O'Brien, J. T. and A. Burns "Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. (2010). *J Psychopharmacol* 25(8): 997-1019.
4. Haute Autorite de Sante «Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentees - interventions medicamenteuses et non medicamenteuses» - Mars 2008. Ces recommandations et l'argumentaire scientifique sont consultables dans leur integralite sur www.has-sante.fr
5. Farlow M. A clinical overview of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2002;14(Suppl 1): 93-126.
6. Cummings J, Jones R, Wilkinson D, Lopez O, Gauthier S, Waldemar G, Zhang R, Xu Y, Sun Y, Richardson S, Mackell J. Effect of donepezil on cognition in severe Alzheimer's disease: a pooled data analysis. *J Alzheimers Dis*. 2010;21(3):843-51.
7. Alva G., Cummings J.L. Relative tolerability of Alzheimer's disease treatments. *Psychiatry (Edgmont)* 2008; 5: 27-36.
8. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1CD005593.
9. Raina P., Santaguida P., Ismaila A., Patterson C., Cowan D., Levine M., et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148: 379-397.
10. Ballard C, Corbett A. Management of neuropsychiatric symptoms in people with dementia. *CNS Drugs*. 2010; 24(9):729-39.
11. Small G, Erkinjuntti T, Kurz A, Lilienfeld S. Galantamine in the treatment of cognitive decline in patients with vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease. *CNS Drugs*. 2003;17(12):905-14
12. Caviness JN, Lue L, Adler CH, Walker DG. Parkinson's disease dementia and potential therapeutic strategies. *CNS Neurosci Ther*. 2011 Feb;17(1):32-44.
13. Gil D, Rabinovici and Bruce L. Miller. Frontotemporal Lobar Degeneration: Epidemiology, Patho-physiology, Diagnosis and Management *CNS Drugs* 2010; 24 (5): 375-398.