

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΔΥΣΤΟΝΙΑΣ

(ΔΙΟΡΘΩΣΗ ΣΤΗΝ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΤΟΥ ΤΕΥΧΟΥΣ 2, ΜΑΡΤΙΟΣ - ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2018)

Σπανάκη Κ.

Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Κρήτης

THERAPEUTIC PROTOCOL OF DYSTONIA

Spanaki K.

Department of Neurology, University of Crete

Η δυστονία είναι ένα υπερκινητικό φαινόμενο με ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, συνεχείς ή διαλείπουσες, που μπορεί να προκαλούν παθολογικές, συχνά παραμορφωτικές, στάσεις ή/και επαναλαμβανόμενες κινήσεις. Ανάλογα με την τοπογραφία των δυστονικών συσπάσεων ταξινομείται σε εστιακή, πολυεστιακή, τμηματική και γενικευμένη. Ανάλογα με το αν συνοδεύονται και από άλλα συμπτώματα και σημεία, τα δυστονικά νοσήματα διακρίνονται σε μεμονωμένες δυστονίες (όταν η δυστονία είναι το μόνο σύμπτωμα της νόσου), συνδυασμένες δυστονίες (όταν η δυστονία συνδυάζεται και με άλλα κινητικά συμπτώματα και σημεία) και δυστονικά σύνδρομα (όταν η δυστονία συνδυάζεται και με άλλα νευρολογικά και μη, συμπτώματα και σημεία).

Η φαρμακευτική θεραπεία της δυστονίας περιλαμβάνει φαρμακευτική αγωγή, την έγχυση αλλαντοτοξίνης και τη χειρουργική αντιμετώπιση. Το παρόν πρωτόκολλο εστιάζεται στη φαρμακευτική αντιμετώπιση της δυστονίας.

Φαρμακευτική Θεραπεία

Σκεπτικό επιλογής θεραπείας

Η επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής θεραπείας είναι μια κλιμακωτή απόφαση που στηρίζεται στις απαντήσεις στα ερωτήματα που ακολουθούν:

1^ο ερώτημα: Είναι η συμπτωματολογία του ασθενούς πραγματική δυστονία;

Η έναρξη φαρμακολογικής θεραπείας προϋποθέτει την τεκμηρίωση του κλινικού φαινομένου του ασθενούς ως πραγματική δυστονία και τον αποκλεισμό της ψυχογενούς δυστονίας και της ψευδοδυστονίας που χρήζουν διαφορετικής αντιμετώπισης.

2^ο ερώτημα: Υπάρχει υποκείμενη νόσος που προκαλεί τη δυστονία και χρήζει συγκεκριμένης αιτιολογικής θεραπείας;

Παθήσεις που έχουν συγκεκριμένη αιτιολογική θεραπεία και εκδηλώνονται με δυστονία είναι η «δυστονία που απαντά στη λεβοντόπα» (DRD), η νόσος Wilson, η νόσος Neimann-Pick τύπου C και οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις με συσσώρευση μετάλλων στον εγκέφαλο (NBIA κα)¹⁻³. Ειδικά η DRD απαντά εξαιρετικά καλά στη λεβοντόπα, γεγονός που καθιστά αναγκαία τη δοκιμή αγωγής με λεβοντόπα σε όλα τα παιδιά με οποιαδήποτε μορφή δυστονίας, αλλά και σε ενήλικες που οι φαινοτυπικές εκδηλώσεις της νόσου τους δεν μπορούν να αποκλείσουν με ασφάλεια τη διάγνωση της DRD⁴⁻⁵. Η δόση που χρησιμοποιείται αρχικά είναι χαμηλή. Κατά κανόνα ξεκινά από τα 50 mgr (1/4 δισκίου Madopar 200/50 mgr) και σταδιακά αυξάνεται, εφόσον χρειάζεται, μέχρι τα 300-400 mg ημερησίως σε ενήλικες, ή 4-5 mg/kg ΒΣ/ημέρα στα παιδιά, διαιρεμένη σε 3 ή 4 δόσεις. Κάθε δοσολογικό σχήμα διατηρείται τουλάχιστον για έναν μήνα πριν την αξιολόγηση του θεραπευτικού του αποτελέσματος και την απόφαση για περαιτέρω κλιμάκωση. Οι ασθενείς με DRD κατά κανόνα απαντούν εξαιρετικά σε χαμηλές δόσεις λεβοντόπα και δεν χρειάζονται κλιμάκωση. Αντίθετα μπορεί να χρειαστεί να αποκλιμακωθούν κατά την ενηλικίωση. Η απάντηση αυτή διατηρείται σε βάθος χρόνου. Τα φαινόμενα πρώιμης λήξης της δράσης της λεβοντόπα όπως και οι υπερκινησίες (χορειακές κινήσεις και δυστονίες) αιχμής δόσης που σχετίζονται με τη λεβοντόπα στη νόσο Πάρκινσον, είναι πολύ σπάνιες στην DRD⁵.

3^ο ερώτημα: Πως επιλέγουμε τη συμπτωματική θεραπεία έναρξης (1^{ης} επιλογής) μεταξύ αλλαντικής τοξίνης και φαρμακευτικών ουσιών;

Η συμπτωματική θεραπεία είτε με φαρμακευτικά σκευάσματα είτε με αλλαντική τοξίνη έχει θέση στη θεραπεία όλων των δυστονικών νοσημάτων 1.

Η φαρμακευτική αγωγή από το στόμα χρησιμοποιείται:

- σε όλους τους ασθενείς με γενικευμένη δυστονία,
- σε ασθενείς με εστιακή και τμηματική δυστονία στην οποία η αλλαντική τοξίνη δεν μπορεί να εφαρμοστεί με ασφάλεια ή δεν επαρκεί για να επιφέρει ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Η αλλαντική τοξίνη χρησιμοποιείται:

- για συγκεκριμένες εστιακές δυστονίες π.χ. την αυχενική δυστονία, το βλεφαρόσπασμο,
- σε περιπτώσεις περιορισμένης τμηματικής δυστονίας όπου οι προσβεβλημένοι μύς δεν είναι πολλοί, ώστε η ποσότητα αλλαντοτοξίνης που απαιτείται να εγκρίνεται από τους κεντρικούς μηχανισμούς ελέγχου,
- ως συμπληρωματική θεραπεία στη γενικευμένη δυστονία, επιλεκτικά σε συγκεκριμένους μύς, με σκοπό να ανακουφίσει τη δυσφορία που προκαλεί η δυστονική τους σύσπαση και να βελτιώσει την λειτουργικότητα και την φροντίδα της υγιεινής της περιοχής. Συνήθως συνδυάζεται με παράλληλη φαρμακευτική αγωγή από το στόμα.

4^ο ερώτημα: Πως επιλέγουμε το καταλληλότερο φαρμακευτικό σκεύασμα από το στόμα σε κάθε τύπο δυστονίας;

Συνδυασμένες δυστονίες

Η επιλογή φαρμακευτικής θεραπείας 1^{ης} γραμμής καθορίζεται από τα επιπρόσθετα κινητικά συμπτώματα που συνοδεύουν τη δυστονία. Για παράδειγμα, για τις δυστονίες που συνοδεύονται από παρκινσονικά συμπτώματα και σημεία, όπως η DYT3 δυστονία, η DYT12 (ταχεία έναρξη δυστονίας-παρκινσονισμού ή RDP) και η NBIA, ως 1^{ης} γραμμής θεραπείας συνιστώνται τα ντοπαμινεργικά φάρμακα λόγω της δυνατότητας τους να βελτιώσουν και τον παρκινσονισμό και τη δυστονία. Στην δυστονία DYT11 που κυριαρχεί ο μυόκλονος, 1^η επιλογή είναι η κλοναζεπάμη που έχει δράση τόσο στο μυόκλονο όσο και στη δυστονία^{1, 6, 11-12}.

Μεμονωμένες δυστονίες

1^η επιλογή: Αντιχολινεργικά

Συνήθως ξεκινάμε με αντιχολινεργικά φάρμακα που περιλαμβάνουν την τριεξυφαινιδίλη, τη βενζατροπίνη, τη βιπεριδίνη, τη εθοπροπραζίνη, την ορφεναδρίνη και τη προκυκλιδίνη. Από αυτά συχνότερα χρησιμοποιείται η τριεξυφαινιδίλη. Η έναρξη γίνεται με 2 mgr ημερησίως και η δόση αυξάνεται αργά και

σταδιακά (κατά 2-3 mgr την εβδομάδα) μέχρι την επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος ή την ανάδυση ανεπιθύμητων παρενεργιών. Η μέση δόση στην οποία απαντάνε οι περισσότεροι ασθενείς είναι τα 15 mgr. Η μέγιστη δόση θεωρείται τα 30-40 mgr ημερησίως, εντούτοις συχνά στην καθημερινή πράξη κλιμακώνουμε αργά μέχρι και τα 100 mgr προκειμένου να δούμε σημαντικό κλινικό όφελος, ιδιαίτερα σε νέους ασθενείς. Φάρμακα όπως η τριεξυφαινιδίλη αργούν πολύ να δράσουν με αποτέλεσμα να είναι αναγκαίο να περιμένουμε στο εκάστοτε δοσολογικό σχήμα 2-4 εβδομάδες, για να είμαστε σίγουροι για το αποτέλεσμα. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν παράδοση επιδείνωση της δυστονίας σε χαμηλές δόσεις που με την περαιτέρω αύξηση βελτιώνεται⁷. Εντούτοις, οι υψηλές δόσεις συνοδεύονται και από περισσότερες παρενέργειες, ιδίως σε μεγάλης ηλικίας ασθενείς. Οι παρενέργειες αυτές περιλαμβάνουν καταστολή, νοτική επιβράδυνση, σύγχυση, διαταραχές μνήμης, ψύχωση, χορεία, θάμβος οράσεως, ξηροστομία, επίσχεση ούρων και δυσκοιλιότητα. Τα αντιχολινεργικά αντενδείκνυνται σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας και γνωσιακή έκπτωση. Συνιστάται πολύ αργή αποκλιμάκωση και σταδιακή πάντα διακοπή καθώς η απότομη διακοπή των αντιχολινεργικών μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική επιδείνωση της δυστονίας, ακόμα και να πυροδοτήσει χολινεργική κρίση που μπορεί να αποβεί επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενούς⁸.

2^η επιλογή: Γκαμπαεργικά

Επί ανεπαρκούς δράσης των αντιχολινεργικών, συνιστάται η αλληλαγή τους ή η προσθήκη γκαμπαεργικού φαρμάκου, αρχικά της μπακλοφαίνης και δευτερευόντως της κλοναζεπάμης ή διαζεπάμης. Η μπακλοφαίνη επιλέγεται ως 1^η γραμμής στις περιπτώσεις που η δυστονία συνυπάρχει με σπαστικότητα και πόνο. Χρησιμοποιείται σε δόσεις που κυμαίνονται από 30 μέχρι 120 mg/ημερησίως. Η αρχική δόση είναι 10 mgr, την οποία αυξάνουμε αργά ανά 10 mgr την εβδομάδα μέχρι την μέγιστη δόση των 100 mgr ημερησίως, διαιρεμένη σε τρεις δόσεις. Στις κλινικές μελέτες έχουν δοκιμαστεί μέχρι και 120 mgr ημερησίως. Λόγω της περιορισμένης διέλευσής της στο ΕΝΥ, μπορεί να χορηγηθεί και ενδοθηκικά. Η ενδοθηκική οδός χορήγησης επιλέγεται σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική γενικευμένη δυστονία με συμμετοχή του κορμού και στη δυστονία μετά από εγκεφαλική παράλυση με συμμετοχή των κάτω άκρων⁹⁻¹¹. Στην τελευταία βοηθάει και λόγω της μεγαλύτερης συγκέντρωσης της στο σάκο εξαιτίας της βαρύτητας. Πριν την μόνιμη τοποθέτηση αντλίας μπακλοφαίνης, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν μια δοκιμαστική δόση μπακλοφαίνης ενδοθηκικά ούτως ώστε να διασφαλιστεί η απάντηση της δυστονίας στη θεραπεία. Η χορήγηση μπακλοφαίνης εντός του κοιλιακού συστήματος

είναι μια χρήσιμη εναλλακτική οδός χορήγησης σε ασθενείς με φαρμακοανθεκτική δυστονία που δεν απαντάνε ή δεν ανέχονται την ενδοθηκική χορήγηση μπακλοφαίνης. Η απότομη διακοπή της ενδοθηκικής ή της ενδοκοιλιακής χορήγησης μπακλοφαίνης μπορεί να προκαλέσει δυστονική θύελλα. Απαραίτητη κρίνεται η σταδιακή αποκλιμάκωσή της μπακλοφαίνης, ανεξαρτήτως από την οδό χορήγησής της, ώστε να αποφευχθεί η εμφάνιση συνδρόμου απόσυρσης μπακλοφαίνης. Οι παρενέργειές της περιλαμβάνουν ζάλη, κόπωση και ναυτία⁹⁻¹⁰.

Από τις βενζοδιαζεπίνες, προτιμάται η κλιναζεπάμη, αλλά θεωρείται 2^η επιλογή μετά την μπακλοφαίνη^{11, 12}. Η θεραπεία με κλιναζεπάμη ξεκινάει με δόση 0.25 mg και κλιμακώνεται αργά (κατά 0.25 mg ανά εβδομάδα) μέχρι τη μέγιστη επιτρεπόμενη δοσολογία των 4-6 mg ημερησίως, διαιρεμένη σε δύο 12ωρες δόσεις. Η μέση δόση στην οποία απαντάνε οι ασθενείς είναι τα 1-2 mg. Η διαζεπάμη και λιγότερο η λοραζεπάμη έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί με κάποιο αποτέλεσμα¹².

Οι πιο συνηθισμένες παρενέργειες των βενζοδιαζεπινών περιλαμβάνουν την καταστολή, την κατάθλιψη, την νυχτερινή σιελορροια και την άρση αναστολών. Η απότομη διακοπή τους μπορεί να προκαλέσει στεφανιαίο σύνδρομο και επιληπτικές κρίσεις.

3^η επιλογή: Φάρμακα που μεταβάλλουν την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση

Επί αποτυχίας ή ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας των αντιχολινεργικών και γκαμπαεργικών φαρμάκων, μπορούν να δοκιμαστούν φάρμακα που τροποποιούν την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση¹¹⁻¹². Αυτά κατατάσσονται σε αυτά που αναστέλλουν την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση (όπως τα νευροληπτικά και την τετραβεναζίνη) και σε φάρμακα που ευδώνουν την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση (όπως η λεβοντόπα και οι αγωνιστές των ντοπαμινεργικών υποδοχέων).

Από τα φάρμακα που αναστέλλουν την ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση, η τετραβεναζίνη χρησιμοποιείται περισσότερο και θεωρείται 1^η επιλογή σε ασθενείς με όψιμη δυσκινησία¹³. Οι κυριότερες παρενέργειές της περιλαμβάνουν την κατάθλιψη και τον παρκινσονισμό. Παρά το γεγονός ότι ντοπαμινεργικοί αναστολείς μπορούν να προκαλέσουν δυστονικά φαινόμενα και όψιμες δυσκινησίες, κατά παράδοξο τρόπο φαίνεται ότι μπορούν να βελτιώσουν κάποιες μορφές δυστονίας. Γενικά όμως δεν χρησιμοποιούνται πολύ, λόγω του κινδύνου όψιμης δυσκινησίας. Η κλοζαπίνη είναι το μόνο πραγματικά άτυπο νευροληπτικό που μπλοκάρει τους D4 υποδοχείς, χωρίς να επηρεάζει τους D2 και ως εκ τούτου δεν προκαλεί όψιμη δυσκινησία.

Από τα ντοπαμινεργικά φάρμακα, η λεβοντόπα χρησιμοποιείται στη θεραπεία της δυστονίας:

1. ως αιτιολογική θεραπεία στην DRD σε χαμηλή δόση με άριστα αποτελέσματα,

2. ως συμπτωματική θεραπεία των παρκινσονικών συμπτωμάτων που συνυπάρχουν με τη δυστονία σε κάποιες παθήσεις όπως στην RDP κ.ά.
3. ως συμπτωματική θεραπεία στις υπόλοιπες μορφές δυστονίας, που δυστυχώς συνήθως δεν απαντούν τόσο καλά όσο η DRD.

Η λεβοντόπα και οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές πολύ σπάνια πλέον χρησιμοποιούνται στη συμπτωματική ανακούφιση άλλων δυστονιών εκτός της DRD. Οι παρενέργειες τους περιλαμβάνουν την ορθοστατική υπόταση και τα ψυχωσικά φαινόμενα.

Από τα φάρμακα που δρουν στην ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση και κατατάσσονται σε 3^η γραμμή, αφού εξαιρεθεί το δοκιμαστικό trial με λεβοντόπα για τον αποκλεισμό της DRD, η τετραβεναζίνη αποτελεί συνήθως την 1^η επιλογή. Ξεκινάει με δόση 12.5 mg (μισό δισκίο των 25mg) και κλιμακώνεται αργά (κατά 12.5 mg ανά εβδομάδα), μέχρι τη μέγιστη επιτρεπόμενη δοσολογία των 100 mg ημερησίως, διαιρεμένη σε τρεις δόσεις. Η μέση δόση στην οποία απαντάνε οι ασθενείς είναι τα 37,5 mg. Σπάνια έχει παραστεί η ανάγκη κλιμάκωσής της μέχρι τα 200 mg ημερησίως¹³. Εάν αποδειχθεί αναποτελεσματική ή προκαλεί σοβαρές παρενέργειες, επόμενη επιλογή συνήθως είναι η κλοζαπίνη.

4^η επιλογή: Εναλλακτικές επιλογές σε φαρμακοανθεκτικές δυστονίες στις οποίες έχουν δοκιμαστεί χωρίς αποτέλεσμα αντιχολινεργικά, γκαμπαεργικά και ντοπαμινεργικά φάρμακα

Εναλλακτικά φαρμακευτικά σκευάσματα που έχουν δείξει κλινικό όφελος σε περιορισμένο αριθμό ασθενών είναι η νατριούχος οξυβουτίνη (sodium oxybate) και η ζολπιδέμη.

Η νατριούχος οξυβουτίνη έχει δράση παρόμοια με αυτή του αλκοόλ και έχει θέση στην αντιμετώπιση διαταραχών που απαντούν στην αιθανόλη όπως τον ιδιοπαθή τρόμο, την μυοκλονική δυστονία, τη σπασμωδική δυσφωνία και το μεθυποξικό μυόκλονο. Δυστυχώς χρήζει ειδικής έγκρισης και στενής παρακολούθησης για την πιθανότητα εξάρτησης.

Η ζολπιδέμη είναι ένα υπναγωγό φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε με κάποιο αποτέλεσμα σε ασθενείς με εστιακή, τμηματική ή γενικευμένη δυστονία και συγκεκριμένα σε ασθενείς με DYT3 δυστονία, σε σύνδρομο Meige's, σε βλεφαρόσπασμο και δυστονία άκρας χείρας. Οι δόσεις που χρησιμοποιούνται κυμαίνονται από 5 μέχρι 20 mg/ημέρα με μέση δόση 8-12 mg ημερησίως. Συχνότερη παρενέργεια της είναι η καταστολή.

Γενικοί Κανόνες Διαχείρισης της Φαρμακευτικής Αγωγής στη Δυστονία¹⁴⁻¹⁶

- Η αγωγή οφείλει να ξεκινήσει με πολύ χαμηλές

δόσεις και να τιτλοποιηθεί πολύ αργά, μέχρι την ελάχιστη δόση που οδηγεί σε ικανοποιητικό έλεγχο των συμπτωμάτων, χωρίς να προκαλεί παρενέργειες. Ο ρυθμός τιτλοποίησης εξαρτάται από την ηλικία του ασθενούς. Συνιστάται αύξηση κάθε 3–4 ημέρες για τα παιδιά και ανά εβδομάδα για τους ενήλικες. Για τους υπερήλικες ασθενείς συνιστάται ακόμα πιο αργή τιτλοποίηση.

- Αν εμφανιστούν παρενέργειες κρατήστε σταθερή τη δόση μέχρι να τις συνθίσει ο ασθενής. Αν αυτό δεν γίνει, χαμηλώστε τη δόση μέχρι να επιτευχθεί ανοχή.
- Αν οι παρενέργειες εξαφανιστούν και ο ασθενής εμφανίζει κάποια βελτίωση δοκιμάστε να αυξήσετε πάλι τη δόση, αλλήλα με πιο αργό ρυθμό. Αν επανεμφανιστούν οι παρενέργειες, κρατήστε σταθερή τη δόση μέχρι να υφεθούν. Εάν δεν υφεθούν, αποκλιμακώστε πάλι και σκεφτείτε να τη συνδυάσετε με άλλη κατηγορία φαρμάκων.
- Αν δεν υπάρχει κανένα όφελος από την 1^η επιλογή παρά την κλιμακώση της σε ικανοποιητική δόση, αποκλιμακώστε τη σταδιακά με σκοπό την διακοπή της (ιδιαίτερη αργή αποκλιμακώση συνιστάται για τα γκαμπαεργικά φάρμακα) και ταυτόχρονα εισάγετε και τιτλοποιήστε σταδιακά φάρμακο άλλης κατηγορίας.
- Αν η μονοθεραπεία με ένα σκεύασμα είχε κάποιο αποτέλεσμα αλλήλα δεν ήταν ικανοποιητικό, είτε λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας είτε λόγω κακής ανοχής, τότε προσθέστε φάρμακο άλλης κατηγορίας ώστε ο ασθενής να λαμβάνει συνδυασμό φαρμάκων με διαφορετικό μηχανισμό δράσης.
- Η θεραπεία με συνδυασμό φαρμάκων από διάφορες κατηγορίες που χτίζεται σταδιακά και προσεκτικά, αποτελεί τη συνήθη πρακτική στην φαρμακευτική αντιμετώπιση της δυστονίας.

Η έγχυση της αλλαντικής τοξίνης στη θεραπεία τη δυστονίας

Η αλλαντική τοξίνη παρεμποδίζει την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης στην τελική κινητική πλάκα, με αποτέλεσμα να προκαλείται αδυναμία του δυστονικού μυός. Καθώς δεν προσβάλλεται το σύνολο των νευρικών απολήξεων, ο δυστονικός μυς εξακολουθεί να συσπάται αλλήλα με λιγότερη ισχύ, με αποτέλεσμα να βελτιώνεται η στάση και η λειτουργία του δυστονικού μέλους. Ο βαθμός της αδυναμίας που προκαλείται στο δυστονικό μυ εξαρτάται από τη δόση που εγχέεται και από τον υπότυπο της αλλαντικής τοξίνης που χρησιμοποιείται. Ο στόχος της θεραπείας με αλλαντοτοξίνη είναι να μειωθούν οι δυστονικοί σπασμοί και ο πόνος, χωρίς όμως η αδυναμία, που συνεπάγεται η έγχυσή της, να επιβαρύνει τη λειτουργικότητα του ασθενή.

Οι αλλαντικές τοξίνες τύπου Α και Β είναι αποτελεσματικές και ασφαλείς στη θεραπεία της δυστονίας. Η αλλαντοτοξίνη τύπου Α κυκλοφορεί σε δύο μορφές ως BOTOX και ως DYSPORT. Το BOTOX έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του βλεφαρόσπασμου, των εστιακών

σπασμών όπως ο ημίσπασμος προσώπου και για τη θεραπεία της αυχενικής δυστονίας. Το DYSPORT έχει έγκριση για τη θεραπεία της αυχενικής δυστονίας, τον βλεφαρόσπασμο και τον ημίσπασμο προσώπου. Η αλλαντική τοξίνη τύπου Β με το όνομα NEUROBLOC έχει πάρει έγκριση για τη θεραπεία της αυχενικής δυστονίας, και σε περίπτωση ανθεκτικότητας στην αλλαντική τοξίνη τύπου Α.

Παρά το ότι η αλλαντική τοξίνη έχει πάρει έγκριση και αποζημιώνεται μόνο για τη χρήση της στις συγκεκριμένες εστιακές δυστονίες που αναφέρθηκαν, μπορεί να είναι ιδιαίτερα βοηθητική και σε ασθενείς που εμφανίζουν κρανιοπροσωπικές δυστονίες, δυστονίες άκρων στα πλαίσια παρκινσονικών συνδρόμων όπως για παράδειγμα στην δυστονία άνω άκρου που χαρακτηρίζει το φλοιοβασικό σύνδρομο, αλλήλα και σε ασθενείς που πάσχουν από τμηματικές ή γενικευμένες δυστονίες. Η έγχυση της μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να ανακουφίσει συγκεκριμένους δυστονικούς μυς, των οποίων η παθολογική σύσπαση είτε είναι καθοριστικής σημασίας για την αναπηρία και την παραμορφωτική στάση, είτε συνεπάγεται πόνο και δυσφορία, είτε δυσκολεύει την καθημερινή φροντίδα και υγιεινή.

Σχετική αντένδειξη για τη χρήση της αλλαντοτοξίνης αποτελεί η μυασθένεια, η νόσος του κινητικού νευρώνα, η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός καθώς και η ταυτόχρονη λήψη αμινογλυκοσιδών.

Η έγχυση αλλαντοτοξίνης θα πρέπει να γίνεται από ειδικά εκπαιδευμένους επαγγελματίες υγείας που έχουν γνώση της ανατομίας των εμπλεκόμενων μυών, της δυστονικής πάθησης, των ξεχωριστών ιδιοτήτων των διαφόρων τοξινών αλλήλα και της τεχνικής έγχυσης τους. Η τεχνική έγχυσης εξαρτάται από την περιοχή που πάσχει και το είδος της δυστονίας (για περισσότερες λεπτομέρειες βλ SPC των αντίστοιχων τοξινών). Η έγχυση αλλαντοτοξίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως μονοθεραπεία, είτε ως συμπληρωματική θεραπεία στην από του στοματος αγωγή. Ιδανικά, η ηλεκτρομυογραφική καταγραφή του δυστονικού σπασμού μπορεί να καθοδηγήσει με ακρίβεια την ταυτοποίηση του δυστονικού μυ και τη σωστή στόχευση της έγχυσης της αλλαντικής τοξίνης ακολούθως. Παρόμοιο σκοπό εξυπηρετεί και η υπερηχογραφική προσπέλαση του δυστονικού μυ. Προκειμένου το θεραπευτικό όφελος να είναι βέλτιστο, η έγχυση αλλαντικής τοξίνης θα πρέπει να συνοδεύεται με κατάλληλη φυσιοθεραπεία με σκοπό την ταυτόχρονη ενδυνάμωση των μη δυστονικών μυών ώστε να συμβάλουν στην ομαλοποίηση του δυστονικού προτύπου και τη βελτίωση της λειτουργικότητας.

Οι διάφορες εμπορικές μορφές της αλλαντικής τοξίνης διαφέρουν ως προς το δοσολογικό σχήμα τους, εξαιτίας των διαφορετικών ιδιοτήτων τους, όσον αφορά στην ισχύ και τη διάχυσή τους¹⁷. Οι μονάδες κάθε εμπορικού σκευάσματος που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη είναι ειδικές για το εκάστοτε

σκεύασμα, καθορίζονται εξατομικευμένα για κάθε ασθενή με βάση τις ανάγκες του και δεν προκύπτουν από μετατροπή των μονάδων άλλων σκευασμάτων αλλαντικής τοξίνης¹⁷. Μετά την έγχυση της, η τοξίνη αρχίζει να δρα σε 24-72 ώρες, και η δράση της κορυφώνεται μετά από 14 μέρες ενώ διαρκεί 3-6 μήνες. Οι συνήθεις επιπλοκές της, αφορούν τη διάχυση της σε παρακείμενους μη δυστονικούς μύς και την επακόλουθη αδυναμία αυτών. Συνήθεις είναι οι εκχυμώσεις στην περιοχή της έγχυσης. Συστηματικά γριπώδη συμπτώματα μπορεί επίσης να εμφανιστούν. Από την εκ παραδρομής ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να προκληθεί γενικευμένη μυϊκή αδυναμία ενώ σε βάθος χρόνου μπορεί να αναπτυχθούν αντισώματα που δεσμεύουν την τοξίνη και ενοχοποιούνται για κάποιες περιπτώσεις με απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος μακροπρόθεσμα. Η μεγάλη δόση έγχυσης και οι συχνές εγχύσεις σε μεσοδιαστήματα μικρότερα των 3 μηνών θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης εξουδερωτικών αντισωμάτων.

Βιβλιογραφία

1. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Nardocci N, Newton A, Valls-Solé J. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol*. 2011 Jan;18(1):5-18.
2. Termsarasab P, Thammongkolchal T, Frucht SJ. Medical Treatment of dystonia. *J Clin Mov Disord* 2016 19;3:19.
3. Jankovic J. Medical treatment of dystonia. *Mov Disord*. 2013;28:1001-12.
4. Hwang WJ, Calne DB, Tsui JK, de la Fuente-Fernandez R. The long-term response to levodopa in dopa-responsive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001;8:1-5.
5. Nygaard TG, Marsden CD, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: long-term treatment response and prognosis. *Neurology*. 1991;41:174-81.
6. van den Heuvel CNA, Tijssen MA, van de Warrenburg BP, Delnooz CC. The symptomatic treatment of acquired dystonia: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract*. 2016. doi:10.1002/mdc3.
7. Fahn S. High dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology*. 1983;33:1255-61.
8. Gimenez-Roldan S, Mateo D, Martin M. Life-threatening cranial dystonia following trihexyphenidyl withdrawal. *Mov Disord*. 1989;4:349-53.
9. Narayan RK, Loubser PG, Jankovic J, Donovan WH, Bontke CF. Intrathecal baclofen for intractable axial dystonia. *Neurology*. 1991;41:1141-2.
10. Butler C, Campbell S. Evidence of the effects of intrathecal baclofen for spastic and dystonic cerebral palsy. AACPD Treatment Outcomes Committee Review Panel. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:634-45.
11. Hou JG, Ondo W, Jankovic J. Intrathecal baclofen for dystonia. *Mov Disord*. 2001;16:1201-2.
12. Marsden CD, Marion MH, Quinn N. The treatment of severe dystonia in children and adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47:1166-73.
13. Chen JJ, Ondo WG, Dashtipour K, Swope DM. Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature. *Clin Ther*. 2012;34:1487-504.
14. Jinnah HA, Factor SA. Diagnosis and treatment of dystonia. *Neurol Clin*. 2015;33:77-100.
15. Bhidayasiri R, Tarsy D. Treatment of dystonia. *Expert Rev Neurother*. 2006;6:863-86.
16. Dressler D, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, Chung TM, Frucht S, Garcia-Ruiz PJ, Kaelin A, Kaji R, Kanovsky P, Laskawi R, Micheli F, Orlova O, Relja M, Rosales R, Slawek J, Timerbaeva S, Warner TT, Saberi FA. Strategies for treatment of dystonia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123:251-8.
17. Ferrari A, Manca M, Tugnoli V, Alberto L. Pharmacological differences and clinical implications of various botulinum toxin preparations: a critical appraisal. *Funct Neurol*. 2018 Jan/Mar;33(1):7-18.