

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΩ ΚΑΙ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ: ΚΕΙΜΕΝΟ ΟΜΟΦΩΝΙΑΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ, ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

Τσιβγούλης Γεώργιος¹, Καργιώτης Οδυσσεύς², Βαδικόγλιος Κωνσταντίνος³, Τσιβγούλης Αθανάσιος¹, Καραπαναγιωτίδης Θεόδωρος⁴, Καραβασιόλη Αλεξάνδρα⁵, Rudolf Jobst⁶, Αβραμίδης Θόδωρος⁷, Τζαγκουρνιαδάκης Μηνάς⁸, Νάσιος Γρηγόριος⁹, Ανανίδης Νικόλαος¹⁰, Διονυσσιώτης Ιωάννης¹⁰, Κοτρώνη Αικατερίνη¹¹, Γρέντζελος Θεοφάνης¹², Γιαννόπουλος Σωτήριος¹³, Μήτσιας Παναγιώτης⁸, Πετροπούλου Κωνσταντίνα¹⁴

¹ Β΄ Νευρολογική Κλινική, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο «Αττικόν»

² Μονάδα Αγγειακών Εγκεφαλικών Νόσων, Νοσοκομείο Μετροπόλιταν

³ Νευρολογική Κλινική, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης

⁴ Β΄ Νευρολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

⁵ Κέντρο Αποκατάστασης και Αποθεραπείας «ΔΙΑΠΛΑΣΗ»

⁶ Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου

⁷ Νευρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Κοργιαλένιο Μπενάκειο «Ερυθρός Σταυρός»

⁸ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

⁹ Τμήμα Λογοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

¹⁰ Α΄ Κλινική Φυσικής Ιατρικής & Αποκατάστασης, Εθνικό Κέντρο Αποκατάστασης

¹¹ Κλινική Φυσικής Ιατρικής & Αποκατάστασης, Νοσοκομείο ατυχημάτων «ΚΑΤ»

¹² Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών

¹³ Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

¹⁴ Β΄ Κλινική Φυσικής Ιατρικής & Αποκατάστασης, Εθνικό Κέντρο Αποκατάστασης

Περίληψη

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου και την συχνότερη αιτία αναπηρίας ατόμων άνω των 60 ετών. Η σπαστικότητα, η οποία είναι μια κινητική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από εξαρτώμενη από την ταχύτητα της κίνησης υπερτονία, αποτελεί συχνό επακόλουθο των ΑΕΕ εμφανιζόμενη έως και στο 43% των περιπτώσεων. Οι συχνότερες θέσεις εντόπισης είναι ο αγκώνας, ο καρπός και ο αστράγαλος. Η σπαστικότητα συμβάλλει σημαντικά στην επιδείνωση της δυσχέρειας των κινήσεων του προσβαλλόμενου άκρου, ενώ αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες παραμορφώσεις αρθρώσεων, βραχύνσεις μυών, συγκάψεις, εστιακό άλγος, ακούσιες κινήσεις, επιδείνωση της αναπηρίας και δερματικές επιπλοκές. Η διάγνωση της σπαστικότητας είναι κατά βάση κλινική και πρέπει να συνοδεύεται επιπλέον από εκτίμηση του ασθενούς με βάση καθιερωμένες κλίμακες (Fugl-Meyer Assessment Action Research Arm Test, Barthel Index, Modified Ashworth Scale, Modified Tardieu Scale). Η θεραπεία της σπαστικότητας πρέπει να ξεκινά έγκαιρα και να παρέχεται από ειδικούς Νευρολόγους και Ιατρούς Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, ιδανικά μέσω μιας διεπιστημονικής προσέγγισης. Οι θεραπευτικοί στόχοι περιλαμβάνουν τη βελτίωση της γενικής κατάστασης και της λειτουργικότητας του ασθενούς, τη μείωση των συμπτωμάτων και τη πρόληψη των επιπλοκών. Η αντιμετώπιση εμπεριέχει μη φαρμακευτικά μέσα όπως συνεδρίες αποκατάστασης με ειδικές τεχνικές, τη χορήγηση συστηματικών φαρμάκων, ενδομυϊκές εγχύσεις βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης και πιθανώς τη χειρουργική αποκατάσταση των παραμορφώσεων. Τα από του στόματος μυοχαλαρωτικά εμφανίζουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα και παράλληλα υψηλά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών. Αντίθετα, η χορήγηση βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης μπορεί να συμβάλει στην αξιοποιημένη βελτίωση της διαταραχής του μυϊκού τόνου και των συνεπειών της και είναι ασφαλής, με συνέπεια να συιστάται ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε συνδυασμό με τις συνεδρίες Αποκατάστασης. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις προτείνεται η εφαρμογή ενδοραχιαίας αντλίας βακλοφαίνης.

Λέξεις ευρητηρίου: Σπαστικότητα, Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, βοτουλινική αλλαντοτοξίνη, Μυοχαλαρωτικά, Ενδοραχιαία Βακλοφαίνη

MANAGEMENT OF POST-STROKE UPPER AND LOWER LIMB SPASTICITY: A CONSENSUS DOCUMENT OF THE HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY, HELLENIC SOCIETY OF CEREBROVASCULAR DISEASES AND HELLENIC SOCIETY OF PHYSICAL AND REHABILITATION MEDICINE

Tsigoulis Georgios¹, Kargiotis Odysseas², Vadikolias Konstantinos³, Tsigoulis Athanasios¹, Karapanayiotides Theodore⁴, Karavasili Alexandra⁵, Rudolf Jobst⁶, Avramidis Theodoros⁷, Tzagkournizakis Minas⁸, Nasios Gregory⁹, Ananidis Nikolaos¹⁰, Dionissiotis Ioannis¹⁰, Kotroni Aikaterini¹¹, Grentzelos Theofanis¹², Giannopoulos Sotirios¹³, Mitsias Panayiotis⁸, Petropoulou Konstantina¹⁴

¹ Second Department of Neurology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine

² Stroke Unit, Metropolitan Hospital

³ Department of Neurology, Democritus University of Thrace, University Hospital of Alexandroupolis

⁴ Second Department of Neurology, Aristotelion University of Thessaloniki, School of Medicine

⁵ Rehabilitation Centre «Diaplasis»

⁶ Department of Neurology, Papageorgiou Hospital

⁷ Department of Neurology, Red Cross Hospital

⁸ Department of Neurology, University of Crete, University Hospital of Herakleion

⁹ Department of Speech Therapy, Technological Educational Institution of Ioannina

¹⁰ First Department of Physical and Rehabilitation Medicine, National Rehabilitation Center

¹¹ Department of Physical and Rehabilitation Medicine, «KAT» Hospital

¹² Naval Hospital of Athens

¹³ Department of Neurology, University of Ioannina, University Hospital of Ioannina

¹⁴ Second Department of Physical and Rehabilitation Medicine, National Rehabilitation Center

Abstract

Stroke is the second cause of death and the leading cause of disability in individuals above 60 years old. Spasticity is a movement disorder characterized by a velocity dependent hypertonia, and is a common post-stroke complication present in up to 30% of cases. The most common sites involved are the elbow, wrist and ankle. Spasticity significantly contributes to the worsening of motor deficits, and if left without prompt treatment, it may lead to permanent joint deformities, muscle contractions, local pain, involuntary movements, deterioration of disability, and skin complications. The diagnosis of post-stroke spasticity is primarily clinical, whereas the implementation of well-established clinical scales (Fugl-Meyer Assessment Action Research Arm Test, Barthel Index, Modified Ashworth Scale, Modified Tardieu Scale) in the initial patient evaluation and follow up is highly recommended. The management of spasticity should be initiated early by a multidisciplinary team consisting of Neurologists and Physical Medicine and Rehabilitation (PM&R) physicians (Physiatrists). The therapeutic goals include the overall clinical and functional improvement of the patient, the resolution of neurological symptoms and the prevention of complications and contractures. Treatment involves non-pharmacological approaches such as rehabilitation sessions with specialized techniques, administration of oral muscle relaxants, intramuscular injections of botulinum toxin, and sometimes the surgical release of contractures. Oral muscle relaxants show moderate efficacy with high rates of side effects. On the contrary, botulinum toxin injections may significantly contribute to the resolution of spasticity. Treatment is safe and is recommended as first line in association with rehabilitation sessions. In refractory cases introduction of an intrathecal baclofen pump is recommended.

Key words: Spasticity, stroke, Botulinum toxin, muscle relaxants, intrathecal baclofen

Εισαγωγή

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου και άνοιας, και τη συχνότερη αιτία αναπηρίας ατόμων άνω των 60 ετών. Επιπλέον, είναι η 5^η αιτία θανάτου σε άτομα ηλικίας 15-59 ετών. Σύμφωνα με τον Παγκό-

σμιο Οργανισμό Υγείας, κάθε χρόνο 15 εκατομμύρια άνθρωποι θα υποστούν ΑΕΕ παγκοσμίως, από τους οποίους 5 εκατομμύρια πεθαίνουν και 5 εκατομμύρια καταλήγουν με μόνιμη βαριά αναπηρία. [1-3]. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση καταγράφονται 1,9 εκατομμύρια νέα και 600.000 υποτροπιάζοντα ΑΕΕ ετησίως [4].

Κάθε άλλο παρά αμελητέο είναι και το κόστος της περιθαλψης, υπολογιζόμενο κατά το έτος 2010, και συμπεριλαμβανομένου του κόστους απώλειας εργασίας, περί τα 73,4 δισεκατομμύρια δολάρια στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και 64,1 δισεκατομμύρια ευρώ στην Ευρώπη, [5,6]. Όσον αφορά στη χώρα μας, μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη από την περιοχή του Έβρου ανέδειξε ότι η ετήσια επίπτωση των ΑΕΕ ανέρχεται σε 587 ασθενείς ανά 100.000 κατοίκους, με το ποσοστό θνητότητας στις 28 ημέρες να αγγίζει το 21% [7]. Στην Ελλάδα, το μέσο κόστος νοσηλείας προσεγγίζει τα 3625 ευρώ ενώ αυτό της αποκατάστασης τα 5553 ευρώ ανά ασθενή. [8].

Η σπαστικότητα ορίζεται ως μία κινητική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από εξαρτώμενη από την ταχύτητα κίνησης υπερτονία με αύξηση των τενόντιων αντανakλαστικών η οποία πυροδοτείται από την αδυναμία καταστολής τους και προκύπτει ως συστατικό στοιχείο του συνδρόμου του ανώτερου κινητικού νευρώνα [9]. Μεταγενέστερα, ο Young προσέθεσε νευροφυσιολογικά στοιχεία στον ορισμό, ώστε να προσδιορίσει τη σπαστικότητα ανεξάρτητα από τον τύπο της ανώμαλης κίνησης, αναφέροντας την ως μια κινητική διαταραχή χαρακτηριζόμενη από μια εξαρτώμενη από την ταχύτητα αύξηση των διατακτικών τονικών αντανakλαστικών η οποία προκύπτει από ανώμαλες ενδομυελικές επεξεργασίες των πρωτογενών προσαγωγών ερεθισμάτων [10]. Κατά συνέπεια, η σπαστικότητα ανήκει ουσιαστικά σε μια ομάδα «θετικών» σημείων που εμφανίζονται μετά από βλάβες του απαγωγού φλοιονωτιαίου συστήματος και που περιλαμβάνει επίσης τον κλώνο, τη δυστονία, τις κράμπες και τα παθολογικά αντανakλαστικά τα οποία στο σύνολό τους αντιστοιχούν στο ηλεγόμενο σύνδρομο του ανώτερου κινητικού νευρώνα. Παρόλο που τα θετικά σημεία του ανώτερου κινητικού νευρώνα, όπως για παράδειγμα ο κλώνος, δεν πρέπει να συγχέονται με την σπαστικότητα, η εμφάνιση τους κατά την προσπάθεια εκτέλεσης κίνησης επηρεάζει το κινητικό πρότυπο και συμβάλλει στην παθολογική έκφραση του. Κατά την προσπάθεια εκτέλεσης εκούσιας κίνησης αναδύονται πολλές φορές αυτόματες κινήσεις κάμψης ή έκτασης, συνεργίες, συνκινήσεις ή και συνοδές αντιδράσεις. Οι κινήσεις αυτές είναι στερεοτυπικές, άτακτες και μαζικές χωρίς καμία λειτουργική σημασία. Η εμφάνιση και ο βαθμός της σπαστικότητας, ειδικά κατά την εκτέλεση κάποιας κίνησης, ενεργοποιεί αυτά τα «ανώριμα» κινητικά πρότυπα που παρεμβαίνουν αρνητικά στο πρότυπο της κίνησης, της στάσης και της ισορροπίας του κορμού [11].

Στην βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) παρουσιάζεται ένας συνδυασμός ακούσιας μυϊκής υπερδραστηριότητας, δηλαδή σπαστικότητας με ανάδυση ανώριμων κινήσεων που οδηγούν στο ηλεγόμενο «παθολογικό κινητικό σύνδρομο». Θα μπορούσαμε να ορίσουμε ως «καθαρή σπαστικότητα», την πρώιμη ακούσια μυϊκή δραστηριότητα που

εμφανίζεται κατά την προσπάθεια γρήγορης παθητικής κίνησης που εκδηλώνεται εν είδη μαγκώματος (catch), ενώ διατηρείται η ελαστικότητα των μαλακών ιστών και ολοκληρώνεται πλήρως η παθητική κίνηση. Το είδος αυτής της σπαστικότητας συναντάται κλινικά στην οξεία φάση της βλάβης του ΚΝΣ όπου κατά την διαδικασία ανάρρωσης υπάρχει μετάβαση από την χαλαρή στη σπαστική φάση. Στη φάση αυτή ο βαθμός της σπαστικότητας είναι χαμηλός και ανευρίσκεται κατά την γρήγορη παθητική κίνηση ενώ η κινητικότητα της άρθρωσης παραμένει ανέπαφη [12]. Στην υποξεία φάση εμφανίζεται ακούσια μυϊκή δραστηριότητα κατά την ηρεμία (spontaneous overactivity at rest) χωρίς την πυροδότηση κάποιου παράγοντα και δημιουργούνται παθολογικές στάσεις των μελών του σώματος που αποτελούν το βασικότερο λόγo παραμορφώσεων και κοινωνικής αναπηρίας σε αυτούς τους ασθενείς. Ο Denny-Brown όρισε αυτή την κατάσταση ως «spastic dystonia» [13]. Με το πέρασμα του χρόνου παρατηρούνται ρεολογικές αλλαγές στην σύσταση του μυός και ο mus αρχίζει να βραχύνεται, οπότε περιορίζεται το εύρος κίνησης της άρθρωσης που μπορεί να φτάσει σε βαθμό μόνιμης σύγκραμψης ή και αγκύλωσης. Στην κατάσταση αυτή η σύσπαση του μυός είναι διαρκής και τα άκρα λαμβάνουν μία συνεχή (permanent abnormal position) παθολογική θέση. Η βράχυνση των μαλακών μορίων προκαλεί αλυσιδωτές αντιδράσεις όπως εμφάνιση κλώνου κατά την βάδιση και εύκολη ενεργοποίηση των σπαστικών μυών με την παραμικρή προσπάθεια. Μιλάμε τότε για «δευτερογενή σπαστικότητα» ή υπερτονία, μια κατάσταση που περιλαμβάνει νευρογενή και εμβιομηχανική συνιστώσα με βράχυνση του μυός. Παράλληλα η συνεχής σύσπαση των «σπαστικών» μυών, αδρανοποιεί τους ανταγωνιστές μύες οι οποίοι παρουσιάζουν μυϊκή ατροφία λόγω αχρησίας (Πίνακας 1) [12].

Διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις του ΚΝΣ, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση, η εγκεφαλική παράλυση, οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, οι κακώσεις νωτιαίου μυελού, τα νευροεγκεφαλιστικά νοσήματα και τα ΑΕΕ, μπορεί να οδηγήσουν σε σπαστικότητα [14]. Η παρουσία της αποτελεί σημαντικό παράγοντα περιορισμού της λειτουργικότητας του ατόμου, ενώ αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα και αποτελεσματικά μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμες παραμορφώσεις αρθρώσεων, βράχυνση μυών, συγκάψεις, εστιακό άλγος, ακούσιες κινήσεις και δερματικές επιπλοκές. Η αντιμετώπιση της σπαστικότητας περιλαμβάνει φαρμακολογικά και μη μέτρα, ενώ σημαντικές είναι και οι ενέργειες που στοχεύουν στην πρόληψη της εμφάνισής της. Μεταξύ των διαθέσιμων θεραπειών, η χορήγηση βοτουλινικής αλληλοτοξίνης τύπου Α είναι η αποτελεσματικότερη και παράλληλα μια εξαιρετικά ασφαλής επιλογή για την βελτίωση των ασθενών. Ωστόσο, η εφαρμογή της θεραπείας προϋποθέτει την ανάλογη εμπειρία και εκπαίδευση από τη μεριά του θεραπευτή-ιατρού καθώς και τη σωστή εφαρμογή των οδηγιών δοσολογίας και

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά της Σπαστικότητας κατά τις χρονικές φάσεις του ΑΕΕ

Σπαστικότητα σε οξεία φάση < 3 μηνών	Σπαστικότητα σε υποξεία φάση 3-6 μήνες	Σπαστικότητα σε χρόνια φάση 6 μήνες και πάνω από χρόνο
Προοδευτική εμφάνιση της σπαστικότητας μετά την χαλαρή φάση	Εγκατάσταση της σπαστικότητας	Σπαστικότητα με μεταβλητότητα της λειτουργίας των μυών
Εστιακή σπαστικότητα σε μία ή δύο αρθρώσεις	Περιοχική σπαστικότητα	Συνδυασμός συνεργιών κάμψεως-εκτάσεως
Χαμηλός βαθμός κλίμακας Ashworth 1-2	Μέτριος βαθμός κλίμακας Ashworth 2-3	Υψηλός βαθμός κλίμακας Ashworth 3-4
Δεν υπάρχει παθολογική στάση του μέλους	Παθολογική στάση του μέλους (σπαστική δυστονία)	Συνεχής παθολογική στάση των προσβεβλημένων μελών
	Παθολογικό πρότυπο κίνησης και βάδισης	Παθολογικό πρότυπο κίνησης και βάδισης
	Εμφάνιση Ρεολογικών αλληλαγών στους μύες	Πιθανές συγκάμψεις

Πίνακας 2. Τροποποιημένη κλίμακα κατά Ashworth (Modified Ashworth Scale) για την εκτίμηση της υπερτονίας

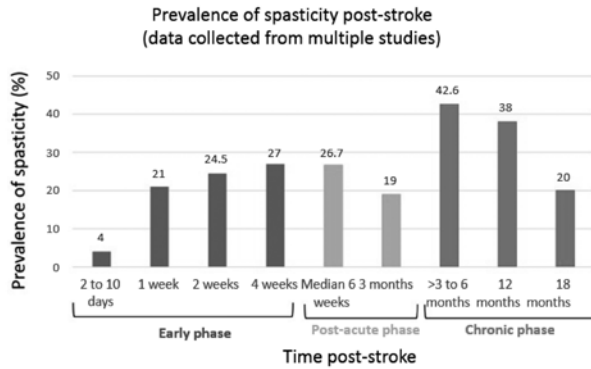
0	Καμία αύξηση στο μυϊκό τόνο
1	Μικρή αύξηση στο μυϊκό τόνο που εκδηλώνεται με αντίσταση και απελευθέρωση (catch and release) ή με ελάχιστη αντίσταση στο υπόλοιπο (λιγότερο από το μισό) του εύρους της κίνησης όταν τα προσβαλλόμενα μέλη κινούνται σε κάμψη ή έκταση
2	Περισσότερη αύξηση στο μυϊκό τόνο κατά τη μεγαλύτερη διάρκεια του εύρους της κίνησης, ωστόσο τα προσβαλλόμενα μέλη κινούνται με ευκολία
3	Σημαντική αύξηση στο μυϊκό τόνο, η παθητική κίνηση γίνεται με δυσκολία
4	Τα προσβαλλόμενα μέλη είναι άκαμπτα σε κάμψη ή έκταση

τοπογραφικής κατανομής των ενδομυϊκών εγχύσεων [15]. Με στόχο την εξεύρεση συναίνεσης σε ζητήματα γύρω από τη διαχείριση της θεραπείας των ασθενών με σπαστικότητα των άνω και κάτω άκρων μετά από ΑΕΕ, το παρόν κείμενο ομοφωνίας που εκπονείται από εκπροσώπους της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, της Ελληνικής Εταιρείας Αγγειακών Εγκεφαλικών Νοσημάτων και της Ελληνικής Εταιρείας Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, αποτελεί μια κριτική προσέγγιση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας αλληλά και μια παράθεση στοιχείων που αφορούν στη σωστή διαχείριση των περιστατικών αυτών.

Επιπολασμός και εντόπιση σπαστικότητας μετά από ΑΕΕ

Το ποσοστό των ασθενών που αναπτύσσουν σπαστικότητα στα άκρα φθάνει μέχρι το 43% [16]. Μια σχετικά πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης του επιπολασμού της σπαστικότητας μετά από ΑΕΕ ανέδειξε σημαντική διακύμανση της συχνότητας μεταξύ των συμπεριλαμβανομένων μελετών που αναλύθηκαν, κυμαινόμενη από 4% έως 43%, ενώ σοβαρού βαθμού υπερτονία παρατηρήθηκε στο 2% με 13% των

ασθενών. Σχετικά με τη χρονική συσχέτιση μεταξύ της εισβολής του ΑΕΕ και της εντόπισης σπαστικότητας, κατά την οξεία φάση από 1 έως 4 εβδομάδες αναφέρεται επιπολασμός 4% με 27%, 19% με 27% στην υποξεία φάση μεταξύ 1 και 3 μήνες, και 17% με 43% μετά τους 3 μήνες (Εικόνα 1). Όσον αφορά στους προδιαθεσικούς παράγοντες εμφάνισης σπαστικότητας αυτοί περιλαμβάνουν τη χαμηλή βαθμολογία στην κλίμακα εκτίμησης της αναπηρίας Barthel Index Score, τη σοβαρή πάρεση, το σχετιζόμενο με το ΑΕΕ άλγος και τις αισθητικές διαταραχές [17,18]. Οι συχνότερα προσβαλλόμενες περιοχές είναι ο αγκώνας στο 79% των ασθενών, ο καρπός στο 66% και ο αστράγαλος επίσης στο 66%. Στη μελέτη παρατήρησης από Wissel και συν. μεταξύ 94 ασθενών με ΑΕΕ στην οξεία φάση παρατηρήθηκε υπερτονία με βάση την κλίμακα Modified Ashworth Scale (MAS, Πίνακας 2) στο 25% των ασθενών (μέση τιμή 6 ημέρες, εύρος 1-14) [19,20]. Στη δεύτερη χρονικά αξιολόγηση (μέση τιμή 6 εβδομάδες μετά το ΑΕΕ, εύρος 4-12) σπαστικότητα καταγράφηκε στο 27% των ασθενών, ενώ κατά την τελευταία εκτίμηση 22% των ασθενών παρουσίαζε σπαστικότητα (μέση τιμή 16 εβδομάδες, εύρος 12-24). Οι παράγοντες κινδύνου για μόνιμη σπαστικότητα

Εικόνα 1. Επιπολασμός σπαστικότητας μετά από ΑΕΕ

στην παρούσα εργασία ήταν η παρουσία αυξημένου μυϊκού τόνου ο οποίος προσβάλλει 3 ή περισσότερες αρθρώσεις και σκορ MAS ≥ 2 σε τουλάχιστον μία άρθρωση εντός των πρώτων 6 εβδομάδων από το ΑΕΕ, ο βαθμός πάρεσης κάποιου άκρου κατά τη δεύτερη αξιολόγηση, καθώς και το χαμηλό Barthel Index Score στην αρχική εκτίμηση [20]. Σύμφωνα με αυτά τα αποτελέσματα τονίζεται η ανάγκη πρώιμης αναγνώρισης, πρόληψης και αντιμετώπισης της σπαστικότητας που ακολουθεί ένα ΑΕΕ.

Κατά κανόνα αναπτύσσονται συγκεκριμένα πρότυπα σπαστικότητας σε ασθενείς με ΑΕΕ. Στα άνω άκρα παρατηρείται προσαγωγή και έσω στροφή στον ώμο, σε συνδυασμό συνήθως με κάμψη στον αγκώνα, πρηνισμό του πήχη, κάμψη στον καρπό και σφιγμένη γροθιά (clenched fist) [21, 22]. Στα κάτω άκρα, επέρχεται προσαγωγή και κάμψη στο ισχίο, προσαγωγή και έκταση στο γόνατο, πελματιαία κάμψη και έσω στροφή στον αστράγαλο (pes equinovarus), σφιγμένα δάκτυλα ποδιών (clenched toes) με έκταση του μεγάλου δακτύλου (hitchhiker's big toe). Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα πιο συχνά πρότυπα προσβολής και τους μύς που συμμετέχουν σε αυτά, καθώς και τις κλινικές επιπτώσεις των σπαστικών αυτών προτύπων [11].

Διάγνωση και κλινική εκτίμηση σπαστικότητας

Η διάγνωση της σπαστικότητας είναι κατά βάση κλινική, ενώ σημαντική είναι η διαφοροποίηση της από τη δυσκαμψία, τις μυϊκές βραχύνσεις και τις συγκάμψεις. Λιγότερο συχνά χρησιμοποιείται το ηλεκτρομυογράφημα ως συμπληρωματική εξέταση εκτίμησης της σπαστικότητας, ειδικότερα για ερευνητικούς σκοπούς. Το ηλεκτρομυογράφημα καταγράφει τα συναπτικά αντανακλαστικά όπως το H-reflex, το κύμα F και το T-reflex (τενόντιο αντανακλαστικό) [23]. Σε ασθενείς με σπαστικότητα παρατηρούνται αυξημένου ύψους δυναμικά H και T [24]. Πιο πρόσφατες, υπό διερεύνηση τεχνικές, που στοχεύουν στη αντικειμενική και ακριβή διάγνωση και παρακολούθηση της σπαστικότητας είναι η υπερηχο-ελαστογραφία και ρομποτικές

συσκευές [25,26].

Η κλινική εκτίμηση θα πρέπει να ξεκινάει με τον καθορισμό του χρονικού σημείου εισβολής της νευρολογικής βλάβης. Ακολουθεί η ταυτοποίηση της σπαστικότητας και η διαφοροποίηση της από άλλη διαταραχή του μυϊκού τόνου (δυστονία- ακαμψία), καθώς και η ταυτοποίηση του συγκεκριμένου προτύπου προσβολής (γενικευμένη-περιοχική-εστιακή). Η κλινική εξέταση περιλαμβάνει την εκτέλεση παθητικών κινήσεων των άκρων, την εξέταση της αισθητικότητας και της κινητικής δεξιότητας των άνω και κάτω άκρων, τον έλεγχο της μυϊκής δραστηριότητας και τον καθορισμό του εύρους της κίνησης. Εν συνεχεία αναγνωρίζονται οι κινήσεις και οι δραστηριότητες που μπορούν να εκτελεστούν εκουσίως από το προσβεβλημένο άκρο αλλά και η συμβολή που πιθανόν έχουν στην αναπηρία η μυϊκή υπερτονία και οι συγκάμψεις. Σημαντική είναι η εκτίμηση της ισορροπίας κορμού και της βάδισης σε μικρή και μεγάλη απόσταση όπου η κόπωση μπορεί να συμβάλει στην εκδήλωση παθολογικού προτύπου βάδισης ή να προκληθεί πτώση. Επιπλέον, γίνεται καθορισμός της τροποποίησης που παρουσιάζει η σπαστικότητα στη διάρκεια του χρόνου (ρεολογικές αλλαγές-προσαρμογή στην λειτουργία των μυών, παθολογικά πρότυπα), της μεταβολής της κατά την διάρκεια της ημέρας και του ύπνου, αλλά και των αλλαγών στην εκδήλωση της σπαστικότητας από εξωγενή και ενδογενή ερεθίσματα ή δυσλειτουργία των συστημάτων του οργανισμού [27]. Επιπλέον, είναι χρήσιμος ο καθορισμός της γενικότερης συνοσπρότητας και η καταγραφή της υπόλοιπης φαρμακευτικής αγωγής [28].

Έχουν αναπτυχθεί και επικυρωθεί διάφορες κλίμακες διάγνωσης και αξιολόγησης της σπαστικότητας. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες είναι η MAS (βλέπε Πίνακα 2) και η Modified Tardieu Scale (MTS, Πίνακας 4) [29]. Η κλίμακα MAS πλεονεκτεί ως προς την απλότητα και την ταχύτητα ολοκλήρωσης της. Ωστόσο, η ακρίβεια της μπορεί να περιορίζεται από την παρουσία συγκάμψεων, ενώ δεν εξετάζει την ταχύτητα της παθητικής κίνησης από την οποία εξαρτάται η σπαστικότητα. Επιπλέον, μελέτες επικύρωσης έχουν αναδείξει χαμηλά ποσοστά αξιοπιστίας αναπαραγωγής της βαθμολογίας στην κλίμακα MAS μεταξύ των ίδιων αλλά και διαφορετικών εξεταστών [30-32]. Αντίθετα, η MTS αξιολογεί την ταχύτητα της παθητικής κίνησης, την γωνία αντίστασης αλλά και τις πιθανές συγκάμψεις, συνεπώς, θεωρητικά πλεονεκτεί της MAS και ειδικότερα στα πλαίσια επανεκτίμησης μετά από εφαρμογή κάποιας θεραπείας όπου φαίνεται να είναι πιο ακριβής στη αναγνώριση μεταβολών [33-36]. Εντούτοις, η αξιοπιστία, ακρίβεια και αναπαραγωγιμότητα της κλίμακας MTS θα πρέπει να επικυρωθεί μέσα από μελλοντικές μελέτες. Άλλες, λιγότερο καθιερωμένες κλίμακες αξιολόγησης της σπαστικότητας είναι η King's Hypertonicity Scale που αξιολογεί την παρουσία υπερτονίας, το εύρος της εκούσιας κίνησης, τις εναλλασσό-

Πίνακας 3. Περίληψη των συχνότερων προτύπων σπαστικότητας μετά από ΑΕΕ. Τροποποιήθηκε με βάση τον Πίνακα III από Thibaut και συν. [11]

Πρότυπο	Προσβαλλόμενοι μύες	Επιπλοκές
Προσαγωγή/έσω στροφή ώμου	Μείζων θωρακικός Μείζων στρογγύλος Πλάτυς ραχιαίος Πρόσθιος δελητοειδής Υποπλάτιος	<ul style="list-style-type: none"> • Βραχύνσεις μυών και άλγος • Δυσκαμψία ώμου και επίπονο παθητικό εύρος κίνησης • Διαβροχή και ρύση δέρματος, δύσσομη μασχάλη • Δυσχέρεια ένδυσης
Κάμψη αγκώνα	Μείζων στρογγύλος Πλάτυς ραχιαίος Μακρά κεφαλή δικεφάλου Οπίσθιος δελητοειδής	<ul style="list-style-type: none"> • Βραχύνσεις μυών και άλγος • Εμμένουσα κάμψη αγκώνα σε καθιστή, όρθια θέση και στο βάδισμα • Δυσχέρεια στις μετακινήσεις (απουσία υπομοχλίου), στην ένδυση και στην σύλληψη αντικειμένων • Διαβροχή και ρύση δέρματος, δύσσομος αγκωνιαίος βόθρος • Παραμορφώσεις • Διατακτικού τύπου τραυματισμός στο ωλένιο νεύρο με συνέπεια ατροφία των μυών του χεριού και αδυναμία την ωλένιας κάμψης του καρπού και της κάμψης των δακτύλων
Πρηνισμός πήχη	Στρογγύλος πρηνιστής Τετράγωνος πρηνιστής	<ul style="list-style-type: none"> • Βραχύνσεις μυών και άλγος • Δυσχέρεια σύλληψης από την κάτω επιφάνεια κάποιου στόχου • Δυσχέρεια αναστροφής παλάμης για περιποίηση των ονύχων • Δυσχέρεια σίτισης
Κάμψη πήχη	Κερκιδικός καμπτήρας καρπού Ωλένιος καμπτήρας του καρπού Μακρύς παλαμιαίος Ωλένιος καμπτήρας του καρπού	<ul style="list-style-type: none"> • Βραχύνσεις μυών και άλγος • Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα • Παραμορφώσεις • Δυσχέρεια σύλληψης • Αδύναμη σύλληψης σε λαβή
Σφιχτή γροθιά (clenched fist)	Εν τω βάθει καμπτήρας των δακτύλων Επιπολής καμπτήρας των δακτύλων	<ul style="list-style-type: none"> • Δυσχέρεια σύλληψης • Βύθιση των νυχιών στο δέρμα της παλάμης με άλγος • Λοιμώξεις των ονύχων • Άλγος στην παθητική διάνοιξη των δακτύλων • Παραμορφώσεις • Διαβροχή και ρύση δέρματος, δύσσομη παλάμη • Δυσχέρεια χρήσης γαντιών και νάρθηκα • Περιορισμός στην σύλληψη, χειρισμό και αποδέσμευση αντικειμένων • Μυϊκές, δερματικές και αρθρικές βραχύνσεις και συγκάμψεις
Αντίχειρας εντός παλάμης	Μακρύς και βραχύς καμπτήρας αντίχειρα Προσαγωγός αντίχειρα Πρώτος ραχιαίος μεσόστεος	<ul style="list-style-type: none"> • Δυσχέρεια χρήσης γαντιών και νάρθηκα • Περιορισμός και δυσχέρεια σύλληψης αντικειμένων
Κάμψη ισχίου	Λαγονοψοίτης Ορθός μηριαίος Μακρύς και βραχύς προσαγωγός Κτενίτης	<ul style="list-style-type: none"> • Δυσχέρεια τοποθέτησης σε καρέκλα • Δυσχέρεια βάδισης • Σεξουαλική δυσχέρεια • «Σκυφτό» πρότυπο βάδισης με αντιρροπιστική κάμψη του γόνατος
Προσαγωγή μηρού	Μακρύς και βραχύς προσαγωγός Κτενίτης Λαγονοψοίτης Μείζων προσαγωγός Ισχνός προσαγωγός	<ul style="list-style-type: none"> • «Ψαλιδωτοί» μηροί που περιορίζουν την υγιεινή του περινέου, το σεξ, τη βάδισι, τη λήψη όρθιας ή καθιστής θέσης • Δυσχέρεια στη φάση αιώρησης της βάδισης

Δύσκαμπο γόνατο	Ορθός μηριαίος Μέσος πηλατός μηριαίος Έσω και έξω πηλατός μηριαίος Μέγας γλυουτιαίος	<ul style="list-style-type: none"> • Απόκλιση βάδισης με το γόνατο να παραμένει σε έκταση για ολόκληρο τον κύκλο της βάδισης • Λειτουργική έκταση του κάτω άκρου κατά τη βάδιση με σύρσιμο του μεγάλου δακτύλου, στραβοπάτημα και πτώσεις • Ανάγκη ανύψωσης του κάτω άκρου σε καθιστή θέση • Προβλήματα στην όρθια θέση, την άνοδο κλίματος και τις μετακινήσεις
Κάμψη γόνατος	Οπίσθιοι μηριαίοι	<ul style="list-style-type: none"> • Αντιρρόπηση της κάμψης του ισχίου κατά την όρθια στάση με αντίπλευρη κάμψη του ισχίου και του γόνατος • Βραχύνσεις μυών και άλγος • Δυσχέρεια στις μετακινήσεις και την τοποθέτηση στο αναπηρικό αμαξίδιο • Περιορισμός στην προώθηση του άκρου λόγω έλλειψης έκτασης του γόνατος κατά την τελική αιώρηση • Όταν ενεργούν στο ισχίο, οι οπίσθιοι μηριαίοι προκαλούν έκταση του κορμού οδηγώντας σε ανώμαλη προς τα εμπρός θέση πάνω στο αναπηρικό αμαξίδιο
Σπαστική ιπποποδία	Έσω και έξω κεφαλή γαστροκνημίου Υποκνημίδιος Πρόσθιος και οπίσθιος κνημιαίος Μακρύς καμπτήρας δακτύλων Μακρύς εκτείνον το μεγάλο δάκτυλο	<ul style="list-style-type: none"> • Συμπίεση του έξω χείλους του ποδιού σε αντικείμενα και επιφάνειες • Λύση δέρματος στην κεφαλή του 5^{ου} μεταταρσίου • Άλγος στο έξω χείλος του ποδιού κατά τη μεταφορά βάρους • Δυσχέρεια χρήσης υποδημάτων • Περιορισμός ραχιαίας κάμψης • Μικρά αντίπλευρα βήματα • «Σύρσιμο» του ποδιού κατά τη πρώιμη φάση αιώρησης • Αντιρροπιστική κάμψη του γόνατος στη φάση της βάδισης προ της αιώρησης

Πίνακας 4. Τροποποιημένη κλίμακα κατά Tardieu (Modified Tardieu Scale)

X	Ποιότητα της ενεργοποίησης της κίνησης
0	Καμία αντίσταση κατά τη διάρκεια του εύρους της παθητικής κίνησης
1	Ήπια αντίσταση κατά τη διάρκεια του εύρους της παθητικής κίνησης, απουσία ξεκάθαρης αντίστασης (catch) σε συγκεκριμένη γωνία
2	Ξεκάθαρη αντίσταση (catch) σε συγκεκριμένη γωνία που διακόπτει την παθητική κίνηση και ακολουθείται από απελευθέρωση (release)
3	Εξαντλούμενος κλώνος με διάρκεια λιγότερο από 10 δευτερόλεπτα όταν διατηρείται η πίεση και εμφάνιση σε συγκεκριμένη γωνία
4	Μη εξαντλούμενος κλώνος με διάρκεια περισσότερο από 10 δευτερόλεπτα όταν διατηρείται η πίεση και εμφάνιση σε συγκεκριμένη γωνία
5	Ακίνητοποιημένη άρθρωση
V	Οι μετρήσεις λαμβάνουν χώρα με τρεις διαφορετικές ταχύτητες
V1	Όσο το δυνατόν πιο αργά
V2	Ταχύτητα πτώσης του άκρου υπό την επίδραση της βαρύτητας
V3	Όσο το δυνατόν ταχύτερα
Υ	Γωνία αντίστασης (catching)

μενες κινήσεις και την αντίσταση στην παθητική κίνηση, η Tone Assessment Scale που εκτιμά τις αντιδράσεις στις παθητικές κινήσεις, στη θέση ηρεμίας και κατά την εξέταση της σπαστικότητας σε διαφορετικές μυϊκές ομάδες και η Adductor Spasticity Scale που μελετά την σπαστικότητα στους προσαγωγούς που αποτελούν μύες κλειδιά τόσο για την υγιεινή του σώματος και

την εκπαίδευση της ούρησης όσο και στο πρότυπο της βάδισης [37,38].

Επιπτώσεις σπαστικότητας μετά από ΑΕΕ

Εκτός από τις προαναφερθείσες επιπλοκές (μόνιμες παραμορφώσεις αρθρώσεων, βράχυνση μυών, συ-

Πίνακας 5. Κλίμακα Barthel

Δραστηριότητα	Με βοήθεια	Χωρίς βοήθεια
Σίτιση	5	10
Μετακίνηση από το αναπηρικό αμαξίδιο στο κρεβάτι	5-10	15
Υγιεινή τουαλέτας (πλύσιμο, ξύρισμα, χτένισμα)	0	5
Χρήση τουαλέτας	5	10
Χρήση μπάνιου	0	5
Περπάτημα σε οριζόντια επιφάνεια	10	15
Ανέβασμα και κατέβασμα κλίμακας	5	10
Ντύσιμο	5	10
Έλεγχος ουροδόχου κύστης	5	10
Έλεγχος λειτουργίας εντέρου	5	10

γκάψεις, εστιακό άλγος, ακούσιες κινήσεις και δερματικές επιπλοκές), η σπαστικότητα επηρεάζει αρνητικά σε σημαντικό βαθμό τη συνολική λειτουργικότητα του ατόμου. Καθημερινές δραστηριότητες όπως υγιεινή, σίτιση, ένδυση και βάρδια πραγματοποιούνται με δυσκολία ή μόνο με τη βοήθεια άλλου ατόμου. Συνεπώς, η ποιότητα ζωής περιορίζεται και παράλληλα διογκώνεται το φορτίο του φροντιστή [39].

Υπάρχουν διάφορες κλίμακες αξιολόγησης της υπολειμματικής λειτουργικότητας μετά το ΑΕΕ και η εφαρμογή κάποιων από αυτές πρέπει να είναι αναπόσπαστο κομμάτι της κλινικής εκτίμησης του ασθενούς με ΑΕΕ. Η κλίμακα Barthel (Πίνακας 5) αποτελεί ίσως τη πιο συχνά χρησιμοποιούμενη και αξιολογεί καθημερινές δραστηριότητες, όπως η σίτιση, η υγιεινή, η μετακίνηση, η ένδυση και οι λειτουργίες των σφικτήρων [40]. Επιπλέον, εμφανίζει καλή συσχέτιση με το τελικό κλινικό αποτέλεσμα των ασθενών όσον αφορά στη θνητότητα και στην τελική αναπηρία [41]. Η Disability Assessment Scale αξιολογεί τέσσερις αντιπροσωπευτικούς τομείς λειτουργικότητας, την υγιεινή, την ένδυση, τις θέσεις των άκρων και το άλγος και εμφανίζει ικανοποιητική αξιοπιστία και αναπαραγωγικότητα μεταξύ των διαφορετικών βαθμολογιών [42]. Ιδιαίτερη σημασία έχει επίσης το φορτίο των φροντιστών των ατόμων με σπαστικότητα και αναπηρία μετά από ΑΕΕ. Η αξιολόγηση του κατέχει σημαντικό ρόλο σε μια ολοκληρωμένη κλινική εκτίμηση και συμβάλλει στη λήψη αποφάσεων σχετικά με το θεραπευτικό πλάνο. Συνεπώς, προτείνεται η αξιοποίηση καθιερωμένων κλιμάκων αξιολόγησης του φορτίου του φροντιστή όπως η Carer Burden Rating Scale η οποία εμπεριέχει 22 ερωτήσεις προς το φροντιστή που αφορούν τα συναισθήματα και τις αντιδράσεις του σχετικά με τη φροντίδα που παρέχει στον συγγενή με αναπηρία, καθώς και την επίδραση αυτής της υποχρέωσης στην προσωπική και κοινωνική του ζωή [43].

Θεραπεία

Στόχοι Θεραπείας

Η αντιμετώπιση της σπαστικότητας μετά από ΑΕΕ πρέπει να γίνεται μέσω μιας διεπιστημονικής προσέγγισης, και να περιλαμβάνει ιατρική αξιολόγηση από νευρολόγο ή Ιατρό Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, συνεδρίες Αποκατάστασης (φυσιοθεραπεία και εργοθεραπεία μεταξύ άλλων), ορθωτικά υλικά/κνηδόμενες και άλλο υποστηρικτικό εξοπλισμό, φαρμακευτική αγωγή, ορθοπεδικές και νευροχειρουργικές επεμβάσεις [11]. Οι γενικοί στόχοι της θεραπείας περιλαμβάνουν τη βελτίωση της γενικής κατάστασης και της λειτουργικότητας ασθενούς, τη λειτουργική ανεξαρτησία και την πρόληψη των επιπλοκών (παραμόρφωση αρθρώσεων, βράχυση μυών και συγκάμψεων) [44,45]. Ειδικότερα:

- Τη συμπτωματική αντιμετώπιση με μείωση του άλγους, της συχνότητας των μυϊκών σπασμών και των ακούσιων κινήσεων (κλόνος).
- Την τροποποίηση των συνεργειών κάμψεως-εκτάσεως και του παθολογικού προτύπου κίνησης και βάρδιας.
- Τη λειτουργική αναβάθμιση με βελτίωση των μετακινήσεων (ταχύτητα βάρδιας, ισορροπία, ποιότητα βάρδιας, αντοχή βάρδιας ή διευκόλυνση χρήσης αναπηρικού αμαξιδίου), των αλλαγών θέσεως, των μεταφορών (από κρεβάτι σε καρέκλα και το αντίθετο), της αυτο-εξυπηρέτησης, της σίτισης και της σεξουαλικής δραστηριότητας.
- Τη μείωση των καθηκόντων του νοσηλευτή ή του φροντιστή με συνέπεια τον περιορισμό του φορτίου του μέσω της βελτίωσης των μεταφορών, των μετακινήσεων, του χειρισμού αντικειμένων και της καθημερινής ρουτίνας (υγιεινής, ένδυσης, σίτισης).
- Την αποφυγή της επιδείνωσης της αναπηρίας μέσω της πρόληψης των συγκάμψεων και των παραμορφώσεων. Η άνετη εφαρμογή των ορθώσεων και η ορθή χρήση τους, η επίτευξη βέλτιστης καθιστής

θέσης και όρθιας στάσης ώστε να ευοδωθεί η βιωσιμότητα των ιστών.

- Τη βελτίωση της εικόνας και η αναβάθμιση της αυτοπεποίθησης.
- Τη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας του προγράμματος Αποκατάστασης ειδικότερα με την εφαρμογή των νέων τεχνικών με βάση την πλαστικότητα του ΚΝΣ, ώστε να μεγιστοποιηθεί η αποδοτικότητα των θεραπειών, να μειωθούν οι δόσεις των μυοχαλαρωτικών φαρμάκων και να αποφευχθούν πιθανές χειρουργικές επεμβάσεις.

Μη φαρμακολογικά μέσα

Τα μη φαρμακολογικά μέσα θεραπείας περιλαμβάνουν κυρίως τις διατάσεις και τις ορθώσεις/νάρθηκες, τη διαχείριση της στάσης και της βάδισης, καθώς και ειδικές ασκήσεις. Οι διατάσεις βελτιώνουν τις ελαστικές ιδιότητες και την εκτασιμότητα των μυών και τενόντων [46]. Ωστόσο, πρόσφατες μετα-αναλύσεις (Cochrane) αμφισβητούν την αποτελεσματικότητα των διατάσεων για την πρόληψη των συγκάμψεων, τη βελτίωση της κινητικότητας των αρθρώσεων, τη μείωση του πόνου και της σπαστικότητας και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, ειδικότερα όταν αυτές εφαρμόζονται για διάστημα μικρότερο των 7 μηνών [47,48]. Οι διατάσεις συχνά εφαρμόζονται σε συνδυασμό με προοδευτικά αυξανόμενης έντασης ασκήσεις ενδυνάμωσης με αντιστάσεις [49]. Η ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική Bobath επικεντρώνεται σε ασκήσεις αναχαίτισης σπαστικότητας με στόχο τη βελτίωση της στάσης και θέσης του κορμού, ενώ εφαρμόζει ελεγχόμενη μυϊκή διάταση στα άκρα πριν την επανεκπαίδευση των εκούσιων κινήσεων [50]. Υπάρχουν κάποιες μελέτες υπέρ της αποτελεσματικότητας της μεθόδου σε ασθενείς με σπαστικότητα μετά από ΑΕΕ όπως αυτή εκτιμήθηκε με τις κλίμακες Motor Assessment Scale και Stroke Impact Scale, καθώς και δεδομένα για την τροποποίηση της διεγερσιμότητας των νωτιαίων άλφα νευρώνων μέσω της εφαρμογής της Bobath [51,52].

Εκτός των κλασικών συνεδριών αποκατάστασης, εφαρμόζονται ή βρίσκονται υπό διερεύνηση και άλλες θεραπείες όπως η υδροθεραπεία, η κρυσθεραπεία, η εργοθεραπεία, η θερμοθεραπεία, τα ερεθίσματα δονήσεων, οι νευροαναπτυξιακές τεχνικές, οι θεραπευτικές τεχνικές επαγωγής της κίνησης του προσβεβλημένου άκρου με περιορισμό του υγιούς (CIMT), ο επαναλαμβανόμενος διακρανιακός μαγνητικός ερεθισμός (rTMS) το Transcranial direct-current stimulation και η ρομποτική τεχνολογία [53-56]. Ειδικότερα, η ρομποτική αποκατάσταση φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα υποσχόμενη και μπορεί να συνδυαστεί με άλλου τύπου παρεμβάσεις όπως οι μυϊκές δονήσεις [57,58].

Η χρήση ορθώσεων αποτελεί γενικώς κοινή πρακτική για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας. Ενώ υπάρχουν αναφορές ότι η χρήση τους μπορεί να συμβάλει στην βελτίωση της βάδισης, τη μείωση των πτώσεων

και των συγκάμψεων, η αποτελεσματικότητά τους στηνρίζεται στην μακροχρόνια εφαρμογή τους για πολλές ώρες καθημερινά, γεγονός που οδηγεί πολύ συχνά σε μειωμένη συμμόρφωση των ασθενών [59-62].

Ο ηλεκτρικός ερεθισμός χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για τη μείωση της σπαστικότητας είτε με τη μορφή του ηλεκτρικού μυϊκού ερεθισμού (EMS) ή με τη μορφή του διαδερμικού ηλεκτρικού νευρικού ερεθισμού (TENS). Η θεραπεία αυτή φαίνεται να συμβάλει στη μείωση της σπαστικότητας μέσω πλειοτρόπων επιδράσεων, όπως η παραγωγή ενδορφινών, η μείωση των αλγινών ερεθισμάτων και η ευόδωση της φλοιϊκής συναπτικής αναδιοργάνωσης και κινητικής εντολής. Πρόσφατες τυχαίοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά της μεθόδου για τη μείωση του τοπικού άλγους, τη βελτίωση της κινητικότητας, της μυϊκής ισχύος και της ισορροπίας και τη μείωση της σπαστικότητας, ειδικά όταν εφαρμόζεται σε συνδυασμό με πρόγραμμα ασκήσεων [63-67]. Ωστόσο, μια πρόσφατη πιλοτική τυχαίοποιημένη μελέτη που σύγκρινε την εφαρμογή θεραπευτικών υπερήχων ή διαδερμικού ηλεκτρικού νευρικού ερεθισμού με τη χορήγηση βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης τύπου Α για την αντιμετώπιση σπαστικής ιπποποδίας κατέληξε ότι η τελευταία ήταν αποτελεσματικότερη για τη μείωση της εστιακής σπαστικότητας [68].

Συμπερασματικά, από τα μη φαρμακολογικά μέσα αντιμετώπισης της σπαστικότητας προτείνεται το εξειδικευμένο και εντατικό πρόγραμμα Αποκατάστασης που περιλαμβάνει τουλάχιστον φυσικοθεραπεία και εργοθεραπεία, με ή χωρίς τη χρήση ορθώσεων/ κηδεμόνων, ανάλογα και με τη συμμόρφωση και ανοχή του ασθενούς, μιας και η εφαρμογή τους ενδείκνυται για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ο διαδερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός δύναται να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά μαζί με άλλες θεραπείες πρώτης γραμμής. Οι υπόλοιπες θεραπείες που αναφέρθηκαν θα πρέπει να εφαρμόζονται από θεραπευτικά κέντρα με εμπειρία και εξειδίκευση, ιδανικά στα πλαίσια κλινικών μελετών.

Φαρμακευτική θεραπεία

Τα μυοχαλαρωτικά φάρμακα κατέχουν δυννητικά θέση στην αρχική αντιμετώπιση της σπαστικότητας μετά από ΑΕΕ. Ωστόσο η αποτελεσματικότητά τους είναι περιορισμένη και παρουσιάζει ετερογένεια μεταξύ των ασθενών. Ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος παράγοντας είναι η βακλοφαίνη που αποτελεί έναν αγωνιστή του γαμμα-αμινοβουτυρικού οξέως (GABA) που διαπερνά τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό με σκοπό τη δράση στους υποδοχείς του νωτιαίου μυελού. Οι συχνότερες παρενέργειες της βακλοφαίνης, όπως καταστολή, υπνηλία και καταβολή, περιορίζουν τη δυνατότητα χορήγησης υψηλών δόσεων. Επί του παρόντος, η αποτελεσματικότητά του φαρμάκου δεν

Πίνακας 6. Βιοϊσοδύναμα βοτουλινικών τοξινών και επίσημες ενδείξεις χρησιμοποίησής τους για τη σπαστικότητα του άνω και κάτω άκρου.

Αλληαντοτοξίνη	Τύπος	Βιοϊσοδύναμη αντιστοίχιση (μονάδες)	Επίσημη ένδειξη για σπαστικότητα άνω άκρου*	Επίσημη ένδειξη για σπαστικότητα κάτω άκρου*
OnabotulinumtoxinA (Botox®)	A	1	Ναι	Ναι
IncobotulinumtoxinA (Xeomin®)	A	1	Ναι	Όχι
AbobotulinumtoxinA (Dysport®)	A	3	Ναι	Όχι
Rimabotulinum (Neurobloc®)	B	40-50	Ναι	Όχι

* Με βάση την εγκεκριμένη από τον Ελληνικό Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος (SPC).

υποστηρίζεται επαρκώς από τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα. Αντίθετα η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών είναι συχνή, γεγονός που συμβάλλει στην καταγραφή χαμηλών ποσοστών συμμόρφωσης ως προς την αγωγή (20% περίπου) [69-72].

Η τιζανιδίνη είναι κεντρικός δρών αγωνιστής αδρενεργικών υποδοχέων που εμφανίζει παρόμοιες ανεπιθύμητες ενέργειες με τη βακλοφαίνη, και επιπλέον υπόταση και ηπατοτοξικότητα, με συνέπεια να καταγράφονται ακόμα μικρότερα ποσοστά συμμόρφωσης αγωγής (9% περίπου) [72,73]. Οι βενζοδιαζεπίνες είχαν επίσης χρησιμοποιηθεί λόγω της μυοχαλαρωτικής τους δράσης, ωστόσο δε συνιστώνται πλέον λόγω των έντονων ανεπιθύμητων ενεργειών που συμπεριλαμβάνουν τη μυϊκή αδυναμία [11]. Η γκαμπαπεντίνη σε υψηλές δόσεις και εφόσον αυτές είναι ανεκτές από τον ασθενή, μπορεί να δράσει ως σπασμολυτικό λόγω κεντρικής GABA ευόδωσης, με επιπλέον όφελος την αντιμετώπιση και του νευροπαθητικού άλγους [74]. Η δανδρολένη δρα στους υποδοχείς ρυανοδίνης τροποποιώντας την απελευθέρωση ασβεστίου στους σκελετικούς μύες. Ωστόσο, η σπασμολυτική της δράση επισκιάζεται από την συχνή εμφάνιση ηπατοτοξικότητας [75]. Τέλος, τα κανναβινοειδή (τετραϋδροκανναβινόλη και κανναβιδιόλη) έχουν πρόσφατα εισαχθεί για τη θεραπεία της σπαστικότητας σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση. Τυχαίοποιημένες μελέτες βρίσκονται υπό εξέλιξη για τη διερεύνηση της πιθανής χρησιμότητας των ουσιών αυτών και σε ασθενείς με ΑΕΕ [76]. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση από το σύστημα μετα-αναλύσεων Cochrane κατέδειξε ότι τα σπασμολυτικά φάρμακα αυξάνουν στατιστικώς σημαντικά τις ανεπιθύμητες ενέργειες χωρίς να ελαττώνουν την σπαστικότητα σε σχέση με το εικονικό φάρμακο [70]. Τα συμπεράσματα όμως αυτά βασίζονται σε μικρό αριθμό χαμηλής ποιότητας κλινικών μελετών και έχουν περιορισμένη αξιοπιστία [70].

Συμπερασματικά, η χορήγηση πρωτίστως βακλοφαίνης και μετά τιζανιδίνης, γκαμπαπεντίνης, δανδρο-

λένης, σε δόσεις ανάλογα με την ανεκτικότητα του ασθενούς, αποτελεί επιλογή σε περιπτώσεις αδυναμίας χορήγησης βοτουλινικής αλληαντοτοξίνης (δυσανεξία στην αλληαντοτοξίνη, άρνηση ασθενούς, μη εφικτή χορήγηση για πρακτικούς λόγους όπως δυσχερής μετακίνηση ασθενούς/κόστος, μη αποτελεσματικότητα αλληαντοτοξίνης λόγω παραγωγής αυτο-αντισωμάτων) καθώς και σε περιπτώσεις περιορισμένης ανταπόκρισης στη βοτουλινική αλληαντοτοξίνη, ειδικά σε ασθενείς με γενικευμένη σπαστικότητα. Ωστόσο ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να έχει υπόψη του την γενικώς περιορισμένη αποτελεσματικότητα των σπασμολυτικών από του στόματος φαρμάκων σε συνδυασμό και με το υψηλό ποσοστό εμφάνισης παρενεργειών.

Βοτουλινική αλληαντοτοξίνη

Πριν από 30 έτη δημοσιεύτηκε η πρώτη κλινική εμπειρία ενδομυϊκής χορήγησης βοτουλινικής αλληαντοτοξίνης για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας μετά από ΑΕΕ σε 6 ασθενείς και η οποία χαρακτηρίστηκε από αξιοσημείωτη βελτίωση των συμπτωμάτων χωρίς επιπλοκές. Η αλληαντοτοξίνη δρα μέσω αναστολής της απελευθέρωσης της ακετυλοχολίνης από τις νευρικές απολήξεις προκαλώντας προσυναπτικό νευρομυϊκό μπλοκ [77]. Παράγεται από αναερόβια, Gram θετικά βακτήρια του γένους Clostridium και έως τώρα έχουν ταξινομηθεί σε 8 διαφορετικούς ορότυπους (Α έως Η). Από αυτούς σχεδόν αποκλειστικά χρησιμοποιείται για θεραπευτικούς σκοπούς ο ορότυπος Α μιας και εμφανίζει την πιο εμμένουσα δραστηριότητα [78]. Συνολικά 3 τύπου Α και μία τύπου Β αλληαντοτοξίνη έχουν λάβει έγκριση από το FDA για κλινική χρήση. Οι τύπου Α είναι η onabotulinumtoxinA (Botox®), η incobotulinumtoxinA (Xeomin®) και η abobotulinumtoxinA (Dysport®). Η τύπου Β είναι η rimabotulinum toxin (Neurobloc®). Τα αναφερόμενα βιοϊσοδύναμα μονάδων μεταξύ των διαφορετικών αυτών τοξινών σε κλινικές μελέτες είναι: 1 μονάδα

onabotulinumtoxinA =1 μονάδα incobotulinumtoxinA =3 μονάδες abobotulinumtoxinA =40–50 μονάδες of rimabotulinum (Πίνακας 6) [79]. Σημειώτέον ότι οι μονάδες βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης δεν είναι ανταλλάξιμες για διαφορετικά προϊόντα.

Η βοτουλινική αλλαντοτοξίνη με τις περισσότερες επίσημες ενδείξεις είναι η onabotulinumtoxinA. Πιο συγκεκριμένα, αυτές περιλαμβάνουν την αντιμετώπιση του βλεφαρόσπασμου, του ημίσπασμου προσώπου, των εστιακών δυστονιών, της υπεριδρωσίας, της χρόνιας ημικρανίας, της ακράτειας στα πλάισια υπερδραστικής ουροδόχου κύστεως, της εστιακής σπαστικότητας λόγω εγκεφαλικής παράλυσης ή της σπαστικότητας του άνω και κάτω άκρου μετά από ΑΕΕ. Συμφώνα με την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος Botox® (SPC), οι συνιστώμενες δόσεις της onabotulinumtoxinA είναι 200 μονάδες κάθε 3 μήνες για την εγκεφαλική παράλυση, 240 μονάδες κάθε 12 εβδομάδες για την σπαστικότητα του άνω άκρου μετά από ΑΕΕ και 300 μονάδες κάθε 12 εβδομάδες για την σπαστικότητα του κάτω άκρου μετά από ΑΕΕ [80]. Ωστόσο, πρόσφατα έχει κατατεθεί από την εταιρία παραγωγής του φαρμάκου αίτηση τροποποίησης της περίληψης χαρακτηριστικών του προϊόντος προς τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency, EMA), η οποία αφορά σε αύξηση της συνιστώμενης δόσης για το κάτω άκρο σε 400 μονάδες. Η τροποποίηση έχει κατατεθεί και στον Ελληνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) στις 16.10.2018 και αναμένεται να ενσωματωθεί στα νέα SPC στις 16.04.2019. Η abobotulinumtoxinA έχει επίσημη ένδειξη για την αντιμετώπιση του βλεφαρόσπασμου, του σπασμού ημιπροσώπου, του σπαστικού ραιβόκρανου, της μασχαλιαίας υπεριδρωσίας, της ιπποποδίας λόγω εγκεφαλικής παράλυσης και της σπαστικότητας άνω άκρου μετά από ΑΕΕ [81]. Η incobotulinumtoxinA ενδείκνυται για τη θεραπεία του βλεφαρόσπασμου, του σπαστικού ραιβόκρανου και της σπαστικότητας άνω άκρου στους ενήλικες [82]. Τέλος, η rimabotulinumB έχει επίσημη ένδειξη για τη θεραπεία μόνο του σπαστικού ραιβόκρανου.

Σπαστικότητα άνω άκρων

Πολλήαπλές μελέτες παρατήρησης ή και τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές κλινικές μελέτες με χορήγηση και εικονικού φαρμάκου έχουν καταδείξει τη χρησιμότητα της βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας των άνω άκρων μετά από ΑΕΕ, και μάλιστα χωρίς ουσιαστικές επιπλοκές από τη θεραπεία. Συμπεριλήφθηκαν κατά κανόνα ασθενείς σε χρόνια φάση μετά από ΑΕΕ οι οποίοι έλαβαν επαναλαμβανόμενες ενδομυϊκές εγχύσεις κυρίως με onabotulinumtoxinA αλλά και abobotulinumtoxinA και παρακολούθηθηκαν έως και 3 έτη [83–85]. Τρεις μικρού μεγέθους, διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ανέδειξαν σημαντική ελάττωση της

σπαστικότητας με τη βοτουλινική αλλαντοτοξίνη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο που συνοδεύτηκε από θετική άποψη των ασθενών ως προς τη θεραπεία (αξιολογημένη με την κλίμακα Global Assessment of Response to Treatment) καθώς και μείωση του φορτίου του φροντιστή, και μάλιστα μόλις μετά από μία έγχυση. Ωστόσο, το κλινικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε για το πολύ 12 εβδομάδες μετά τις εγχύσεις της αλλαντοτοξίνης καταδεικνύοντας την ανάγκη των επαναλαμβανόμενων συνεδριών [86–88]. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη με 96 ασθενείς, η οποία συμπεριλάμβανε δύο εγχύσεις βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης ή εικονικού φαρμάκου σε διάστημα 12 εβδομάδων [89].

Μια μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη με ενδομυϊκές εγχύσεις συνολικά 200–240 μονάδων βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης τύπου A (BOTOX®, Allergan) που συμπεριέλαβε 126 ασθενείς, επιβεβαίωσε την αξιοσημείωτη μείωση της τονικότητας των καμπτήρων στον καρπό, και παράλληλα οδήγησε σε βελτίωση στην κλίμακα αξιολόγησης της αναπηρίας Disability Assessment Scale από 4 έως και 12 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της αλλαντοτοξίνης [90]. Η ακρίβεια των ενδομυϊκών εγχύσεων στους υπερτονικούς μύες του άνω άκρου μπορεί να βελτιωθεί με τη χρήση ταυτόχρονα υπερηχογραφικού ελέγχου, και αυτό καταδείχτηκε στη μελέτη από τον Santamato και συν [91]. Μάλιστα σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση αναφέρεται ότι η κατευθυνόμενη χορήγηση ενδομυϊκών εγχύσεων βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης υπερτερεί σαφώς της μη κατευθυνόμενης για διάφορες ομάδες ασθενών συμπεριλαμβανομένων αυτών με ΑΕΕ, οπότε συνιστάται ανεπιφύλακτα, χωρίς όμως να τονίζεται κάποια προτίμηση ως προς τη συγκεκριμένη τεχνική υποβοήθησης [92]. Η κατευθυνόμενη χορήγηση περιλαμβάνει την αξιοποίηση της υπερηχογραφίας, της ηλεκτρομυογραφίας ή της ηλεκτρικής διέγερσης [93,94].

Ενδιαφέρον σχεδιασμό είχε η τυχαιοποιημένη μελέτη BEST (BOTOX® Economic Spasticity Trial), κατά την οποία 276 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εγχύσεις με onabotulinumtoxinA ή εικονικό φάρμακο στα άνω ή/και κάτω άκρα, έως 2 συνεδρίες με 12 εβδομάδες διαφορά. Ο μέσος χρόνος θεραπείας μετά το ΑΕΕ ήταν 24 μήνες περίπου. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η βελτίωση σε έναν βασικό ενεργητικό λειτουργικό στόχο που τέθηκε από τον ασθενή πριν την έναρξη των θεραπειών και αξιολογήθηκε με βάση την κλίμακα Goal Attainment Scaling [94]. Αν και για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο δεν καταγράφηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του ενεργού και εικονικού φαρμάκου, υπήρχε στατιστικά αξιοσημείωτη βελτίωση στο δευτερεύοντα παθητικό λειτουργικό στόχο για την ομάδα της βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα ήταν περισσότερο εμφανές στην υποομάδα που έλαβε εγχύσεις με αλλαντοτο-

ξίνη στο άνω άκρο και στους μύες υπεύθυνους για την πελματιαία κάμψη του αστραγάλου, καθώς και στους ασθενείς με μικρότερο χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μεταξύ της έγχυσης της αλλαντοξίνης και της εγκατάστασης του ΑΕΕ [95]. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να προσθέσουμε, ότι σημαντικό ρόλο στη θετική ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία με βοτουλινική αλλαντοξίνη παίζει και η αξιοσημείωτη επίδραση στο άλγος που σχετίζεται με τη σπαστικότητα των άνω και κάτω άκρων, με αναφερόμενη μείωση $\geq 30\%$ του άλγους στο 54% των ασθενών [96].

Παρομοίως, σε μια διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη με εικονικό φάρμακο, κλινική μελέτη, οι εγχύσεις abobotulinumtoxinA σε δόσεις 500-1000 μονάδες στα άνω άκρα 243 ασθενών (90% περίπου σε χρόνια φάση μετά από ΑΕΕ) σχετίστηκαν με στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στις κλίμακες MAS, Physician Global Assessment και στη Disability Assessment Scale (οριακό όφελος), ενώ παρατηρήθηκαν ελάχιστες επιπλοκές, κυρίως ήπια μυϊκή αδυναμία [97]. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της abobotulinumtoxinA σε δόσεις 500-1000 μονάδες επιβεβαιώνεται και από μια μεγάλη Γερμανο-Αυστριακή μελέτη παρατήρησης κατά την οποία οι θεραπευτικοί στόχοι (μείωση υπέρτασης και άλγους, βελτίωση λειτουργικότητας και κινητικότητας άκρου) επετεύχθησαν στο 84% των ασθενών [98].

Συνεπώς, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέληξε ότι για την σπαστικότητα άνω άκρου οφειλόμενη σε ΑΕΕ, η βοτουλινική αλλαντοξίνη βελτιώνει στατιστικώς σημαντικά την υπέρταση, τις κλίμακες αξιολόγησης της αναπηρίας και του θεραπευτικού αποτελέσματος Disability Assessment Scale και Patients' Global Assessment, αντίστοιχα [99]. Ωστόσο, η επίδραση της βοτουλινικής αλλαντοξίνης στην ενεργητική λειτουργικότητα του άνω άκρου φαίνεται ότι είναι περιορισμένη μιας και αυτή εξαρτάται περισσότερο από τη μυϊκή ισχύ. Επιπλέον, στις περισσότερες μελέτες η τελική αξιολόγηση έγινε μετά από μία μόνο έγχυση και έως 12 εβδομάδες αργότερα, ενώ το πιθανότερο είναι ότι απαιτούνται πολλαπλές συνεδρίες για τη βελτίωση στο ενεργητικό λειτουργικό κομμάτι [100].

Σχετικά με την πρώιμη έναρξη των θεραπειών σπαστικότητας του άνω άκρου με χαμηλές δόσεις βοτουλινικής αλλαντοξίνης εντός των πρώτων 2-12 εβδομάδων, φαίνεται ότι αυτή μπορεί να προσφέρει κλινικό όφελος ως προς την υπέρταση, το άλγος και ίσως τη λειτουργικότητα, καθώς και να μειώσει την πιθανότητα συγκάμψεων 6 μήνες αργότερα αλλά και να παρατείνει το χρονικό διάστημα επανέγχυσης της αλλαντοξίνης. Ωστόσο η πρώιμη θεραπεία πρέπει να συνοδεύεται από συνεδρίες αποκατάστασης καθώς και επανεκτίμηση μετά από 3 μήνες [101-104].

Βασισμένη στα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών και των μετα-αναλύσεων, η Αμερικάνικη Ακαδημία Νευρολογίας αναθεώρησε πρόσφατα τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας με βοτουλινική

αλλαντοξίνη σε ασθενείς με σπαστικότητα άνω άκρου. Προτείνεται η χρήση abobotulinumtoxinA, onabotulinumtoxinA ή incobotulinumtoxinA ως επιλογές πρώτης γραμμής (Σύσταση επίπεδου A), ενώ η rimabotulinumB ως εναλλακτική επιλογή (Σύσταση επίπεδου B) [105]. Για τις πρώτες 3 τοξίνες τύπου A, η σύσταση στηρίζεται στην αποτελεσματικότητα ως προς τη σπαστικότητα και την παθητική λειτουργικότητα, ενώ δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις για σημαντική βελτίωση στην ενεργητική λειτουργικότητα [89,95,97,102,106-111]. Η σύσταση για την rimabotulinumB προκύπτει από τη βελτίωση της σπαστικότητας σε μια βραχείας διάρκειας τυχαιοποιημένη μελέτη 24 ασθενών [112]. Επιπλέον και με βάση μια μελέτη σύγκρισης, αναφέρεται ότι η onabotulinumtoxinA πρέπει να προσφέρεται ως θεραπεία πριν την τιζανιδίνη μιας και είναι πιο αποτελεσματική, ενώ επιπλέον η τιζανιδίνη εμφάνισε παρενέργειες έως και στο 90% των ασθενών [113].

Αντίστοιχα, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρίας & της Αμερικάνικης Εταιρίας ΑΕΕ συστήνουν κατευθυνόμενες ενδομυϊκές εγχύσεις βοτουλινικής αλλαντοξίνης στους μύες των άνω άκρων για να μειώσουν τη σπαστικότητα, να βελτιώσουν το παθητικό ή ενεργητικό εύρος της κίνησης και να βελτιώσουν τις λειτουργίες της ένδυσης, υγιεινής και τοποθέτησης του άκρου (Κατηγορία I, Επίπεδο A). Τα συστηματικά μυοχαλαρωτικά φάρμακα μπορεί να είναι χρήσιμα για τη γενικευμένη σπαστική δυστονία, ωστόσο προκαλούν καταστολή σχετιζόμενη με τη συνολική δόση (Κατηγορία IIA, Επίπεδο A). Η θεραπεία δόνησης και ο ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός μπορούν να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικά με τις συνεδρίες αποκατάστασης (Κατηγορία IIb, Επίπεδο A) [114]. Στα ίδια πλαίσια κινείται και το Ευρωπαϊκό κείμενο ομοφωνίας ομάδας ειδικών από διαφορετικές χώρες και ειδικότητες που δημοσιεύθηκε το 2009 και προτείνει τη βοτουλινική αλλαντοξίνη τύπου A ως πρώτης γραμμής θεραπεία για τη σπαστικότητα των ενηλίκων [115].

Σχετικά με τον αριθμό των σημείων εγχύσεων σε κάθε μυ, αυτός εξαρτάται από το μέγεθος τους μύος, τη σοβαρότητα της υπέρτασης, το βαθμό μυϊκής αδυναμίας και την ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία. Οι πολλαπλές εγχύσεις μπορεί να επιτρέψουν μια πιο ομαλή επαφή με τα σημεία νεύρωσης του μύος, ειδικά σε μεγάλους μύς. Σύμφωνα με την επίσημη ένδειξη (SPC) της onabotulinumtoxinA πρέπει να συμπεριλαμβάνονται οι εξής μύες: ο κερκιδικός και ωϊλένιος καμπήρας του καρπού, ο επιπολής και εν τω βάθει καμπήρας των δακτύλων, ο μακρός καμπήρας του αντίχειρα και ο προσαγωγός του αντίχειρα (Πίνακας 7) [80]. Η έγχυση βοτουλινικής αλλαντοξίνης σε επιλεγμένους μύες του ημίπληκτου άνω άκρου, που διαθέτει ένα βαθμό εκούσιας κίνησης η οποία επικαλύπτεται από την σπαστικότητα, διαμορφώνει τις κατάλληλες συνθήκες στο άνω άκρο και κάτω

Πίνακας 7. Δόσεις ενδομυϊκών εγχύσεων OnabotulinumtoxinA για τη θεραπεία της σπαστικότητας του άνω άκρου σύμφωνα με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος BOTOX®

Mus	κερκιδικός καμπτήρας του καρπού	ωλένιος καμπτήρας του καρπού	επιπολής καμπτήρας των δακτύλων	εν τω βάθει καμπτήρας των δακτύλων	μακρός καμπτήρας του αντίχειρα	προσαγωγός του αντίχειρα
Δόση (μονάδες)/ αριθμός σημείων έγχυσης	15-60/1-2	15-50/1-2	15-50/1-2	15-50/1-2	20/1-2	20/1-2

άκρο ώστε να ενταχθεί ο ημιπληγικός ασθενής σε εξειδικευμένο πρόγραμμα αποκατάστασης με τεχνικές καθοδηγούμενης πλαστικότητας [116,117].

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε ένα διεθνές κείμενο ομοφωνίας για τη χορήγηση onabotulinumtoxinA σε σπαστικότητα άνω άκρου μετά από ΑΕΕ. Το κείμενο υπογραμμίζει ότι η αντιμετώπιση των ασθενών με σπαστικότητα πρέπει να γίνεται από μια διεπιστημονική ομάδα. Τα συμπεράσματα συνοψίζονται στους Πίνακες 8-15. Επιπλέον, το πάνελ ειδικών (Delphi Panel) συμφώνησε ως προς την ιδανική αναλογία διάλυσης της αλλαντοτοξίνης (2:1), με τελική συγκέντρωση 50 μονάδες/mL [118]. Επιπλέον, οι ειδικοί συνιστούν να ακολουθούνται οι εγκεκριμένες οδηγίες δοσολογίας από τους τοπικούς φορείς (π.χ. 400 μονάδες κάθε 3 μήνες μέγιστη δόση για την onabotulinumtoxinA από το FDA και τον EMA, και 300-400 μονάδες μέγιστη δόση την Ιταλία [119]).

Σπαστικότητα κάτω άκρων

Οι ενδομυϊκές εγχύσεις βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης τύπου A αποτελούν τη θεραπεία εκλογής και για τη θεραπεία της σπαστικότητας του κάτω άκρου μετά από ΑΕΕ. Τρεις μικρές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ανέδειξαν σημαντική μείωση της σπαστικότητας από την πρώτη έγχυση, με επιπλέον βελτίωση του άλγους και πιθανόν της ταχύτητας βάδισης. Φαίνεται ότι μια μέση δόση περί τις 300-350 μονάδες να συνδυάζει καλύτερα την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια [120-122]. Μια μετα-ανάλυση των διαθέσιμων τυχαίοποιημένων μελετών το 2008 επιβεβαίωσε τη στατιστικά σημαντική βελτίωση στις κλίμακες MAS και Global Assessment Scale μετά από μία θεραπεία με βοτουλινική αλλαντοτοξίνη για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας του άνω ή κάτω άκρου [123]. Αργότερα, μια μεγαλύτερη πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαίοποιημένη, κλινική μελέτη φάσης III συνέκρινε τη χορήγηση 300 μονάδων onabotulinumtoxinA με το εικονικό φάρμακο σε 120 ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ για ≥ 6 μήνες. Η onabotulinumtoxinA χορηγήθηκε στην έσω και έξω κεφαλή του γαστροκνημίου, στον οπίσθιο κνημιαίο και στον υποκνημίδιο μυ. Η μελέτη περιλάμβανε και ανοιχτή φάση με συμπληρωματικές εγχύσεις αλλαντοτοξίνης μετά από τουλάχιστον 12 εβδομάδες στους ασθενείς με εμμένουσα σπαστικό-

τητα. Η θεραπεία ήταν απόλυτα ασφαλής με αξιοσημείωτη βελτίωση στη σπαστικότητα του κάτω άκρου μετά από μία συνεδρία (30% καθαρό όφελος), καθώς και στην κλίμακα Global impression of functional disability, ενώ σημειώθηκε και τάση βελτίωσης της βάδισης με βάση την κλίμακα Gait Pattern Scale. Οι συμπληρωματικές εγχύσεις μπορούσαν να πραγματοποιηθούν στον μακρό καμπτήρα του μεγάλου δακτύλου του ποδός, στον μακρό καμπτήρα των δακτύλων του ποδός, στον βραχύ καμπτήρα των δακτύλων του ποδός, στον μακρύ εκτείνων το μεγάλο δάκτυλο και στον ορθό μηριαίο [124]. Οι τρεις πρώτοι μύες περιλαμβάνονται πλέον στο SPC του EMA.

Η διπλά τυφλή τυχαίοποιημένη φάση III μελέτη BEST διάρκειας 24 εβδομάδων συμπεριέλαβε 273 ασθενείς οι οποίοι εκτιμήθηκαν κλινικά μετά από την πρώτη και δεύτερη έγχυση onabotulinumtoxinA (μέγιστη δόση 740 μονάδες στο κάτω άκρο) ή εικονικού φαρμάκου. Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η βελτίωση σε έναν βασικό ενεργητικό λειτουργικό στόχο που τέθηκε από τον ασθενή πριν την έναρξη των θεραπειών και αξιολογήθηκε με βάση την κλίμακα Goal Attainment Scaling. Αν και δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης, η υποομάδα ασθενών που έλαβαν εγχύσεις στους πελματιαίους καμπτήρες του άκρου ποδός εμφάνισε σημαντικό όφελος, ενώ δεν υπήρξαν στο σύνολο θέματα ασφάλειας παρότι χρησιμοποιήθηκαν δόσεις έως 740 μονάδες [95].

Αργότερα οι Fietzek και συν. μελέτησαν τη χρησιμότητα της πρώιμης χορήγησης (<3 μήνες από την οξεία βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος) onabotulinumtoxinA για την αντιμετώπιση της σπαστικής ιπποποδίας σε 52 ασθενείς με ΑΕΕ, υποξική εγκεφαλοπάθεια ή κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Αρχικά, σε μια διπλά τυφλή, τυχαίοποιημένη φάση έγινε έγχυση αλλαντοτοξίνης (230 μονόπλευρα ή 460 αμφοτερόπλευρα) ή εικονικού φαρμάκου και μετά από 12 εβδομάδες ακολούθησε μια ανοιχτή φάση με δυνατότητα χορήγησης onabotulinumtoxinA είτε επαναληπτικά είτε ως πρώτη έγχυση στην ομάδα ελέγχου. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στην κλίμακα MAS στην πρώτη φάση της μελέτης. Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν αρχικά εικονικό φάρμακο εμφάνισαν μικρότερου βαθμού βελτίωση και μεγαλύτερη επιδείνωση κατά

Πίνακας 8. Συμπεράσματα κειμένου ομοφωνίας Delphi Panel σχετικά με τις ενδομυϊκές εγχύσεις onabotulinumtoxinA για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας άνω άκρου μετά από ΑΕΕ: προσαγωγή ώμου (προσαρμογή από Simpson και συν., αναφορά 118)

Θέση υπερτονίας άκρου	Μύες		Συνολική δόση	Κατευθυνόμενη έγχυση (κυρίως με ηλεκτρομυογραφία)
	θωρακικοί	πλητύς ραχιαίος		
Προσαγωγή ώμου				Ναι
Ποσοστό μελών της επιτροπής που συστήνουν την έγχυση στο συγκεκριμένο μυ (%)	87,5	75		
Δόση	75	75	150	
Εύρος	75-100	75	100-200	
Συνολικός αριθμός σημείων έγχυσης στον μυ	4	4		

Πίνακας 9. Συμπεράσματα κειμένου ομοφωνίας Delphi Panel σχετικά με τις ενδομυϊκές εγχύσεις onabotulinumtoxinA για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας άνω άκρου μετά από ΑΕΕ: κάμψη αγκώνα (προσαρμογή από Simpson και συν., αναφορά 118)

Θέση υπερτονίας άκρου	Μύες			Συνολική δόση	Κατευθυνόμενη έγχυση (κυρίως με ηλεκτρομυογραφία)
	βραχιονιο-κερκιδικός	δικέφαλος βραχιόνιος	βραχιόνιος		
Αγκώνας σε κάμψη					Ναι
Ποσοστό μελών της επιτροπής που συστήνουν την έγχυση στο συγκεκριμένο μυ (%)	100	87,5	75		
Δόση	25	50	75	150	
Εύρος	25-50	0-50	50-100	100-150	
Συνολικός αριθμός σημείων έγχυσης στον μυ	2	4	2		

Πίνακας 10. Συμπεράσματα κειμένου ομοφωνίας Delphi Panel σχετικά με τις ενδομυϊκές εγχύσεις onabotulinumtoxinA για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας άνω άκρου μετά από ΑΕΕ: πρηνισμός πήχη (προσαρμογή από Simpson και συν., αναφορά 118)

Θέση υπερτονίας άκρου	Μύες		Συνολική δόση	Κατευθυνόμενη έγχυση (κυρίως με ηλεκτρομυογραφία)
	τετράγωνος πρηνιστής	στρογγύλος πρηνιστής		
Πρηνισμός πήχη				Ναι
Ποσοστό μελών της επιτροπής που συστήνουν την έγχυση στο συγκεκριμένο μυ (%)	100	100		
Δόση	25	50	75	
Εύρος	0-25	45-60	50-100	
Συνολικός αριθμός σημείων έγχυσης στον μυ	1	2		

Πίνακας 11. Συμπεράσματα κειμένου ομοφωνίας Delphi Panel σχετικά με τις ενδομυϊκές εγχύσεις onabotulinumtoxinA για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας άνω άκρου μετά από ΑΕΕ: κάμψη καρπού (προσαρμογή από Simpson και συν., αναφορά 118)

Θέση υπερτονίας άκρου	Μύες		Συνολική δόση	Κατευθυνόμενη έγχυση (κυρίως με ηλεκτρομυογραφία)
	κερκιδικός καμπτήρας καρπού	ωλένιος καμπτήρας καρπού		
Κάμψη καρπού				Ναι
Ποσοστό μελών της επιτροπής που συστήνουν την έγχυση στο συγκεκριμένο μυ (%)	100	100		
Δόση	50	50	100	
Εύρος	50-75	25-50	60-100	
Συνολικός αριθμός σημείων έγχυσης στον μυ	2	2		

Πίνακας 12. Συμπεράσματα κειμένου ομοφωνίας Delphi Panel σχετικά με τις ενδομυϊκές εγχύσεις onabotulinumtoxinA για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας άνω άκρου μετά από ΑΕΕ: κάμψη δακτύλων (προσαρμογή από Simpson και συν., αναφορά 118)

Θέση υπερτονίας άκρου	Μύες		Συνολική δόση	Κατευθυνόμενη έγχυση (κυρίως με ηλεκτρομυογραφία)
	επιπολής καμπτήρας δακτύλων	εν τω βάθει καμπτήρας δακτύλων		
Κάμψη δακτύλων				Ναι
Ποσοστό μελών της επιτροπής που συστήνουν την έγχυση στο συγκεκριμένο μυ (%)	100	100		
Δόση	50	50	100	
Εύρος	25-60	25-75	50-100	
Συνολικός αριθμός σημείων έγχυσης στον μυ	2	2		

Πίνακας 13. Συμπεράσματα κειμένου ομοφωνίας Delphi Panel σχετικά με τις ενδομυϊκές εγχύσεις onabotulinumtoxinA για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας άνω άκρου μετά από ΑΕΕ: αντίχειρας-εντός-παλάμης (προσαρμογή από Simpson και συν., αναφορά 118)

Θέση υπερτονίας άκρου	Μύες			Συνολική δόση	Κατευθυνόμενη έγχυση (κυρίως με ηλεκτρομυογραφία)
	μακρύς καμπτήρας αντίχειρα	προσαγωγός αντίχειρα	βραχύς καμπτήρας αντίχειρα		
Αντίχειρας-εντός-παλάμης					Ναι
Ποσοστό μελών της επιτροπής που συστήνουν την έγχυση στο συγκεκριμένο μυ (%)	100	87,5	87,5		
Δόση	40	15	20	75	
Εύρος	40-50	10-20	12,5-20	50-75	
Συνολικός αριθμός σημείων έγχυσης στον μυ	2	1	1		

Πίνακας 14. Συμπεράσματα κειμένου ομοφωνίας Delphi Panel σχετικά με τις ενδομυϊκές εγχύσεις onabotulinumtoxinA για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας άνω άκρου μετά από ΑΕΕ: σφικτή γροθιά (προσαρμογή από Simpson και συν., αναφορά 118)

Θέση υπερτονίας άκρου	Μύες					Συνολική δόση	Κατευθυνόμενη έγχυση (κυρίως με ηλεκτρομυογραφία)
	επιπολής καμπτήρας δαχτύλων	εν τω βάθει καμπτήρας δαχτύλων	βραχύς καμπτήρας αντίχειρα	μακρύς καμπτήρας αντίχειρα	προσαγωγός αντίχειρα		
Σφικτή γροθιά							Ναι
Ποσοστό μελών της επιτροπής που συστήνουν την έγχυση στο συγκεκριμένο μυ (%)	100	100	75	100	75		
Δόση	50	50	15	25	10	150	
Εύρος	40-50	25-60	10-15	25-30	10-12,5	125-175	
Συνολικός αριθμός σημείων έγχυσης στον μυ	2	2	1	2	1		

Πίνακας 15. Συμπεράσματα κειμένου ομοφωνίας Delphi Panel σχετικά με τις ενδομυϊκές εγχύσεις onabotulinumtoxinA για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας άνω άκρου μετά από ΑΕΕ: οι 3 πιο συχνόι συνδυασμοί θέσεων υπερτονίας (προσαρμογή από Simpson και συν., αναφορά 118)

	Συνδυασμοί θέσεων υπερτονίας άνω άκρου	Αρχική συνολική δόση (μονάδες)	Μέγιστη συνολική δόση (μονάδες)
1	<ul style="list-style-type: none"> • προσαγωγή ώμου • κάμψη αγκώνα • κάμψη καρπού • σφικτή γροθιά 	300	400
2	<ul style="list-style-type: none"> • κάμψη αγκώνα • πρηνισμός πήχη • κάμψη καρπού • σφικτή γροθιά 	300	400
3	<ul style="list-style-type: none"> • κάμψη καρπού • σφικτή γροθιά 	200	300

την ανοιχτή φάση της μελέτης [125]. Κλινικά σημαντικό όφελος ως προς τη μείωση της υπερτονίας φάνηκε και στην μετα-ανάλυση 6 μελετών που περιελάμβαναν πρώιμες θεραπείες με βοτουλινική αλληταντοξίνη για τη σπαστικότητα άνω ή κάτω άκρου, χωρίς όμως να καταδειχθεί παράλληλα αξιοσημείωτη βελτίωση ως προς την αναπηρία και τη λειτουργικότητα [126]. Έτσι, φαίνεται ότι η έγκαιρη/πρώιμη εκκίνηση των θεραπειών είναι ασφαλής αλλά και ουσιαστικής σημασίας για το τελικό κλινικό αποτέλεσμα.

Η χρησιμότητα των επαναλαμβανόμενων χορηγήσεων βοτουλινικής αλληταντοξίνης Α κατα-

δείχθηκε στην τυχαίοποιημένη μελέτη σύγκρισης abobotulinumtoxinA και εικονικού φαρμάκου. Στην αρχική φάση της μελέτης παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη βελτίωση της σπαστικότητας του κάτω άκρου, ενώ στην φάση επέκτασης επιπλέον και όφελος ως προς την ταχύτητα βόδισης [127]. Επιπρόσθετα, μελέτες παρατήρησης επιβεβαιώνουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των μακροχρόνιων θεραπειών για την υπερτονία του κάτω άκρου με βοτουλινική αλληταντοξίνη, όπως αυτή από τον Mohammadi και συν. με διάρκεια έως 12 χρόνια [128]. Παρόμοια αποτελέσματα κυρίως ως προς την ασφάλεια ανα-

φέρουν οι Santamato και συν. οι οποίοι παρακολούθησαν για 2 έτη 20 ασθενείς με ΑΕΕ που αντιμετωπίστηκαν με 8 συνεδρίες ενδομυϊκών εγχύσεων με incobotulinumtoxinA (έως 840 μονάδες) για τη θεραπεία σπαστικότητας άνω ή/και κάτω άκρου [129].

Σχετικά με τις υψηλές δόσεις ενδομυϊκών εγχύσεων, φαίνεται από την αναδρομική μελέτη από τον Baricich και συν. ότι δόσεις onabotulinumtoxinA ≥ 600 μονάδες είναι αποτελεσματικές χωρίς σημαντικές παρενέργειες [130]. Οι πιο συχνές αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ο πόνος στο σημείο έγχυσης ή στο άκρο και η μυϊκή αδυναμία στο άκρο ($< 5\%$), ενώ οι σοβαρές επιπλοκές είναι πολύ σπάνιες ($< 1\%$). Επιπλέον, από τις τυχαίοποιημένες μελέτες δε φαίνεται να υπάρχει διαφορά στη συχνότητα των παρενεργειών μεταξύ ενεργού και εικονικού φαρμάκου [124].

Η ακρίβεια των ενδομυϊκών εγχύσεων βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης στο κάτω άκρο μπορεί να συμβάλει στη μεγιστοποίηση του κλινικού οφέλους. Οι Turna και συν. εφάρμοσαν κατευθυνόμενες μέσω υπερήχων ή ηλεκτρικής διέγερσης, χορηγήσεις αλλαντοτοξίνης στο γαστροκνήμιο, υποκνημίδιο και οπίσθιο κνημιαίο μύες και κατέγραψαν βελτίωση στην ταχύτητα βόδισης και το εύρος κίνησης [131].

Η Αμερικάνικη Ακαδημία Νευρολογίας συστήνει την επιλογή onabotulinumtoxinA ή abobotulinumtoxinA για τη σπαστικότητα του κάτω άκρου μετά από ΑΕΕ (Σύσταση επιπέδου Α), ενώ για τις incobotulinumtoxinA και rimabotulinumB δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρησιμοποίηση ή απόρριψη τους [105]. Παράλληλα, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρίας & της Αμερικάνικης Εταιρίας ΑΕΕ προτείνουν τη χορήγηση κατευθυνόμενων ενδομυϊκών εγχύσεων βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης (onabotulinumtoxinA ή abobotulinumtoxinA) στους μύς των κάτω άκρων για τη βελτίωση της σπαστικότητας που παρεμποδίζει τη βόδιση (Κατηγορία Ι, Επίπεδο Α) [114]. Σύμφωνα με την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος (SPC) στην Ελλάδα, ένδειξη για τη σπαστικότητα κάτω άκρου μετά από ΑΕΕ έχει μόνο

η onabotulinumtoxinA και οι εγχύσεις θα πρέπει να διενεργούνται στους παρακάτω μύς: στην έσω και έξω κεφαλή του γαστροκνημίου, στον υποκνημίδιο και στον οπίσθιο κνημιαίο (Πίνακας 16) [80]. Ωστόσο, από τις 16.04.2019, στο SPC θα αναφέρονται πλέον και οι μύες μακρός καμπτήρας του μεγάλου δακτύλου του ποδός, μακρός καμπτήρας των δακτύλων του ποδός και βραχύς καμπτήρας των δακτύλων του ποδός. Επίσης αναμένεται και η επίσημη έγκριση της abobotulinumtoxinA.

Ένα αντίστοιχο διεθνές κείμενο ομοφωνίας με αυτό που αφορούσε τη χορήγηση onabotulinumtoxinA στη σπαστικότητα του άνω άκρου μετά από ΑΕΕ δημοσιεύτηκε από την ίδια ομάδα (Delphi Panel) και για το κάτω άκρο. Τα συμπεράσματα συνοψίζονται στους Πίνακες 17-21. Σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης στη χορήγηση της βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης, η πλειοψηφία του πάνελ των ειδικών προτείνει: 1) την αύξηση της δόσης σε επόμενη συνεδρία (ποσοστό 90% του πάνελ), 2) την αύξηση του αριθμού των εγχυόμενων μυών (ποσοστό 80% του πάνελ), 3) την αλλαγή της διάλυσης του διαλύματος (60% του πάνελ) [132].

Ανεπιθύμητες ενέργειες και αίτια μη επαρκούς ανταπόκρισης στη βοτουλινική αλλαντοτοξίνη καθώς και στρατηγικές αντιμετώπισης της

Τονίζεται ότι οι μέγιστες συνιστώμενες δόσεις ανά συνεδρία σύμφωνα με Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες είναι 600 μονάδες για την onabotulinumtoxinA και την incobotulinumtoxinA και 1500 μονάδες για την abobotulinumtoxinA [115]. Πολύ συχνά η αρχική συνεδρία ενδομυϊκών εγχύσεων βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης μπορεί να μην επιφέρει το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα, το οποίο συνήθως αποκαλύπτεται μετά την επόμενες συνεδρίες. Τα συχνότερα αίτια «αποτυχίας» της πρώτης συνεδρίας είναι: 1) ακατάλληλη επιλογή μυϊκών ομάδων, 2) ανακριβής τοποθέτηση της βελόνας έγχυσης, 3) διάχυση του φαρμάκου από τους εγχυόμενους μύες, 4) ανεπαρκής δόση, 5) ακατάλληλη επιλογή ασθενών, 6) έλλειψη

Πίνακας 16. Δόσεις ενδομυϊκών εγχύσεων onabotulinumtoxinA για τη θεραπεία της σπαστικότητας του κάτω άκρου σύμφωνα με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος BOTOX®. Με πλάγια γράμματα σημειώνονται οι επιπλέον μύες και δόσεις που αναμένεται σύντομα να λάβουν επίσημη έγκριση

Mus	Δόση (μονάδες)/αριθμός σημείων έγχυσης
Γαστροκνήμιος	
Έσω κεφαλή	75/3
Έξω κεφαλή	75/3
υποκνημίδιος	75/3
οπίσθιος κνημιαίος	75/3
<i>μακρός καμπτήρας του μεγάλου δακτύλου του ποδός</i>	50/2
<i>μακρός καμπτήρας των δακτύλων του ποδός</i>	50/2
<i>βραχύς καμπτήρας των δακτύλων του ποδός</i>	25/1

Πίνακας 17. Συμπεράσματα κειμένου ομοφωνίας Delphi Panel σχετικά με τις ενδομυϊκές εγχύσεις onabotulinumtoxinA για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας κάτω άκρου μετά από ΑΕΕ: ισχίο σε προσαγωγή (προσαρμογή από Esquenazi και συν., αναφορά 132)

Θέση υπερτονίας	Μύες						Συνολική δόση
	μέγας προσαγωγός	μακρύς προσαγωγός	βραχύς προσαγωγός	ισχνός	ηλαγνοποϊίτης	έσω δικέφαλος μηριαίος	
Ποσοστό του πάνελ που εγκρίνει το συγκεκριμένο μυ (%)	87,5	75	77,8	25	25	37,5	
OnabotulinumtoxinA δόση (μονάδες)	100	75	25				200
OnabotulinumtoxinA εύρος δόσης (μονάδες)	75-150	75-80	20-25	25-40	25-150	50	150-200
Αριθμός σημείων έγχυσης για κάθε μυ	2	2	2				

Πίνακας 18. Συμπεράσματα κειμένου ομοφωνίας Delphi Panel σχετικά με τις ενδομυϊκές εγχύσεις onabotulinumtoxinA για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας κάτω άκρου μετά από ΑΕΕ: γόνατο σε κάμψη ή έκταση (προσαρμογή από Esquenazi και συν., αναφορά 132)

Θέση υπερτονίας	Μύες						Συνολική δόση
	έσω δικέφαλος μηριαίος	έξω δικέφαλος μηριαίος	γαστροκνήμιος	ηλαγνοποϊίτης	τείνων την πηλατιά περιτονία	ισχνός	
Ποσοστό του πάνελ που εγκρίνει το συγκεκριμένο μυ (%)	100	100	50	37,5	0	12,5	
OnabotulinumtoxinA δόση (μονάδες)	125	75					200
OnabotulinumtoxinA εύρος δόσης (μονάδες)	125	75	50-200	40-150	0	50	100-200
Αριθμός σημείων έγχυσης για κάθε μυ	4	4					
Γόνατο σε έκταση	ορθός μηριαίος	έξω πηλατός	έσω πηλατός	μέσος πηλατός	μέγας γηλουτιαίος		
Ποσοστό του πάνελ που εγκρίνει το συγκεκριμένο μυ (%)	87,5	87,5	75	50	12,5		
OnabotulinumtoxinA δόση (μονάδες)	100	50	50				200
OnabotulinumtoxinA εύρος δόσης (μονάδες)	80-125	50-70	50	35-75	40		125-200
Αριθμός σημείων έγχυσης για κάθε μυ	4	2	2				

Πίνακας 19. Συμπεράσματα κειμένου ομοφωνίας Delphi Panel σχετικά με τις ενδομυϊκές εγχύσεις onabotulinumtoxinA για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας κάτω άκρου μετά από ΑΕΕ: ιπποποδία (προσαρμογή από Esquenazi και συν., αναφορά 132)

Θέση υπερτονίας	Μύες								Συνολική δόση
	οπίσθιος κνημιαίος	γαστροκνήμιος	υποκνημίδιος	πρόσθιος κνημιαίος	μακρύς καμπτήρας δακτύλων	βραχύς καμπτήρας δακτύλων	μακρύς καμπτήρας μεγάλου δακτύλου	βραχύς καμπτήρας μεγάλου δακτύλου	
Ποσοστό του πάνελ που εγκρίνει το συγκεκριμένο μυ (%)	87,5	100	77,8	50	50	25	25	25	
OnabotulinumtoxinA δόση (μονάδες)	100	125	75						300
OnabotulinumtoxinA εύρος δόσης (μονάδες)	100	125	75-100	75	20-75	13-38	25-38	13-50	250-300
Αριθμός σημείων έγχυσης για κάθε μυ	2	4	4						

θεραπευτικού στόχου και εργαλείου αξιολόγησης του αποτελέσματος, 7) πρόοδος της υποκείμενης νόσου και 8) λάθη στην προετοιμασία του φαρμάκου [133]. Αντίθετα, η μόνιμη απουσία ανταπόκρισης οφείλεται κατά κανόνα στην δημιουργία αυτο-αντισωμάτων εναντίων της αλλαντοτοξίνης που πυροδοτείται από την επανάληψη της θεραπείας σε σύντομο χρονικό διάστημα (εντός 2-3 εβδομάδες) ή τη χρήση μεγάλων δόσεων [134].

Παράλληλα, αρκετές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν τη σημαντικότητα του συνδυασμού των θεραπειών βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης με μη φαρμακευτικές θεραπείες. Οι συνεδρίες αποκατάστασης συμβάλλουν αποφασιστικά στη βελτίωση της κινητικής λειτουργικότητας, του εύρους και της ταχύτητας κίνησης του παρεικού άκρου, όπως και της ταχύτητας βάδισης, όταν αυτές εφαρμόζονται μετά ή παράλληλα με τις εγχύσεις της βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης (Πίνακας 22) [135,136]. Επίσης, η κινησιοπερίδεση (τεχνική περίδεσης με ελαστική αυτοκόλλητη ταινία) διάρκειας 10 ημερών μετά από εγχύσεις βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης για τη σπαστικότητα του καρπού και των δακτύλων του άνω άκρου φαίνεται να υπερτερεί στην ενίσχυση του αποτελέσματος της αλλαντοτοξίνης σε σχέση με τις διατάσεις [137]. Σε ασθενείς με σπαστικότητα αστραγάλου/άκρου ποδός, ο συνδυασμός κατευθυνόμενων με υπερήχους εγχύσεων βοτουλινι-

κής αλλαντοτοξίνης με την εφαρμογή ορθώσεων και τις συνεδρίες αποκατάστασης μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την υπερτονία, την κινητικότητα και την ισορροπία [138].

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες διακρίνονται σε τοπικές και συστηματικές. Οι τοπικές περιλαμβάνουν πιθανό αιμάτωμα, μώλωπα, οίδημα και άλγος στο σημείο έγχυσης. Οι συστηματικές οφείλονται σε συστηματική διασπορά της αλλαντοτοξίνης από το σημείο έγχυσης με συνέπεια συστηματικές παρενέργειες (εικόνα μυασθενικής συνδρομής) όπως δυσφαγία, δυσαρθρία και δύσπνοια, ενώ συχνότερα εκδηλώνεται μόνο γενικευμένη μυϊκή αδυναμία λόγω υψηλών δόσεων του φαρμάκου. Αλλεργικές αντιδράσεις είναι εξαιρετικά σπάνιες, αλλά μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και με χαμηλές δόσεις [133]. Για την αποφυγή των επιπλοκών, συνιστάται η τήρηση των μέγιστων δόσεων του φαρμάκου ανά συνεδρία, των μεσοδιαστημάτων (3-4 μήνες) μεταξύ των συνεδριών, όπως και η προσεκτική ανασύσταση της αλλαντοτοξίνης στο τελικό διάλυμα. Επίσης, είναι σημαντική η ακριβής έγχυση εντός του επιθυμητού μυός ώστε να περιορίζεται η πιθανότητα διασποράς της αλλαντοτοξίνης. Όσον αφορά στη χορήγηση της βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή, μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη σύγκρισης 32 ασθενών (16 με σπαστικότητα μετά από ΑΕΕ) υπό αντιπηκτικά με

Πίνακας 20. Συμπεράσματα κειμένου ομοφωνίας Delphi Panel σχετικά με τις ενδομυϊκές εγχύσεις onabotulinumtoxinA για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας κάτω άκρου μετά από ΑΕΕ: πόδι/αστράγαλος σε πελματιαία κάμψη, μεγάλο δάκτυλο σε υπερέκταση, δάκτυλα σε κάμψη (προσαρμογή από Esquenazi και συν., αναφορά 132)

Θέση υπερτονίας	Μύες				Συνολική δόση
Πόδι/αστράγαλος σε πελματιαία κάμψη	γαστροκνήμιος	υποκνημίδιος	οπίσθιος κνημιαίος	μακρύς καμπτήρας δακτύλων	
Ποσοστό του πάνελ που εγκρίνει το συγκεκριμένο μυ (%)	100	100	50	12,5	
OnabotulinumtoxinA δόση (μονάδες)	125	75			200
OnabotulinumtoxinA εύρος δόσης (μονάδες)	125	75	25-75	20	200
Αριθμός σημείων έγχυσης για κάθε μυ	4	4			
Υπερέκταση μεγάλου δακτύλου	μακρύς καμπτήρας μεγάλου δακτύλου	μακρύς καμπτήρας μεγάλου δακτύλου κινητικό σημείο	μακρύς καμπτήρας δακτύλων		
Ποσοστό του πάνελ που εγκρίνει το συγκεκριμένο μυ (%)	100	12,5	25		
OnabotulinumtoxinA δόση (μονάδες)	50				50
OnabotulinumtoxinA εύρος δόσης (μονάδες)	50	38	25-30		50
Αριθμός σημείων έγχυσης για κάθε μυ	2				
Δάκτυλα σε κάμψη	μακρύς καμπτήρας δακτύλων	βραχύς καμπτήρας δακτύλων	μακρύς καμπτήρας μεγάλου δακτύλου	βραχύς καμπτήρας μεγάλου δακτύλου	
Ποσοστό του πάνελ που εγκρίνει το συγκεκριμένο μυ (%)	100	87,5	100	12,5	
OnabotulinumtoxinA δόση (μονάδες)	50	25	50		125
OnabotulinumtoxinA εύρος δόσης (μονάδες)	50-80	25	40-50	13	100-125
Αριθμός σημείων έγχυσης για κάθε μυ	2	1	2		

32 ασθενείς χωρίς αντιπηκτικά, σταθμισμένους ως προς τη νόσο, τους στοχευόμενους μυς, την ηλικία και το φύλο, δεν ανέδειξε αξιοσημείωτη αύξηση του κινδύνου αιματώματος από τις ενδομυϊκές εγχύσεις (με βελόνες 27G) στους ασθενείς που ελάμβαναν αντιπηκτικά (3% έναντι 2%). Μάλιστα, και στις δύο ομάδες, όλα τα περιστατικά αιματώματος αφορούσαν εγχύσεις για την αντιμετώπιση βλεφαρόσπασμου ή ημίσπασμου προσώπου [139]. Ένα πρόσφατο κείμενο ομοφωνίας (Delphi-Based Consensus) σχετικά με τις

ενδομυϊκές εγχύσεις βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά αναφέρει ότι οι εγχύσεις δε θα πρέπει να αναβλήθουν όποιοι και αν είναι μύες που χρήζουν αντιμετώπισης. Επιπλέον, συνιστάται η χρησιμοποίηση 25G ή λεπτότερων βελόνων έγχυσης για μύες του εν τω βάθει διαμερίσματος των κάτω άκρων και ταυτόχρονα τιμή INR (international normalized ratio) ≤ 3.5 . Παράλληλα, σε περιπτώσεις κυμαινόμενων τιμών INR ή υποψίας αιμορραγικής

Πίνακας 21. Συμπεράσματα κειμένου ομοφωνίας Delphi Panel σχετικά με τις ενδομυϊκές εγχύσεις onabotulinumtoxinA για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας κάτω άκρου μετά από ΑΕΕ: οι 3 πιο συχνοί συνδυασμοί θέσεων υπερτονίας (προσαρμογή από Esquenazi και συν., αναφορά 132)

Θέσεις υπερτονίας	Τυπική δόση έναρξης (μονάδες)	Μέγιστη δόση (μονάδες)
ιπποποδία, δάκτυλα σε κάμψη	400	600
γόνατο σε έκταση πόδι/αστράγαλος σε πελματιαία κάμψη	400	600
πόδι/αστράγαλος σε πελματιαία κάμψη δάκτυλα σε κάμψη	300	500

Πίνακας 22. Θεραπεία της σπαστικότητας με βοτουλινική αλληταντοξίνη ανάλογα με την χρονική φάση του ΑΕΕ

Σπαστικότητα σε οξεία φάση	Σπαστικότητα σε υποξεία φάση	Σπαστικότητα σε χρόνια φάση
Έγχυση σε μικρή ομάδα μυών με εστιακή σπαστικότητα	Στρατηγική επιλογή πολλών μυών	Στρατηγική επιλογή περισσότερων μυών που εμφανίζουν σπαστικότητα αλλά και δυστονία
Μικρότερη δοσολογία ανά μυ	Ανάγκη για έγχυση περισσότερων μονάδων	Ανάγκη για έγχυση περισσότερων μονάδων
Πρόγραμμα αποκατάστασης	Πρόγραμμα αποκατάστασης	Πρόγραμμα αποκατάστασης
Χρήση ρομποτικού μηχανήματος παθητικο-ενεργητικής εκτέλεσης της κίνησης	Τοποθέτηση εκτατικών ορθώσεων άνω άκρου και ειδική όρθωση ποδοκνημικής για λειτουργική βάρδιση	Τοποθέτηση δυναμικών ορθώσεων μεταβλητής γωνίας
Εκμάθηση από την αρχή του σωστού πρότυπου κίνησης και βάρδισης	Εκμάθηση νέου προτύπου κίνησης και βάρδισης	Πιθανή διορθωτική ορθοπαιδική επέμβαση μετά την έγχυση βοτουλινικής αλληταντοξίνης

διάθεσης, συνιστάται να υπάρχει πρόσφατος (τις τελευταίες 2-3 ημέρες) έλεγχος του INR. Σχετικά με τα άμεσα από του στόματος αντιπηκτικά (DOACs) ισχύουν τα ίδια μέτρα και επιφυλάξεις όπως και στους ασθενείς υπό βαρφαρίνη και τιμές INR εντός των θεραπευτικών ορίων και επιπλέον δε συνιστάται καμία τροποποίηση της δοσολογίας τους πριν τις ενδομυϊκές εγχύσεις βοτουλινικής αλληταντοξίνης [140].

Σχετικά με τη παραγωγή αντισωμάτων εναντίον της αλληταντοξίνης, η καθιερωμένη κλινική πράξη εφαρμόζει την επανάληψη των συνεδριών σε διάστημα όχι μικρότερο των 12 εβδομάδων. Η μετα-ανάλυση από Fabbri και συν. που συμπεριέλαβε 1170 ασθενείς με σπαστικότητα, αναφέρει παρουσία αντισωμάτων στο 6% αυτών των ασθενών. Τονίζεται ότι μόλις το 4% των ασθενών με διαρκή κλινική ανταπόκριση στην αλληταντοξίνη είχαν αντισώματα σε αντίθεση με το 54% αυτών χωρίς δευτερογενή κλινική ανταπόκριση. Ωστόσο, από την παρούσα μετα-ανάλυση και ανασκόπηση και λόγω της ετερογένειας των δεδομένων που μελετήθηκαν, δεν μπορούν να προκύψουν στοιχεία ως προς τους παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με την παραγωγή των αυτο-αντισωμάτων [141]. Τέλος, υπάρχουν περιορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα ότι η χορήγηση incobotulinumtoxinA, ακόμη και σε βραχεία μεσοδιαστήματα <12 εβδομάδες, μπορεί

να σχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα δημιουργίας αυτο-αντισωμάτων [142].

Ενδοραχιαία χορήγηση βακλοφαίνης

Σχετικά πιο πρόσφατα, στη θεραπευτική φαρέτρα κατά της σπαστικότητας μετά από ΑΕΕ εισήχθη η συνεχής ενδοραχιαία χορήγηση βακλοφαίνης μέσω αντλίας ελεγχόμενης έγχυσης (ενδοραχιαία βακλοφαίνη: EB). Αρχικά, δύο περιορισμένου μεγέθους τυχαίοποιημένες μελέτες συνέκριναν την EB με την έγχυση φυσιολογικού ορού. Οι μελέτες αυτές έδειξαν βελτίωση ως προς τις κλίμακες εκτίμησης της σπαστικότητας, χωρίς μείωση της μυϊκής ισχύος αντίπλευρα από την πάρεση, με το αποτέλεσμα να διατηρείται έως και τουλάχιστον 12 μήνες [143, 144]. Λίγο μεταγενέστερες μελέτες παρατήρησης που περιελάμβαναν ασθενείς με ΑΕΕ και που χρησιμοποίησαν είτε μόνο άπαξ χορηγήσεις του φαρμάκου είτε συνεχείς εγχύσεις αυτού, σε συνδυασμό με φυσιοθεραπεία, ανέδειξαν επιπλέον όφελος ως προς τη ταχύτητα βάρδισης [145-147].

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, ένα πάνελ ειδικών εκπόνησε ένα κείμενο ομοφωνίας σχετικά με την εφαρμογή EB σε ασθενείς με σπαστικότητα μετά από ΑΕΕ το 2006. Αναφέρεται μεταξύ άλλων, ότι η θεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς που δεν αντα-

ποκρίθηκαν ή εμφάνισαν έντονες παρενέργειες από τις άλλες θεραπείες. Επιπρόσθετα, τονίζεται ότι σημαντικότερος παράγοντας στην επιλογή των ασθενών είναι η λειτουργική επίπτωση και όχι απλώς η σοβαρότητα της σπαστικότητας. Γενικά, υποψήφιοι για EB είναι τόσο ασθενείς με υψηλή όσο και χαμηλή υπολειπόμενη λειτουργικότητα, μιας και στην πρώτη ομάδα οι στόχοι περιλαμβάνουν την περαιτέρω συνέχιση της βελτίωσης της λειτουργικότητας, ενώ στη δεύτερη την πρόληψη των επιπλοκών, τη συμπτωματική ανακούφιση και τη μείωση του φορτίου του φροντιστή. Ιδανικά όμως, η παρουσία υπολειπόμενης μυϊκής ισχύος τουλάχιστον 2 στην κλίμακα αξιολόγησης από 0-5 σχετίζεται με πιο αξιοσημείωτη λειτουργική βελτίωση μετά από EB. Επίσης, αναφέρεται ότι η έναρξη της θεραπείας μπορεί να γίνει ακόμα και εντός 3-6 μηνών από το ΑΕΕ [148]. Ένα πιο πρόσφατο κείμενο ομοφωνίας προτείνει ότι η EB αποτελεί λογική επιλογή όταν η σπαστικότητα επηρεάζει την λειτουργικότητα, την άνεση, την κινητικότητα, την τοποθέτηση των μελών και τη στάση του σώματος ή την παροχή βοήθειας από τον φροντιστή και τονίζει ότι η συγκεκριμένη θεραπεία δε θα πρέπει να προσφέρεται μόνο σε περίπτωση αποτυχίας των άλλων θεραπειών [149].

Το κλινικό όφελος της EB έναντι των από του στόματος φαρμάκων φαίνεται να διατηρείται για αρκετά χρόνια μετά την εμφύτευση της αντλίας παρά την πιθανή ανάγκη συχνής αναπροσαρμογής της δόσης έγχυσης [150,151]. Η υπεροχή της EB σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία αναδεικνύεται και στην πρόσφατη, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη SISTERS (Spasticity In Stroke-Randomised Study) όπου συμπεριλήφθηκαν 60 ασθενείς με σπαστικότητα σε τουλάχιστον δύο άκρα και MAS σκορ ≥ 3 σε τουλάχιστον δύο μυϊκές ομάδες. Μετά από 6 μήνες η EB οδήγησε σε μεγαλύτερη βελτίωση στην κλίμακα MAS, χωρίς καταγραφή σημαντικών επιπλοκών [152].

Η EB αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαίσθησία στην βακλοφαίνη και ενεργές λοιμώξεις. Η ύπαρξη βαλβιδίας παροχέτευσης υδροκεφάλου και το ιστορικό επιληψίας δεν αποτελούν απόλυτες αντενδείξεις. Τέλος, σε ασθενείς με ΑΕΕ που λαμβάνουν αντιπηκτικά συνιστάται η θεραπεία γεφύρωσης (bridging therapy) με ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους για την τοποθέτηση της αντλίας [149].

Συμπεράσματα και κατευθυντήριες οδηγίες

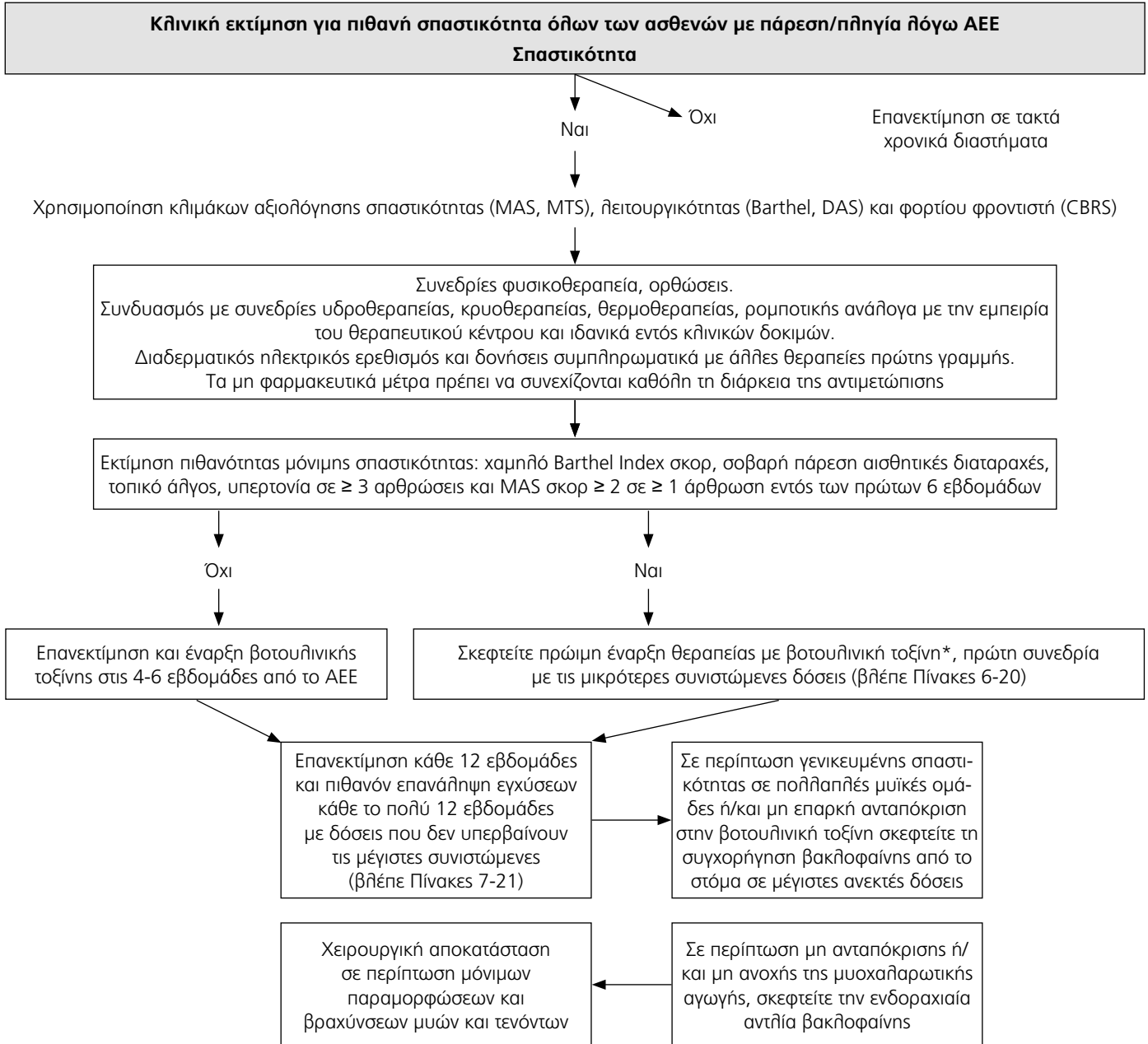
Ένας προτεινόμενος πρακτικός θεραπευτικός αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας μετά το ΑΕΕ συνοψίζεται στην Εικόνα 2. Τα βασικά θεραπευτικά βήματα του εν λόγω αλγορίθμου συνοψίζονται παρακάτω:

- Όλοι οι ασθενείς με ΑΕΕ και πάρεση ή πηληγία του άνω άκρου ή και κάτω άκρου πρέπει να εκτιμώνται κλινικά εντός 4-6 εβδομάδων από το ΑΕΕ για πιθανή παρουσία σπαστικότητας αμέσως και για το κίνδυνο

εμφάνισης αυτής. Παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μόνιμης σπαστικότητας είναι: 1) υπέρταση σε 3 ή περισσότερες αρθρώσεις και σκορ MAS ≥ 2 σε τουλάχιστον μία άρθρωση εντός των πρώτων 6 εβδομάδων από το ΑΕΕ, 2) ο βαθμός πάρεσης του άκρου, 3) το χαμηλό Barthel Index Score, 4) η παρουσία αισθητικών διαταραχών και άλγους.

- Η αρχική κλινική εκτίμηση της σπαστικότητας πρέπει να περιλαμβάνει τη συμπλήρωση καθιερωμένων κλιμάκων αξιολόγησης της υπέρτασης, της λειτουργικότητας, του φορτίου του φροντιστή και πιθανώς και την ποιότητα ζωής του ασθενούς.
- Οι συνεδρίες αποκατάστασης (μεταξύ άλλων εργοθεραπείας και φυσιοθεραπείας) είναι θεμελιώδους σημασίας, πρέπει να ξεκινούν το ταχύτερο δυνατόν μετά από το ΑΕΕ και να συνεχίζονται καθ' όλη τη διάρκεια της αντιμετώπισης του ασθενούς με κινητικά προβλήματα και σπαστικότητα.
- Μη φαρμακευτικές τεχνικές όπως η υδροθεραπεία, η κρυοθεραπεία, η θερμοθεραπεία, οι νευροαναπτυσιακές ανασταλτικές τεχνικές και η ρομποτική αποκατάσταση συνιστάται να εφαρμόζονται από θεραπευτικά κέντρα με εμπειρία, κατά περίπτωση και ιδανικά εντός του πλαισίου κλινικών δοκιμών.
- Ο διαδερμικός ηλεκτρικός νευρικός ερεθισμός, οι δονήσεις και οι ορθώσεις/ κηδεμόνες δύναται να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικά μαζί με άλλες θεραπείες πρώτης γραμμής της σπαστικότητας.
- Οι ενδομυϊκές εγχύσεις βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης Α αποτελούν πρώτη εκλογή θεραπεία της σπαστικότητας του άνω ή/και κάτω άκρου μετά από ΑΕΕ. Σε περιπτώσεις πρώιμης εμφάνισης υπέρτασης δύναται να ξεκινήσει η χορήγηση και εντός της οξείας φάσης, εντός 4-6 εβδομάδων από το ΑΕΕ. Η θεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται από ιατρούς με κατάλληλη εκπαίδευση και εμπειρία.
- Η θεραπεία με βοτουλινική αλλαντοτοξίνη Α πρέπει να συνδυάζεται απαραίτητα με συνεδρίες αποκατάστασης και κατά περίπτωση με την εφαρμογή ορθώσεων/κηδεμόνων, ηλεκτρικού νευρικού ερεθισμού ή δονήσεων. Ο συνδυασμός με άλλου τύπου τεχνικές, όπως η ρομποτική τεχνολογία, στηρίζεται στην εμπειρία του εκάστοτε θεραπευτικού κέντρου και συνιστάται κατά περίπτωση και ιδανικά εντός του πλαισίου κλινικών δοκιμών.
- Η μέγιστη συνολική δόση βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης ανά συνεδρία είναι 600 μονάδες για την onabotulinumtoxinA και την incobotulinumtoxinA και 1500 μονάδες για την abobotulinumtoxinA. Προτείνεται η κατευθυνόμενη από υπερήχους ή η κατευθυνόμενη από ηλεκτρομυογραφία έγχυση καθώς και η χρησιμοποίηση βελόνων $\geq 27G$. Η λήψη αντιπηκτικών δεν αποτελεί αντένδειξη για την έγχυση της αλλαντοτοξίνης.
- Η μόνη βοτουλινική αλλαντοτοξίνη Α που έχει ένδειξη σύμφωνα με το επίσημο φύλλο οδη-

Εικόνα 2. Σχηματική σύνοψη των συνιστώμενων κατευθύνσεων για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας των άκρων μετά από ΑΕΕ



ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, DAS: Disability Assessment Scale, CBRS: Care Burden Rating Scale, MAS: Modified Ashworth Scale, MTS: Modified Tardieu Scale

γίων του φαρμάκου (SPC) στην Ελλάδα είναι η onabotulinumtoxinA

- Συνιστάται η χρησιμοποίηση χαμηλότερων συνολικών δόσεων κατά την πρώτη συνεδρία, 100-300 μονάδες onabotulinumtoxinA για το άνω άκρο και 200-400 μονάδες onabotulinumtoxinA για το κάτω άκρο. Ανάλογα με το αποτέλεσμα και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι συνολικές δόσεις μπορούν να αυξηθούν κατά τις επόμενες συνεδρίες. Υπέρβαση των μέγιστων συνιστώμενων δόσεων συνιστάται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις με συμ-

μετοχή πολλών μυϊκών ομάδων και παράλληλα περιορισμένη ανταπόκριση σε προηγούμενες συνεδρίες με μικρότερες δόσεις, καθώς και μόνο από ιατρούς με μεγάλη εμπειρία στη χρήση βοτουλινικής αλλαντοτοξίνης.

- Η επανάληψη των εγχύσεων αλλαντοτοξίνης δε θα πρέπει να γίνεται σε χρονικού διάστημα μικρότερο των 12 εβδομάδων, ανεξαρτήτως των συνολικών δόσεων.
- Τα από του στόματος μυοχαλαρωτικά φάρμακα δε συνιστώνται ως πρώτης γραμμής θεραπεία για

την αντιμετώπιση της σπαστικότητας μετά από ΑΕΕ. Ωστόσο, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις αδυναμίας χορήγησης βοτουλινικής αλληλντοτοξίνης (δυσανεξία στην αλληλντοτοξίνη, άρνηση ασθενούς, μη εφικτή χορήγηση για πρακτικούς λόγους όπως δυσχερής μετακίνηση ασθενούς, μη αποτελεσματικότητα αλληλντοτοξίνης λόγω παραγωγής αυτο-αντισωμάτων) και σε περιπτώσεις περιορισμένης ανταπόκρισης στην βοτουλινική αλληλντοτοξίνη, ειδικά σε περιπτώσεις γενικευμένης σπαστικότητας. Η έναρξη της αγωγής γίνεται με μικρές δόσεις και προοδευτική τιτλοποίηση ανάλογα με την ανταπόκριση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Συνιστάται ο συνδυασμός τους με μη φαρμακευτικές θεραπείες.

- Σε περιπτώσεις ανθεκτικότητας στις προηγούμενες θεραπείες ή/και μη ανοχής τους συνιστάται η εφαρμογή αντλίας συνεχούς ενδοραχιαίας χορήγησης βακλοφαίνης. Τονίζεται ότι η θεραπεία αυτή πρέπει να προτείνεται έγκαιρα σε περιπτώσεις σοβαρής σπαστικότητας και πλήρως ανταπόκρισης σε μη επεμβατικά μέσα, ώστε να αποφευχθούν πιθανές μόνιμες παραμορφώσεις από την εμμένουσα σπαστικότητα.
- Οι μόνιμες παραμορφώσεις και βραχύνσεις μυών και τενόντων δύναται να αντιμετωπίζονται χειρουργικά.

Βιβλιογραφία

1. World Health Organization. (2004). The atlas of heart disease and stroke / Judith Mackay and George Mensah; with Shanthi Mendis and Kurt Greenland. Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/43007>.
2. Seshadri S, Wolf PA. Lifetime risk of stroke and dementia: current concepts, and estimates from the Framingham Study. *Lancet Neurol*. 2007;6:1106-1114.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e2-e220.
4. <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>
5. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:948-954.
6. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al; CDBE2010Study Group. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21:718-779.
7. Tsvigoulis G, Patousi A, Pikilidou M, Birbilis T, Katsanos AH, Mantatzis M, et al. Stroke incidence and outcomes in northeastern Greece: the Evros stroke registry. *Stroke*. 2018;49:288-295.
8. Vasiliadis AV, Zikić M. Current status of stroke epidemiology in Greece: a panorama. *Neurol Neurochir Pol*. 2014;48:449-457.
9. Lance J. Symposium synopsis. In Feldman RJ, Young RR, Koella WP. eds. Spasticity disordered motor control. Chicago: Year Book, 1980;485-494.
10. Young RR. Spasticity: A review. *Neurology*. 1994;44:S12-S20.
11. Thibaut A, Chatelle C, Ziegler E, Bruno MA, Laureys S, Gosseries O. Spasticity after stroke: physiology, assessment and treatment. *Brain Inj*. 2013;27:1093-1105.
12. Petropoulou KB, Panourias IG, Rapidi CA, Sakas DE. The phenomenon of spasticity: a pathophysiological and clinical introduction to neuromodulation therapies. *Acta Neurochir Suppl*. 2007;97:137-144.
13. Denny-Brown D. The cerebral control of movement. Liverpool: University Press; 1966:124-143.
14. Martin A, Abogunrin S, Kurth H, Dinot J. Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: A systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:111-122.
15. Olver J, Esquenazi A, Fung VS, Singer BJ, Ward AB; Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for lower limb disorders of movement and muscle tone in adults: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010;17 Suppl 2:57-73.
16. Mayer NH, Esquenazi A. Muscle overactivity and movement dysfunction in the upper motoneuron syndrome. *Physical Medicine & Rehabilitation Clinics of North America*. 2003;14:855-883.
17. Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology*. 2013;80:S13-19.
18. Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud*. 1988;10:61-63.
19. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987;67:206-207.
20. Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christie W, Faiss JH, Mueller J. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol*. 2010 ;257:1067-1072.
21. Hefter H, Jost WH, Reissig A, Zakine B, Bakheit AM, Wissel J. Classification of posture in post-stroke upper limb spasticity: A potential decision tool for botulinum toxin A treatment? *International Journal of Rehabilitation Research*. 2012;35:227-233.
22. Marciniak C. Poststroke hypertonicity: Upper limb assessment and treatment. *Topics in Stroke Re-*

- habilitation. 2011;18:179-194.
23. Voerman GE, Gregoric M, Hermens HJ. Neurophysiological methods for the assessment of spasticity: The Hoffmann reflex, the tendon reflex, and the stretch reflex. *Disability & Rehabilitation*. 2005;27:33-68.
 24. Nielsen J, Petersen N, Ballegaard M, Biering-Sørensen F, Kiehn O. H-reflexes are less depressed following muscle stretch in spastic spinal cord injured patients than in healthy subjects. *Experimental Brain Research*. 1993;97:173-176.
 25. Yaşar E, Adigüzel E, Kesikburun S, Yenihayat I, Yilmaz B, Alaca R, et al. Assessment of forearm muscle spasticity with sonoelastography in patients with stroke. *Br J Radiol*. 2016;89:20160603.
 26. Posteraro F, Crea S, Mazzoleni S, Berteau M, Ciobanu I, Vitiello N, et al. Technologically-advanced assessment of upper-limb spasticity: a pilot study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018;54:536-544.
 27. Petropoulou K. Managing Spasticity with a Focus on Rehabilitation. International Neuromodulation Society, 2017.
 28. Esquenazi A. Evaluation and management of spastic gait in patients with traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2004;19:109-118.
 29. Held J, Pierrot-Deseilligny E. *Reéducation Motrice des Affections Neurologiques*. Paris: J.B. Baillière; 1969.
 30. Lee KC, Carson L, Kinnin E, Patterson V. The Ashworth Scale: A reliable and reproducible method of measuring spasticity. *Journal of Neurological Rehabilitation*. 1989;3:205-209.
 31. Ghotbi N, Nakhostin Ansari N, Naghdi S, Hasson S. Measurement of lower-limb muscle spasticity: Intrarater reliability of Modified Modified Ashworth Scale. *Journal of Rehabilitation Research & Development*. 2011;48:83-88.
 32. Mehrholz J, Major Y, Meissner D, Sandi-Gahun S, Koch R, Pohl M. The influence of contractures and variation in measurement stretching velocity on the reliability of the Modified Ashworth Scale in patients with severe brain injury. *Clinical Rehabilitation*. 2005;19:63-72.
 33. Mehrholz J, Wagner K, Meissner D, Grundmann K, Zange C, Koch R, et al. Reliability of the Modified Tardieu Scale and the Modified Ashworth Scale in adult patients with severe brain injury: A comparison study. *Clinical Rehabilitation*. 2005;19:751-759.
 34. Yelnik AP, Simon O, Parratte B, Gracies JM. How to clinically assess and treat muscle overactivity in spastic paresis. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2010;42:801-807.
 35. Katz RT, Rovai GP, Brait C, Rymer WZ. Objective quantification of spastic hypertonia: Correlation with clinical findings. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*. 1992;73:339-347.
 36. Gracies JM, Marosszeky JE, Renton R, Sandanam J, Gandevia SC, Burke D. Short-term effects of dynamic lycra splints on upper limb in hemiplegic patients. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2000;81:1547-1555.
 37. King T. A scale for more definitive measurement of hypertonicity. Paper presented at the Occupational Therapy Forum, Stockholm, 1987.
 38. Gregson JM, Leathley M, Moore AP, Sharma AK, Smith TL, Watkins CL. Reliability of the Tone Assessment Scale and the modified Ashworth scale as clinical tools for assessing poststroke spasticity. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*. 1999;80:1013-1016.
 39. Doan QV, Brashear A, Gillard PJ, Varon SF, Vandenburg AM, Turkel CC, Elovic EP. Relationship between disability and health-related quality of life and caregiver burden in patients with upper limb poststroke spasticity. *PM R*. 2012;4:4-10.
 40. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-65.
 41. Granger CV, Hamilton BB, Gresham GE, Kramer AA. The stroke rehabilitation outcome study: Part II. Relative merits of the total Barthel index score and a four-item subscore in predicting patient outcomes. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*. 1989; 70:100-103.
 42. Brashear A, Zafonte R, Corcoran M, Galvez-Jimenez N, Gracies JM, Gordon MF, et al. Inter- and intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper limb poststroke spasticity. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2002;83:1349-1354.
 43. Cummings JL, Frank JC, Cherry D, Kohatsu ND, Kemp B, Hewett L, et al. Guidelines for managing Alzheimer's disease: part I. Assessment. *Am Fam Physician*. 2002;65:2263-2272.
 44. RCP. Spasticity in adults: management using botulinum toxin. National guidelines. London: RCP, 2009.
 45. Turner-Stokes L, Ward C. BSRM Standards for rehabilitation services mapped on to the National Service Framework for long-term conditions. RCP and BSRM Guidelines. 2009.
 46. Harvey L, Herbert R, Crosbie J. Does stretching induce lasting increases in joint ROM? A systematic review. *Physiotherapy Research International*. 2002;7:1-13.
 47. Harvey LA, Katalinic OM, Herbert RD, Moseley AM, Lannin NA, Schurr K. Stretch for the treatment and prevention of contractures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD007455.
 48. Harvey LA, Katalinic OM, Herbert RD, Moseley

- AM, Lannin NA, Schurr K. Stretch for the treatment and prevention of contracture: an abridged republication of a Cochrane Systematic Review. *J Physiother.* 2017;63:67-75.
49. Morris SL, Dodd KJ, Morris ME. Outcomes of progressive resistance strength training following stroke: A systematic review. *Clinical Rehabilitation.* 2004;18:27-39.
 50. Bobath B. The application of physiological principles to stroke rehabilitation. *Practitioner.* 1979;223:793-794.
 51. Wang RY, Chen HI, Chen CY, Yang YR. Efficacy of Bobath versus orthopaedic approach on impairment and function at different motor recovery stages after stroke: a randomized controlled study. *Clin Rehabil.* 2005;19:155-164.
 52. Ansari NN, Naghdi S. The effect of Bobath approach on the excitability of the spinal alpha motor neurones in stroke patients with muscle spasticity. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2007;47:29-36.
 53. Sunnerhagen KS, Olver J, Francisco GE. Assessing and treating functional impairment in poststroke spasticity. *Neurology.* 2013;80:S35-44.
 54. Zarantonello MM, Stefani MA, Comel JC. Electromyographic analysis of constraint-induced movement therapy effects in patients after stroke in chronic course. *J Phys Ther Sci.* 2017;29:1883-1888.
 55. Kondo T, Kakuda W, Yamada N, Shimizu M, Abo M. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy on motor neuron excitability in poststroke hemiparetic patients: a neurophysiological investigation using F-wave parameters. *Int J Neurosci.* 2015;125:25-31.
 56. Barros Galvao SC, Borba Costa dos Santos R, Borba dos Santos P, Cabral ME, Monte-Silva K. Efficacy of coupling repetitive transcranial magnetic stimulation and physical therapy to reduce upper-limb spasticity in patients with stroke: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med and Rehabil.* 2014;95:222-229.
 57. Calabrò RS, Naro A, Russo M, Milardi D, Leo A, Filoni S, et al. Is two better than one? Muscle vibration plus robotic rehabilitation to improve upper limb spasticity and function: A pilot randomized controlled trial. *PLoS One.* 2017;12:e0185936.
 58. Gobbo M, Gaffurini P, Vacchi L, Lazzarini S, Villafane J, Orizio C, et al. Hand passive mobilization performed with robotic assistance: acute effects on upper limb perfusion and spasticity in stroke survivors. *Biomed Res Int.* 2017;2017:2796815.
 59. Gatti MA, Freixes O, Fernández SA, Rivas ME, Crespo M, Waldman SV, et al. Effects of ankle foot orthosis in stiff knee gait in adults with hemiplegia. *J Biomech.* 2012;45:2658-2661.
 60. Cakar E, Durmus O, Tekin L, Dincer U, Kiralp MZ. The ankle-foot orthosis improves balance and reduces fall risk of chronic spastic hemiparetic patients. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2010;46:363-368.
 61. Andringa AS, Van de Port IG, Meijer JW. Tolerance and effectiveness of a new dynamic hand-wrist orthosis in chronic stroke patients. *Neuro-Rehabilitation.* 2013;33:225-231.
 62. Andringa A, van de Port I, Meijer JW. Long-term use of a static hand-wrist orthosis in chronic strokepatients: a pilot study. *Stroke Res Treat.* 2013;2013:546093.
 63. Zhou M, Li F, Lu W, Wu J, Pei S. Efficiency of neuromuscular electrical stimulation and transcutaneous nerve stimulation on hemiplegic shoulder pain: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99:1730-1739.
 64. Jung KS, In TS, Cho HY. Effects of sit-to-stand training combined with transcutaneous electrical stimulation on spasticity, muscle strength and balance ability in patients with stroke: A randomized controlled study. *Gait Posture.* 2017;54:183-187.
 65. Park J, Seo D, Choi W, Lee S. The effects of exercise with TENS on spasticity, balance, and gait in patients with chronic stroke: a randomized controlled trial. *Med Sci Monit.* 2014;20:1890-1896.
 66. Sharififar S, Shuster JJ, Bishop MD. Adding electrical stimulation during standard rehabilitation after stroke to improve motor function. A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2018;61:339-344.
 67. Kwong PW, Ng GY, Chung RC, Ng SS. Transcutaneous electrical nerve stimulation improves walking capacity and reduces spasticity in stroke survivors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2018;32:1203-1219.
 68. Picelli A, Dambruoso F, Bronzato M, Barausse M, Gandolfi M, Smania N. Efficacy of therapeutic ultrasound and transcutaneous electrical nerve stimulation compared with botulinum toxin type A in the treatment of spastic equinus in adults with chronic stroke: a pilot randomized controlled trial. *Top Stroke Rehabil.* 2014;21:S8-16.
 69. Hulme A, MacLennan WJ, Ritchie RT, John VA, Shotton PA. Baclofen in the elderly stroke patient its side-effects and pharmacokinetics. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 1985;29:67-469.
 70. Lindsay C, Kouzouna A, Simcox C, Pandyan AD. Pharmacological interventions other than botulinum toxin for spasticity after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD010362.
 71. Mizuno S, Takeda K, Maeshima S, Shigeru S. Effect of oral baclofen on spasticity poststroke: re-

- sponders versus non-responders. *Top Stroke Rehabil.* 2018;1-7.
72. Halpern R, Gillard P, Graham GD, Varon SF, Zorowitz RD. Adherence associated with oral medications in the treatment of spasticity. *PM R.* 2013;5:747-756.
 73. Olvey EL, Armstrong EP, Grizzle AJ. Contemporary pharmacologic treatments for spasticity of the upper limb after stroke: A systematic review. *Clinical Therapy.* 2010;32: 2282-2303.
 74. Chang E, Ghosh N, Yanni D, Lee S, Alexandru D, Mozaffar T. A review of spasticity treatments: Pharmacological and interventional approaches. *Crit Rev Phys Rehabil Med.* 2013;25:11-22.
 75. Ward A, Chaffman MO, Sorkin EM. Dantrolene. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in malignant hyperthermia, the neuroleptic malignant syndrome and an update of its use in muscle spasticity. *Drugs.* 1986;32:130-168.
 76. Marinelli L, Balestrino M, Mori L, Puce L, Rosa GM, Giorello L, et al. A randomised controlled cross-over double-blind pilot study protocol on THC: CBD oromucosal spray efficacy as an add-on therapy for post-stroke spasticity. *BMJ Open.* 2017;7:e016843.
 77. Das TK, Park DM. Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity. *Postgrad Med J.* 1989;65:208-210.
 78. Tehran DA, Pirazzini M. Novel Botulinum Neurotoxins: Exploring Underneath the Iceberg Tip. *Toxins (Basel).* 2018;10.
 79. Jabbari B. History of botulinum toxin treatment in movement disorders. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2016;6:394.
 80. https://www.ema.europa.eu/documents/referal/botox-article-29-referral-annex-i-ii-iii_el.pdf.
 81. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/964/smpc>.
 82. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2162/smpc>.
 83. Bhakta BB, Cozens JA, Bamford JM, Chamberlain MA. Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996 Jul;61:30-35.
 84. Sampaio C, Ferreira JJ, Pinto AA, Crespo M, Ferro JM, Castro-Caldas A. Botulinum toxin type A for the treatment of arm and hand spasticity in stroke patients. *Clin Rehabil.* 1997;11:3-7.
 85. Lagalla G, Danni M, Reiter F, Ceravolo MG, Provinciali L. Post-stroke spasticity management with repeated botulinum toxin injections in the upper limb. *Am J Phys Med Rehabil.* 2000;79:377-384.
 86. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology.* 1996;46:1306-1310.
 87. Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil.* 2000;14:5-13.
 88. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69:217-221.
 89. McCrory P, Turner-Stokes L, Baguley IJ, De Graaff S, Katrak P, Sandanam J, et al. Botulinum toxin A for treatment of upper limb spasticity following stroke: a multi-centre randomized placebo-controlled study of the effects on quality of life and other person-centred outcomes. *J Rehabil Med.* 2009;41:536-44.
 90. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh VD, Marciniak C, Do M, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med.* 2002;347:395-400.
 91. Santamato A, Micello MF, Panza F, Fortunato F, Baricich A, Cisari C, et al. Can botulinum toxin type A injection technique influence the clinical outcome of patients with post-stroke upper limb spasticity? A randomized controlled trial comparing manual needle placement and ultrasound-guided injection techniques. *J Neurol Sci.* 2014;347:39-43.
 92. Grigoriu AI, Dinomais M, Rémy-Néris O, Brochard S. Impact of injection-guiding techniques on the effectiveness of botulinum toxin for the treatment of focal spasticity and dystonia: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96:2067-2078.
 93. O'Brien CF. Injection techniques for botulinum toxin using electromyography and electrical stimulation. *Muscle Nerve Suppl.* 1997;6:S176-180.
 94. Borg J, Ward AB, Wissel J, Kulkarni J, Sakel M, Ertzgaard P, et al. Rationale and design of a multicentre, double-blind, prospective, randomized, European and Canadian study: evaluating patient outcomes and costs of managing adults with post-stroke focal spasticity. *J Rehabil Med.* 2011;43:15-22.
 95. Ward AB, Wissel J, Borg J, Ertzgaard P, Herrmann C, Kulkarni J, et al. Functional goal achievement in post-stroke spasticity patients: the BOTOX® Economic Spasticity Trial (BEST). *J Rehabil Med.* 2014;46:504-513.
 96. Wissel J, Ganapathy V, Ward AB, Borg J, Ertzgaard P, Herrmann C, et al. OnabotulinumtoxinA improves pain in patients with post-stroke spasticity: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Man-*

- age. 2016;52:17-26.
97. Gracies JM, Brashear A, Jech R, McAllister P, Banach M, Valkovic P, et al. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14:992-1001.
98. Jost WH, Hefter H, Reissig A, Kollewe K, Wissel J. Efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) for the treatment of post-stroke arm spasticity: results of the German-Austrian open-label post-marketing surveillance prospective study. *J Neurol Sci.* 2014;337:86-90.
99. Dong Y, Wu T, Hu X, Wang T. Efficacy and safety of botulinum toxin type A for upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017;53:256-267.
100. Levy J, Molteni F, Cannaviello G, Lansaman T, Roche N, Bensmail D. Does botulinum toxin treatment improve upper limb active function? *Ann Phys Rehabil Med.* 2018. pii: S1877-0657(18)31409-X.
101. Cousins E, Ward A, Roffe C, Rimington L, Pandyan A. Does low-dose botulinum toxin help the recovery of arm function when given early after stroke? A phase II randomized controlled pilot study to estimate effect size. *Clin Rehabil.* 2010;24:501-513.
102. Rosales RL, Kong KH, Goh KJ, Kumthornthip W, Mok VC, Delgado-De Los Santos MM, et al. Botulinum toxin injection for hypertonicity of the upper extremity within 12 weeks after stroke: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012;26:812-821.
103. Rosales RL, Balcaitiene J, Berard H, Maisonobe P, Goh KJ, Kumthornthip W, et al. Early Abo-botulinumtoxinA (Dysport®) in *Toxins* (Basel). 2018;10(7).
104. Hesse S, Mach H, Fröhlich S, Behrend S, Werner C, Melzer I. An early botulinum toxin A treatment in subacute stroke patients may prevent a disabling finger flexor stiffness six months later: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2012;26:237-245.
105. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016;86:1818-1826.
106. Shaw LC, Price CI, van Wijck FM, Shackley P, Steen N, Barnes MP, et al; BoTULS Investigators. Botulinum toxin for the upper limb after stroke (BoTULS) trial: effect on impairment, activity limitation, and pain. *Stroke.* 2011;42:1371-1379.
107. Lam K, Lau KK, So KK, et al. Can botulinum toxin decrease carer burden in long term care residents with upper limb spasticity? A randomized controlled study. *J Am Med Dir Assoc.* 2012;13:477-484.
108. Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M; GSK1358820 Spasticity Study Group. Botulinum toxin type A in post-stroke upper limb spasticity. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:1983-1992.
109. Marciniak CM, Harvey RL, Gagnon CM, Duraski SA, Denby FA, McCarty S, et al. Does botulinum toxin type A decrease pain and lessen disability in hemiplegic survivors of stroke with shoulder pain and spasticity? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012;91:1007-1019.
110. JahangirAW, TanHJ, NorlinahMI, et al. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after stroke. *Med J Malaysia* 2007;62:319-322.
111. Kanovský P, Slawek J, Denes Z, Platz T, Sassin I, Comes G, et al. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in post stroke upper limb spasticity. *Clin Neuropharmacol.* 2009;32:259-265.
112. Gracies JM, Bayle N, Goldberg S, Simpson DM. Botulinum toxin type B in the spastic arm: a randomized, double-blind, placebo-controlled, preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014;95:1303-1311.
113. Simpson DM, Gracies JM, Yablon SA, Barbano R, Brashear A; BoNT/TZD Study Team. Botulinum neurotoxin versus tizanidine in upper limb spasticity: a placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:380-385.
114. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherney LR, Cramer SC, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016;47:e98-e169.
115. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med.* 2009;41:13-25.
116. Petropoulou KB, Panourias IG, Rapidi CA, Sakas DE. The importance of neurorehabilitation to

- the outcome of neuromodulation in spasticity. *Acta Neurochir Suppl.* 2007;97:243-250.
117. Petropoulou K, Rapidi A-C, Noussias V, Berbatiotou L. Study of the effectiveness of Botulinum Toxin Type A in Hemiplegic Arm Spasticity. *Neurorehabilitation and Neural Repair.* 2001;15
 118. Simpson DM, Patel AT, Alfaro A, Ayyoub Z, Charles D, Dashtipour K, et al. OnabotulinumtoxinA injection for post stroke upper limb spasticity: Guidance for early injectors from a Delphi panel process. *PM R.* 2017;9:136-148.
 119. Sandrini G, Baricich A, Cisari C, Paolucci S, Smania N, Picelli A. Management of spasticity with onabotulinumtoxinA: practical guidance based on the italian real-life post-stroke spasticity survey. *Funct Neurol.* 2018;33:37-43.
 120. Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, Gaujard E, Debellex X, Joseph PA, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;61:265-269.
 121. Reiter F, Danni M, Lagalla G, Ceravolo G, Provinciali L. Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic equinovarus foot after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79:532-535.
 122. Mancini F, Sandrini G, Moglia A, Nappi G, Pachetti C. A randomised, double-blind, dose-ranging study to evaluate efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Botox) for the treatment of spastic foot. *Neurol Sci.* 2005;26:26-31.
 123. Rosales RL, Chua-Yap AS. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J Neural Transm (Vienna).* 2008;115:617-623.
 124. Kaji R, Osako Y, Suyama K, Maeda T, Uechi Y, Iwasaki M; GSK1358820 Spasticity Study Group. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol.* 2010;257:1330-1337.
 125. Fietzek UM, Kossmehl P, Schelosky L, Ebersbach G, Wissel. Early botulinum toxin treatment for spastic pes equinovarus--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur J Neurol.* 2014;21:1089-1095.
 126. Rosales RL, Efendy F, Teleg ES, Delos Santos MM, Rosales MC, Ostrea M, et al. Botulinum toxin as early intervention for spasticity after stroke or non-progressive brain lesion: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2016;371:6-14.
 127. Gracies JM, Esquenazi A, Brashear A, Banach M, Kocer S, Jech R, et al. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb: Randomized trial and extension. *Neurology.* 2017;89:2245-2253.
 128. Mohammadi B, Balouch SA, Dengler R, Kollewe K. Long-term treatment of spasticity with botulinum toxin type A: an analysis of 1221 treatments in 137 patients. *Neurol Res.* 2010;32:309-313.
 129. Santamato A, Panza F, Intiso D, Baricich A, Picelli A, Smania N, et al. Long-term safety of repeated high doses of incobotulinumtoxinA injections for the treatment of upper and lower limb spasticity after stroke. *J Neurol Sci.* 2017;378:182-186.
 130. Baricich A, Grana E, Carda S, Santamato A, Cisari C, Invernizzi M. High doses of onabotulinumtoxinA in post-stroke spasticity: a retrospective analysis. *J Neural Transm (Vienna).* 2015;122:1283-1287.
 131. Turna IF, Erhan B, Gunduz NB, Turna O. The effects of different injection techniques of botulinum toxin a in post-stroke patients with plantar flexor spasticity. *Acta Neurol Belg.* 2018. [Epub ahead of print].
 132. Esquenazi A, Alfaro A, Ayyoub Z, Charles D, Dashtipour K, Graham GD, et al. OnabotulinumtoxinA for lower limb spasticity: guidance from a Delphi Panel approach. *PMR.* 2017;9:960-968.
 133. Santamato A, Panza F. Benefits and Risks of Non Approved Injection Regimens for Botulinum Toxins in Spasticity. *Drugs.* 2017;77:1413-1422.
 134. Benecke R. Clinical relevance of botulinum toxin immunogenicity. *BioDrugs.* 2012;26:e1-9.
 135. Devier D, Harnar J, Lopez L, Brashear A, Graham G. Rehabilitation plus OnabotulinumtoxinA improves motor function over OnabotulinumtoxinA alone in post-stroke upper limb spasticity: A single-blind, randomized trial. *Toxins (Basel).* 2017;9(7).
 136. Roche N, Zory R, Sauthier A, Bonnyaud C, Pradon D, Bensmail D. Effect of rehabilitation and botulinum toxin injection on gait in chronic stroke patients: a randomized controlled study. *J Rehabil Med.* 2015;47:31-37.
 137. Santamato A, Micello MF, Panza F, Fortunato F, Picelli A, Smania N, et al. Adhesive taping vs. daily manual muscle stretching and splinting after botulinum toxin type A injection for wrist and fingers spastic overactivity in stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2015;29:50-58.
 138. Ding XD, Zhang GB, Chen HX, Wang W, Song JH, Fu DG. Color Doppler ultrasound-guided botulinum toxin type A injection combined with an ankle foot brace for treating lower limb spasticity after a stroke. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:406-411.

139. Schrader C, Ebke M, Adib Saberi F, Dressler D. Botulinum toxin therapy in patients with oral anticoagulation: is it safe? *J Neural Transm (Vienna)*. 2018;125:173-176.
140. Boulias C, Ismail F, Phadke CP, Bagg S, Bureau I, Charest S, et al. A Delphi-Based consensus statement on the management of anticoagulated patients with botulinum toxin for limb spasticity. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018;99:2183-2189.
141. Fabbri M, Leodori G, Fernandes RM, Bhidayasiri R, Marti MJ, Colosimo C, et al. Neutralizing antibody and botulinum toxin therapy: A systematic review and meta-analysis. *Neurotox Res*. 2016;29:105-117.
142. Dressler D, Saberi FA. Safety of botulinum toxin short interval therapy using incobotulinumtoxin A. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017;124:437-440.
143. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Hadley MN. Continuously infused intrathecal baclofen for spastic/dystonic hemiplegia: a preliminary report. *Am J Phys Med Rehabil*. 1999;78:247-254.
144. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Brunner RC, Hadley MN. Intrathecal baclofen for spastic hypertonia from stroke. *Stroke*. 2001;32:2099-2109.
145. Rémy-Néris O, Tiffreau V, Bouilland S, Bussel B. Intrathecal baclofen in subjects with spastic hemiplegia: assessment of the antispastic effect during gait. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84:643-650.
146. Francisco GE, Boake C. Improvement in walking speed in poststroke spastic hemiplegia after intrathecal baclofen therapy: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003;84:1194-1199.
147. Horn TS, Yablon SA, Stokic DS. Effect of intrathecal baclofen bolus injection on temporo-spatial gait characteristics in patients with acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86:1127-1133.
148. Francisco GE, Yablon SA, Schiess MC, Wiggs L, Cavalier S, Grissom S. Consensus panel guidelines for the use of intrathecal baclofen therapy in poststroke spastic hypertonia. *Top Stroke Rehabil*. 2006;13:74-85.
149. Saulino M, Ivanhoe CB, McGuire JR, Ridley B, Shilt JS, Boster AL. Best practices for intrathecal baclofen therapy: patient selection. *Neuromodulation*. 2016;19:607-615.
150. McCormick ZL, Chu SK, Binler D, Neudorf D, Mathur SN, Lee J, et al. Intrathecal versus oral baclofen: a matched cohort study of spasticity, pain, sleep, fatigue, and quality of life. *PM R*. 2016 Jun;8(6):553-62. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.10.005. Epub 2015 Oct 20.
151. Maneyapanda MB, McCormick ZL, Marciniak C, Reger C. Long-term dosing of intrathecal baclofen in the treatment of spasticity after acquired brain injury. *PMR*. 2017;9:556-562.
152. Creamer M, Cloud G, Kossmehl P, Yochelson M, Francisco GE, Ward AB, et al. Intrathecal baclofen therapy versus conventional medical management for severe poststroke spasticity: results from a multicentre, randomised, controlled, open-label trial (SISTERS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:642-650.