

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Τόμος 23, Τεύχος 6, Νοέμβριος - Δεκέμβριος 2014

Διμηνιαία έκδοση της
Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας
Αθκμάνος 10, Αθήνα 115 28
Τηλ.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556
www.enee.gr info@jneurology.gr

Περιεχόμενα

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΕΝΕ

▲ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ	6
▲ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΟΙΑ	10
▲ Η ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ	15

ΘΕΣΕΙΣ ΕΝΕ

▲ ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ	18
▲ ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΣΤΗ ΔΥΣΤΟΝΙΑ	20
▲ ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΗΨΙΑ	21

ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΝΕ

Πρόεδρος: Κ. Βαδικόλιας
Αντιπρόεδρος: Κ. Κυλινητρέας
Γ. Γραμματέας: Θ. Αβραμίδης
Ταμίας: Κ. Κουμάκης
Μέλη: Ν. Αρτέμης
Γ. Ρούντολφ
Ν. Τριανταφύλλου

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ν. Αρτέμης
Ν. Γρηγοριάδης
Γ. Ρούντολφ
Γ. Τσιβγούλης
Γ. Δερετζή
Σ. Κοντσιώτης

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΕΚΔΟΣΗΣ

Κ. Βαδικόλιας - Ν. Αρτέμης

Τεχν. Υποστήριξη: Δ. Μαντζάρης
Γραμματεία: Γ. Τιγκαράκη
Μ. Συντροφιού

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Διεύθυνση: Αθκμάνος 10,
Αθήνα ΤΚ 11528

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΤΥΠΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Λυχνία Α.Ε.
Ανδραβίδας 7
136 71, Χαμόμυθο Αχαρνών
Τηλ.: 210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967
www.lychnia.gr

ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Μέλη της ΕΝΕ Δωρεάν

Κωδικός Διεύθυνσης Εποπτείας ΜΜΕ: 7159
ISSN 1106 - 3106

Διόρθωση τεύχους 23/5:
Υπεύθυνοι τεύχους:
Κ Βαδικόλιας - Γ. Ρούντολφ

Νευρολογία

www.jneurology.gr

Volume 23:6 November - December 2014

Official Journal of the Hellenic Neurological Society

10, Alkmanos str., Athens

Tel.: 210 72.47.056 - Fax: 210 72.47.556

www.enee.gr info@jneurology.gr

e-submission: submission@jneurology.gr

HNS BOARD OF DIRECTORS

President:	K. Vadikolias
Vice President:	K. Kilintireas
Gen Secretary:	T. Avramidis
Treasurer:	K. Koumakis
Members:	N. Artemis
	J. Rudolf
	N. Triantafillou

EDITORIAL BOARD

N. Artemis
N. Grigoriadis
J. Rudolf
G. Tsivgoulis
G. Deretzi
S. Konitsiotis

ISSUE EDITORS

K. Vadikolias - N. Artemis

HNS secretariat: D. Mantzaris
Technical assist: G. Tigaraki
M. Sintrofiou

OWNER

HELLENIC NEUROLOGICAL SOCIETY
10 Alkmanos str, Athens
11528 - Greece

PRODUCTION - PRINTED EDITION

Lychnia S.A.
7 Andravidas str., Athens
136 71, Hamomilo Aharnon
Tel.: 210 34 10 436 - 1, Fax: 210 34 25 967
www.lychnia.gr

SUBSCRIPTION FEES

HNS Members Free

Contents

HNS GUIDELINES

- ▲ GUIDELINES ON THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PARKINSON DISEASE 6
- ▲ GUIDELINES ON THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF DEMENTIA 10
- ▲ GUIDELINES ON THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF EPILEPSY 15

HNS STATEMENTS

- ▲ DEEP BRAIN STIMULATION IN PARKINSON DISEASE 18
- ▲ DEEP BRAIN STIMULATION IN DYSTONIA 20
- ▲ DEEP BRAIN STIMULATION IN EPILEPSY 21

NEWS

International Advisory Board

Alexis Artzimanoglou

Professor of Neurology & Child Neurology at the University Hospital of Lyon France

Constantin Bouras

Professor, University of Geneva, Geneva, Switzerland

George Dellatolas

Universite Paris Descartes, Institute de Psychologic

Ludwig Kappos

Professor, Neurology and Research Group, Department of Biomedicine,
University Hospital, Basel, Switzerland

Spyros Kollias

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital of Zurich

Michalis Koutroumanidis

MD, Dept. of Clinical Neurophysiology and Epilepsies Guy's St' Thomas
and Evelina NHS Foundation Trust London, UK

Dimitrios S. Monos

Professor, Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine at the University
of Pennsylvania, Immunogenetics Laboratory at the Children's Hospital of Philadelphia

Nikolaos Rombakis

Professor, Neuroscience and Psychiatry, Medical School Mount Sinai, New York

Anton Valavanis

Professor, Institute of Neuroradiology, University Hospital Zurich, Switzerland

Σημείωμα σύνταξης

Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας

Η σύνταξη κατευθυντηρίων οδηγιών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων θεωρείται τα τελευταία χρόνια σημαντικό εργαλείο στην προσπάθεια εφαρμογής της ιατρικής που βασίζεται σε αποδείξεις - «evidence based medicine». Η σύνταξη πρωτοκόλλων στην οποία γίνεται συστηματική αναφορά σε όλες τις μελέτες που αφορούν συγκεκριμένα θέματα αποτελεί ουσιαστικά μία συγκεντρωτική βιβλιογραφική ανασκόπηση, δυναμικά χρήσιμη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Για τον λόγο αυτό μάλιστα τα πρωτόκολλα και οι οδηγίες παρέχονται από επιστημονικούς φορείς που τα συντάσσουν και ως «εκπαιδευτικά εργαλεία» «educational tools», όπως αναφέρεται και στο σχετικό εισαγωγικό σημείωμα της American Academy of Neurology www.aan.com/guidelines.

Είναι βέβαιο ότι στο θέμα της σύνταξης των πρωτοκόλλων υπάρχει επιστημονική συζήτηση και τίθενται ερωτηματικά. «*Is all the evidence In?*» (Hooberman R, 2012) ή «*which factors contribute to the correct use of evidence-based treatment protocols by therapists*» (Arno Van Dam, 2013). Επιπλέον προβληματισμούς προκαλούν διαπιστώσεις όπως το ότι οι οδηγίες-συστάσεις «αδυνατίζουν» με την πρόοδο του χρόνου καθώς δημοσιεύονται νέες μελέτες: «*how quickly do guidelines become outdated?*» (JAMA 2001), ή το ότι μπορεί η ίδια η σύνταξή τους να παρουσιάζει μεθοδολογικά προβλήματα ή να σχετίζεται και με σύγκρουση συμφερόντων (Reames BN, 2013). Ακόμη σε μερικές περιπτώσεις η σύσταση φαίνεται να είναι πιο «δυνατή» από την απόδειξη: «*when the confidence card goes before the evidence horse*» (Brito JP, 2013)!

Από την στιγμή που οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν υποκαθιστούν την ελευθερία κρίσης και διαχείρισης από τον θεράποντα ιατρό, είναι γεγονός ότι αποτελούν χρήσιμο βοήθημα στην καθημερινή κλινική πρακτική. Καθώς συνοψίζουν μία σύνθεση των συμπερασμάτων των μελετών σε ένα συγκεκριμένο θέμα, τις περισσότερες φορές με ταυτόχρονη ένδειξη των δεικτών αξιολόγησης με συγκεκριμένα κριτήρια, αποτελούν αναγκαία γνώση. Ο θεράπων με την σειρά του, εφόσον γνωρίζει τις οδηγίες είτε τις ακολουθεί είτε έχει την δική του απάντηση και συγκεκριμένο σκεπτικό για να μην τις ακολουθήσει κατά περίπτωση.

Στο ΦΕΚ 64/2014 καθορίζεται ότι *την ευθύνη σύνταξης των θεραπευτικών πρωτοκόλλων έχουν οι επιστημονικές εταιρείες των αναγνωρισμένων από το ΚΕΣΥ ιατρικών ειδικοτήτων*. Ανεξάρτητα από τις όποιες ενστάσεις μπορεί να προκύψουν στην πορεία ανάλογα με τον τρόπο χρήσης των οδηγιών αυτών σε κεντρικό επίπεδο (εθνική επιτροπή, ασφαλιστικοί οργανισμοί) η Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία προχώρησε στην σύνταξη των πρώτων θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Τις σχετικές οδηγίες επεξεργάστηκαν ομάδες εργασίας ή μέλη και οι επιτροπές των Κλάδων της ΕΝΕ. Τα σχετικά κείμενα δεν αντανakλούν αυστηρά το πλαίσιο όπως αναφέρεται στις οδηγίες –ενδείξεις των φαρμακευτικών σκευασμάτων (SPCs - summary product characteristics) αλλά προσπαθούν να δώσουν μία ευρύτερη δυνατότητα επιλογών βασισμένη στα αποτελέσματα μελετών, επιστημονικής έρευνας και τις γνώμες ειδικών, όπως ήδη αναφέρονται σε δημοσιευμένες οδηγίες στη διεθνή βιβλιογραφία.

Σε κάθε περίπτωση οι σχετικές οδηγίες είναι θέμα επιστημονικής συζήτησης και καθώς αποτελεί σημαντικό έργο η επικαιροποίησή τους σε τακτική βάση θα δοθεί σχετικός χρόνος σχολιασμού και τυχόν τροποποιήσεων στο προσεχές Πανελλήνιο Συνέδριο. Για το λόγο αυτό εκτός της δημοσίευσης στην ιστοσελίδα, οι οδηγίες δημοσιεύονται και στο παρόν τεύχος του περιοδικού Νευρολογία, που αποτελεί άλλωστε το επίσημο βήμα των Ελλήνων Νευρολόγων. Αξίζει ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ στους συναδέλφους των ομάδων που εργάστηκαν σχετικά.

Δεχθείτε εκ μέρους του ΔΣ της ΕΝΕ και της Συντακτικής Επιτροπής του ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ τις Καλύτερες Ευχές για το Νέο Έτος 2015.

δραστηριότητες
συνεδριολογία
βιβλία

Θεραπευτικά πρωτόκολλα ΕΝΕ



ημερίδες
νευρολογικά
εννημέρωση

"Η δημοσίευση άρθρων στη ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων και θέσεων του συγγραφέα από την Συντακτική Επιτροπή ή την ΕΝΕ"

"Το περιεχόμενο των καταχωρήσεων είναι ευθύνη των εταιρειών που αναφέρονται και οφείλει να ακολουθεί τις προβλεπόμενες νόμιμες προϋποθέσεις"

"Η χρήση εργαλείων, κλιμάκων και λογισμικού που αναφέρεται στις εργασίες είναι ευθύνη των συγγραφέων, οι οποίοι πρέπει να έχουν εξασφαλίσει τις σχετικές άδειες και να τις κρατούν στο προσωπικό τους αρχείο"

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΗΝ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

HNS GUIDELINES

GUIDELINES ON THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PARKINSON DISEASE

Abstract

Abstract not available (article in greek).

Η νόσος του Πάρκινσον είναι μία συχνή εκφυλιστική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος η οποία εκδηλώνεται με κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει επιβεβαιωμένη νευροπροστατευτική αγωγή, δηλ. θεραπεία η οποία να επιβραδύνει, να αναστέλλει ή ακόμα να αναστρέφει την εξέλιξη της νόσου. Όλες οι διαθέσιμες θεραπείες αφορούν μόνο στον έλεγχο των συμπτωμάτων.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

1. Επιδιώκεται η διατήρηση της λειτουργικής επάρκειας και αυτοεξυπηρέτησης του ασθενούς και η βελτίωση της ποιότητας ζωής του για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα με τον κατάλληλο συνδυασμό φαρμάκων.
2. Η θεραπεία της νόσου εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπόψη την συμπτωματολογία, την βαρύτητα της νόσου, την ηλικία, την γνωστική λειτουργία, τις επαγγελματικές υποχρεώσεις και τα συνοδά νοσήματα.
3. Η συμμόρφωση του ασθενούς στην θεραπεία αλληλά και η άριστη επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό είναι βασικά στοιχεία της επιτυχημένης θεραπευτικής αντιμετώπισης.
4. Η νόσος χωρίζεται κάπως σχηματικά σε ένα πρώιμο και σε ένα προχωρημένο στάδιο. Το προχωρημένο στάδιο είναι εκείνο όπου εμφανίζονται κινητικές επιπλοκές, αλλήλα και άλληλα, μη κινητικά συμπτώματα, που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών.
5. Η φαρμακευτική θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει από μικρές δόσεις οι οποίες θα αυξάνονται σταδιακά. Πρέπει να χρησιμοποιείται η ελάχιστη φαρμακευτική αγωγή που επιφέρει ένα ικανοποιητικό αποτέλεσμα.
6. Συνδυασμοί φαρμάκων επιτρέπονται (και είναι συνήθως ο κανόνας).

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΙΜΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Στα αρχικά στάδια της νόσου η θεραπεία αποβλέπει 1) στην βελτίωση της κινητικής συμπτωματολογίας και 2) στην καθυστέρηση εμφάνισης κινητικών παρενεργειών.

Η σωματική άσκηση και η φυσιοθεραπεία βοηθούν σε όλα τα στάδια της νόσου.

*Συμπτωματική φαρμακευτική θεραπεία πρώιμης (μη επιπεπλεγμένης) νόσου του Πάρκινσον**1. Έναρξη θεραπείας*

Τα ακόλουθα φάρμακα είναι πρώτης επιλογής:

1. Η λεβοντόπα άμεσης αποδέσμευσης μαζί με περιφερικό αναστολέα της αποκαρβο-ξυλάσης (βενζεραζίδη ή καρβιντόπα) παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της συμπτωματικής θεραπείας της νόσου. Η λεβοντόπα επιφέρει βελτίωση όλων των κύριων κινητικών συμπτωμάτων της νόσου και προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής στους ασθενείς. Τα αποτελέσματα είναι τόσο θεαματικά ώστε η καλή απάντηση στην λεβοντόπα να θεωρείται διαγνωστικό κριτήριο της νόσου. Η θεραπεία όμως με λεβοντόπα συνοδεύεται από την εμφάνιση κινητικών παρενεργειών (διακυμάνσεων της συμπτωματολογίας - ακινητικά επεισόδια και δυσκινήσιες) με συχνότητα 10% των ασθενών ανά έτος θεραπείας. Συστήνεται η χορήγηση λεβοντόπα σαν μονοθεραπεία σε ηλικιωμένους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν πιο συχνά νευροψυχιατρικές παρενέργειες.

2. Ντοπαμινεργικοί Αγωνιστές. Προτιμώνται οι νεότεροι αγωνιστές, όπως η πραμιπεξόλη και ροπινιρόλη άμεσης ή βραδείας αποδέσμευσης, η ροτιγοτίνη (διαδερμικό έμπλαστρο) και η πιριβεδίλη που δεν ανήκουν στην ομάδα των εργοταμινικών αγωνιστών (βρωμοκρυστίνη,

ηλσουρίδη, περγολίδη, καμπεργολίνη), οι οποίοι μπορεί να οδηγήσουν στην ανάπτυξη οπισθοπεριτοναϊκής ή άλλης ίνωσης ή βαλβιδοπάθειας. Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές (πραμιπεξόλη και ροπινιρόλη άμεσης ή βραδείας απελευθέρωσης, πιριβεδίλη και διαδερμικό έμπλαστρο ροτιγοτίνης) χορηγούμενοι σαν μονοθεραπεία στα πρώιμα στάδια της νόσου είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση των κινητικών συμπτωμάτων και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (όχι όμως τόσο αποτελεσματικοί όσο η λεβοντόπα) και το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να κρατήσει σε ένα σημαντικό αριθμό ασθενών αρκετά χρόνια. Η πραμιπεξόλη, η ροπινιρόλη και η ροτιγοτίνη σε μονοθεραπεία εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο από την λεβοντόπα για την ανάπτυξη κινητικών επιπλοκών. Δηλαδή όσο λαμβάνει κανείς αγωνιστή σε μονοθεραπεία έχει μικρό κίνδυνο να εμφανίσει κινητικές επιπλοκές. Έτσι η μονοθεραπεία με αγωνιστή –και εφ' όσον το αντιπαρκινσονικό της αποτέλεσμα κρίνεται επαρκές– καθυστερώντας τον χρόνο έναρξης της θεραπείας με λεβοντόπα, καθυστερεί έμμεσα τον χρόνο εμφάνισης των κινητικών επιπλοκών. Το όφελος όμως από την καθυστέρηση της εμφάνισης των κινητικών επιπλοκών μειώνεται από την μικρότερη βελτίωση των συμπτωμάτων και από την πιθανότητα εμφάνισης ψευδαισθήσεων, διαταραχής ελέγχου των παρορμήσεων, ημερήσιας υπνηλίας, οιδήματος κάτω άκρων και αιφνιδίων επεισοδίων ύπνου. Επειδή οι νέοι ασθενείς είναι περισσότερο επιρρεπείς στην ανάπτυξη κινητικών επιπλοκών και δεν εμφανίζουν νοτική έκπτωση προτείνεται η έναρξη θεραπείας με έναν ντοπαμινεργικό αγωνιστή στην ομάδα αυτή των ασθενών. Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές πρέπει να δίνονται με μεγάλη προσοχή και γενικά συνιστάται θεραπεία σε χαμηλότερες δόσεις σε άτομα με νοτική έκπτωση ή ιστορικό παρορμητικής συμπεριφοράς.

3. Αναστολείς Μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) Β (Σελεγιλίνη και Ρασαγιλίνη). Οι αναστολείς του ενζύμου ΜΑΟ-Β (σελεγιλίνη και ρασαγιλίνη) βελτιώνουν τα συμπτώματα της νόσου αλλά η δράση τους είναι ασθενέστερη της λεβοντόπα και πιθανόν και των ντοπαμινεργικών αγωνιστών. Χορηγούνται μία φορά την ημέρα, δεν χρειάζονται τιτλοποίηση και είναι γενικώς καλά ανεκτοί, ιδιαίτερα η ρασαγιλίνη. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η πρώιμη χορήγηση ρασαγιλίνης μπορεί να επιφέρει μακροπρόθεσμα οφέλη στα κινητικά συμπτώματα της νόσου, αλλά δεν έχει διευκρινισθεί εάν αυτό οφείλεται σε νευροτροποποιητική/νευροπροστατευτική δράση ή σε βελτίωση της συμπτωματολογίας.

Φάρμακα δεύτερης επιλογής είναι:

Αμανταδίνη. Η αμανταδίνη χορηγούμενη σαν μονοθεραπεία επιφέρει μία μέτρια βελτίωση, η οποία φαίνεται σε λίγες ημέρες και αφορά σε όλα τα συμπτώματα της νόσου. Η διάρκεια του θεραπευτικού οφέλους είναι άγνωστη.

Αντιχολινεργικά (βιπεριδίνη, ορφενανδρίνη, τριεξιφενυδίνη). Τα αντιχολινεργικά φάρμακα (τριεξιφενυδίνη, ορφενανδρίνη, βιπεριδίνη) επιφέρουν μικρή ή μέτρια βελτίωση όλων των συμπτωμάτων της νόσου (όχι απα-

ραίτητα περισσότερο του τρόμου), χορηγούμενα είτε σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.. Η χρήση τους είναι περιορισμένη, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς, λόγω των παρενεργειών από την κεντρική και περιφερική αντιχολινεργική τους δράση.

β-αδρενεργικοί αναστολείς, ιδιαίτερα η προπρανολόλη, μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση μόνο του τρόμου, ιδιαίτερα όταν προεξάρχει ο τρόμος θέσης. Μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι τα 160 mg.

Λεβοντόπα βραδείας αποδέσμευσης μαζί με περιφερικό αναστολέα ντόπα αποκαρβοξυλάσης. Τα σκευάσματα λεβοντόπα ελεγχόμενης απελευθέρωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με λεβοντόπα άμεσης αποδέσμευσης, αλλά έχουν μειωμένη και απρόβλεπτη βιοδιαθεσιμότητα με αποτέλεσμα ελάττωση της ισοδυναμίας της δόσης κατά 30%. Τέλος η πρώιμη χρήση των σκευασμάτων λεβοντόπα βραδείας αποδέσμευσης δεν είναι αποτελεσματική στην αποτροπή εμφάνισης των κινητικών παρενεργειών.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ

Μπορεί να χρησιμοποιηθούν συνδυασμοί φαρμάκων. Η χρήση λεβοντόπα γίνεται σε κάποια στιγμή απαραίτητη για ικανοποιητική κινητική λειτουργία.

II. Αναπροσαρμογή της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει κινητικές επιπλοκές

Η νόσος Πάρκινσον είναι μία εξελισσόμενη πάθηση οπότε παρά την συμπτωματική αγωγή που επιφέρει βελτίωση της συμπτωματολογίας τους οι ασθενείς παρουσιάζουν επιδείνωση της κινητικής τους συμπτωματολογίας με την πάροδο του χρόνου και είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της θεραπείας τους.

1. Εάν ο ασθενής είναι σε θεραπεία με ντοπαμινεργικό αγωνιστή υπάρχουν τέσσερις επιλογές: α) αύξηση της δόσης του ντοπαμινεργικού αγωνιστή, β) αλληλαγή ντοπαμινεργικού αγωνιστή, γ) προσθήκη αναστολέα ΜΑΟ-Β και τέλος δ) προσθήκη λεβοντόπα.

2. Εάν ο ασθενής είναι σε λεβοντόπα υπάρχουν επίσης τέσσερις επιλογές: α) αύξηση της δόσης της λεβοντόπα, β) προσθήκη ντοπαμινεργικού αγωνιστή, γ) προσθήκη αναστολέα ΜΑΟ-Β και δ) προσθήκη αναστολέα της κατεχολ-ο-μεθυλτρανσφεράσης.

3. Εάν ο ασθενής είναι σε θεραπεία με αναστολέα ΜΑΟ-Β ή αμανταδίνη ή αντιχολινεργικό θα χρειασθεί να προστεθεί είτε ντοπαμινεργικός αγωνιστής είτε λεβοντόπα.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

Στην προχωρημένη νόσο του Πάρκινσον όλοι οι ασθενείς βρίσκονται ήδη σε θεραπεία με λεβοντόπα και η πλειονότητα τους έχει εμφανίσει τις διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας και πιθανά και δυσκινησίες. Την βαρύτητα της κατάστασης των ασθενών συμπληρώνει η παρουσία των κινητικών συμπτωμάτων που δεν απαντούν

στην λεβοντόπα καθώς και των μη κινητικών συμπτωμάτων. Η θεραπεία στην προχωρημένη νόσο αποβλέπει στην βελτίωση της κινητικής συμπτωματολογίας, στην αντιμετώπιση των κινητικών επιπλοκών της θεραπείας και στην θεραπεία των μη κινητικών συμπτωμάτων. Για τον λόγο αυτό απαιτούνται σύνθετα θεραπευτικά σχήματα.

Επιπλέον θεραπεία συνίσταται σε:

Φάρμακα πρώτης επιλογής:

Εντακαπόνη (αναστολέας μεθυλτρανσφεράσης κατεχολαμινών). Ενδείκνυται στην αντιμετώπιση κινητικών διακυμάνσεων. Χορηγούμενη σε ασθενείς υπό θεραπεία με λεβοντόπα και διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας αυξάνει τον χρόνο «on», μώνει τον χρόνο «off», και βελτιώνει την κινητικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Επιπλέον, στις περισσότερες μελέτες, πραγματοποιήθηκε μία μείωση της δόσης λεβοντόπα. Χρηγείται ταυτόχρονα μαζί με το δισκίο λεβοντόπα (άμεση ή βραδεία αποδέσμευση). Για ευκολία χορήγησης και για αυξημένη συμμόρφωση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός λεβοντόπα/καρβιντόπα/εντακαπόνης. Μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι τα 2000 mg εντακαπόνης ημερησίως.

Αναστολείς Μονοαμινοξειδάσης (MAO) B (ρασαγιλίνη, σελεγιλίνη). Ενδείκνυται στην αντιμετώπιση κινητικών διακυμάνσεων. Οι αναστολείς του ενζύμου MAO-B (σελεγιλίνη, ρασαγιλίνη) μειώνουν την διάρκεια του χρόνου «off» σε ασθενείς που βιώνουν εξασθένηση της δόσης. Η αποτελεσματικότητα της ρασαγιλίνης σε αυτό τον τομέα είναι καλύτερα τεκμηριωμένη. Οι δοσολογίες είναι οι ίδιες με αυτές της πρώτης νόσου.

Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές. Όπως και στην πρώιμη νόσο, ενδείκνυται οι μη εργοταμινικοί ντοπαμινεργικοί αγωνιστές πραμιπεξόλη, ροτιγοτίνη, ροπινιρόλη και πιριβεδίλη. Μπορεί να βοηθήσουν στον έλεγχο των κινητικών διακυμάνσεων μειώνοντας τον χρόνο «off». Καλύτερα τεκμηριωμένη για αυτό τον σκοπό είναι η χρήση της ροπινιρόλης και της ροτιγοτίνης.

Αμανταδίνη. Η αμανταδίνη, βάσει της ιδιότητας της να αναστέλλει τους NMDA υποδοχείς, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην μείωση των δυσκινησιών στο μέγιστο της δόσης χορηγούμενη από το στόμα. Οι δοσολογίες είναι οι ίδιες με την πρώιμη νόσο.

Φάρμακα δεύτερης επιλογής:

Τολκαπόνη. Χρησιμοποιείται σε περίπτωση αποτυχίας της εντακαπόνης. Παρ' ό,τι είναι γενικά πιο αποτελεσματική από την εντακαπόνη, μπορεί να οδηγήσει σε ηπατοτοξικότητα, και χρήζει συχνού ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας.

Εργοταμινικοί ντοπαμινεργικοί αγωνιστές. Προσοχή για εμφάνιση ιδιαίτερων ανεπιθυμητών ενεργειών όπως οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση ή βαλβιδοπάθεια.

Ενέσεις απομορφίνης. Χρησιμοποιούνται σε περίπτωση που οι κινητικές διακυμάνσεις δεν ελέγχονται με τα φάρμακα από του στόματος. Η υποδόρια χορήγηση απομορφίνης έχει ταχεία έναρξη δράσης (μέσα σε 10

min) και βραχεία διάρκεια (45-90 min), για αυτό χρησιμοποιείται σαν φάρμακο «διάσωσης» προκειμένου για να ξεπεράσουν οι ασθενείς τα ακινητικά επεισόδια. Μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι τα 100 mg ημερησίως, εάν και στην πράξη σπανίως χρειάζεται δόση άνω των 50 mg.

Αντλία απομορφίνης. Χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που οι κινητικές διαταραχές δεν ελέγχονται με τα φάρμακα πρώτης επιλογής ή τις ενέσεις απομορφίνης. Με την αντλία απομορφίνης πραγματοποιείται συνεχής υποδόρια έγχυση απομορφίνης είτε όλο το 24ωρο είτε, συνθεότερα, τις ώρες του νυχτερινού ύπνου. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει σε εξειδικευμένα κέντρα. Μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι τα 100 mg ημερησίως.

Δωδεκαδακτυλική έγχυση γέλης λεβοντόπα με καρβιντόπα. Σε ασθενείς με έντονες διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας και δυσκινησίες μπορεί να χρησιμοποιηθεί η συνεχής δωδεκαδακτυλική έγχυση γέλης λεβοντόπα με καρβιντόπα με ειδική αντλία. Γίνεται μία μόνιμη γαστροστομία μέσω της οποίας περνά ο δωδεκαδακτυλικός σωλήνας ο οποίος συνδέεται με τη φορητή αντλία που περιέχει τη λεβοντόπα. Απαιτεί μόνιμη νησιδοστομία και πρέπει να εφαρμόζεται σε εξειδικευμένα κέντρα. Με την αντλία πραγματοποιείται συνεχής έγχυση λεβοντόπα με καρβιντόπα είτε όλο το 24ωρο είτε, συνθεότερα, τις ώρες του νυχτερινού ύπνου. Μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι τα 2000 mg ημερησίως.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ

Θέση στην αντιμετώπιση της όψιμης νόσου έχει και η χειρουργική προσέγγιση

(θερμοπηξία ή εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον υποθαλάμιο πυρήνα ή την ωχρά σφαίρα), αλλά αυτό δεν αναλύεται περαιτέρω εδώ, γιατί δεν αποτελεί φαρμακευτική αντιμετώπιση.

Ειδικότερα στις διάφορες κινητικές επιπλοκές:

Επιδείνωση στο τέλος της δόσης

Για την αντιμετώπιση της επιδείνωσης στο τέλος της δόσης (wearing off) έχουμε τις παρακάτω επιλογές:

1. Τροποποίηση των δόσεων της λεβοντόπα (αύξηση συχνότητας ή ποσότητας δόσεων)
2. ροσθήκη αναστολέων του ενζύμου κατεχολη-μεθυλτρανσφεράση (COMT)
3. Προσθήκη αναστολέων του ενζύμου MAO-B
4. Προσθήκη ή αύξηση του ντοπαμινεργικού αγωνιστή
5. Προσθήκη σκευασμάτων λεβοντόπα ελεγχόμενης απελευθέρωσης
6. Τα σκευάσματα ελεγχόμενης απελευθέρωσης λεβοντόπα/βραδείας αποδέσμευσης πιθανόν μπορούν να βελτιώσουν την επιδείνωση στο τέλος της δόσης, αν και η αποτελεσματικότητα τους στα wearing off δεν είναι τεκμηριωμένη και μπορεί να επηρεαστεί από την ασταθή απορρόφηση του φαρμάκου. Η προσθήκη σκευασμάτων λεβοντόπα ελεγχόμενης απελευθέρωσης μπορεί να είναι χρήσιμη για την ακινησία τις νυχτερινές ώρες.

Σε ασθενείς με κινητικές διακυμάνσεις:

Σε βαριές διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας προτείνεται:

1. Απομορφίνη (συνεχής υποδόρια έγχυση με αντλία απομορφίνης)
2. Λεβοντόπα (δωδεκαδακτυλική έγχυση γέλης λεβοντόπα με καρβιντόπα).

Σε ασθενείς με δυσκινήσεις:

Για την αντιμετώπιση των δυσκινήσεων έχουμε τις παρακάτω επιλογές:

1. Μείωση της δόσολογίας της λεβοντόπα αυξάνοντας των αριθμό των δόσεων
2. Μείωση της δόσολογίας των αναστολέων ΜΑΟ-B ή COMT
3. Προσθήκη αμανταδίνης
4. Συνεχής υποδόρια έγχυση απομορφίνης (αντλία απομορφίνης)
5. Δωδεκαδακτυλική έγχυση γέλης λεβοντόπα με καρβιντόπα.

ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΕΠΙΔΕΧΟΝΤΑΙ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ**ΨΥΧΩΣΗ/ΠΑΡΑΛΛΗΡΗΜΑ**

Βασική αντιμετώπιση αποτελεί η μείωση ή κατάργηση της αντι-Παρκινσονικής φαρμακευτικής αγωγής εκτός της λεβοντόπα. Στην περίπτωση που και αυτή η προσέγγιση δεν είναι αποτελεσματική, μπορεί να είναι αναγκαία η χορήγηση άτυπων αντιψυχωσικών. Φάρμακο πρώτης εκλογής αποτελεί η κλοζαπίνη, αλλά μπορεί να οδηγήσει σε ουδετεροπενία, και είναι αναγκαία η τακτική παρακολούθηση των λευκών αιμοσφαιρίων. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να σταθμιστεί το όφελος σε σχέση με την επικινδυνότητα της αγωγής. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κουετιαπίνη, αλλά η αποτελεσματικότητά της δεν είναι τεκμηριωμένη. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν άλλα άτυπα αντιψυχωσικά, αλλά η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά τους δεν είναι τεκμηριωμένη. Τέλος υπάρχουν αναφορές ότι οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (ριβαστιγμίνη και donepezil) μπορούν να βελτιώσουν τις ορισμένες ψυχωσικές εκδηλώσεις (π.χ. ψευδαισθήσεις) ιδιαίτερα σε ασθενείς με άνοια.

ΑΝΟΙΑ

Χορηγούνται αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (ριβαστιγμίνη, donepezil, galantamine) ή η μεμαντίνη. Πιο τεκμηριωμένη είναι η αποτελεσματικότητά της ριβαστιγμίνης και της donepezil.

ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Πρέπει να αναζητάται και να αντιμετωπίζεται με κατάλληλη αντικαταθλιπτική αγωγή. Μπορεί να χρησιμοποιηθούν τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, ή σεροτονίνης/νοραδρεναλίνης, ή νοραδρεναλίνης/ντοπαμίνης. Επίσης η ενίσχυση της ντοπαμινομιμητικής αγωγής και ιδιαίτερα η χρήση ντοπαμινεργικών αγωνιστών μπορεί να αποβεί αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης.

*Σύνταξη - Επιμέλεια - Διορθώσεις για τον Κλάδο Κινητικών Διαταραχών της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας:
Σ. Μπισσατζοπούλου, Σ. Κονιτσιώτης, Ζ. Κατσαρού,
Π. Στάθης, Λ. Στεφανής*

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ferreira JJ et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013 Jan;20(1):5-15.
2. Oertel W et al. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M (editors). European Handbook of Neurological Management, Volume 1, 2nd edition, Blackwell Publishing Ltd. 2011:217-236.
3. Oertel W et al. Late (complicated) Parkinson's disease. Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M (editors). European Handbook of Neurological Management, Volume 1, 2nd edition, Blackwell Publishing Ltd. 2011:237-267.
4. Giladi N et al. Efficacy of long-term treatment with rotigotine transdermal system on dyskinesia in patients with early-stage Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2014;20:1345-1351.
5. Fox S et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord 2011;26 (S3):S2-S41.
6. Seppi K et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord 2011;26 (S3):S42-S80.
7. Grimes D et al. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. Can J Neurol Sci. 2012 Jul;39(4 Suppl 4):S1-30.
8. Miyasaki JM et al. Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2002 Jan 8;58(1):11-7.
9. Pahwa R et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006 Apr 11;66(7):983-95.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΟΙΑ

HNS GUIDELINES

GUIDELINES ON THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF DEMENTIA

Abstract

Abstract not available (article in greek).

Εισαγωγή

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

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

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

Πριν την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής σε έναν

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

Ειδική θεραπεία των νοητικών διαταραχών στις άνοιες

Νόσος Alzheimer (NA)

Οι αναστολείς των χολινεστερασών

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

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

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

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

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

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

Ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων του γλουταμινικού και ασπαρτικού οξέος

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

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

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

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

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

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

Άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες

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

Αγγειακή Άνοια

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

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

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

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

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

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

Άνοια με σωμάτια Lewy και Άνοια της νόσου του Parkinson

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

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

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

Μετωποκροταφική εκφύλιση, Προϊούσα Υπερπυρηνική παράλυση Φλοιο-βασική εκφύλιση

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

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

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

Θεραπεία των νευροψυχιατρικών διαταραχών (ΝΨΔ) στις άνοιες

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

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

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

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

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

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

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

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

Κατάθλιψη

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

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

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

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

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

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

Ενδεικτική βιβλιογραφία

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

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ

HNS GUIDELINES

GUIDELINES ON THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF EPILEPSY

Abstract

Abstract not available (article in greek).

Επιληψία είναι μία νόσος με πολλαπλά αίτια και η διάγνωση τίθεται όταν ο ασθενής εμφανίσει δύο επεισόδια μη προκλητών επιληπτικών κρίσεων ή ένα επεισόδιο αλληλά ο θεράπων ιατρός κρίνει ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης δεύτερου επεισοδίου (ύπαρξη δομικής βλάβης, παθολογικό ΗΕΓράφημα ή συγκεκριμένο σύνδρομο).

Η φαρμακευτική αντιεπιληπτική θεραπεία στοχεύει στην διακοπή ή ελάττωση των κρίσεων χωρίς παρενέργειες ή με το μικρότερο ποσοστό παρενεργειών. Επομένως για την επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου εκτός από την αποτελεσματικότητα έναντι των τύπων των κρίσεων που εμφανίζει ο ασθενής ή έναντι του συγκεκριμένου επιληπτικού συνδρόμου αξιολογούνται και άλλοι παράγοντες (παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή: ηλικία, φύλο, αναπαραγωγική ηλικία, συν-νοσηρότητα και συγχρηγούμενα φάρμακα καθώς και παράγοντες που σχετίζονται με τα ΑΕΦφαρμακοκινητική, ανοχή και ασφάλεια, φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις, ευκολία χρήσης και ταχύτητα επίτευξης θεραπευτικού αποτελέσματος, συμμόρφωση του ασθενούς).

Η διεθνής πρακτική για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της επιληψίας έχει αποκρυσταλλωθεί σε μία σειρά κατευθυντήριων οδηγιών που έχουν εκδώσει θεσμικά όργανα και περιλαμβάνονται στις δημοσιεύσεις 1-3.

Στη συνέχεια τα εν λόγω ΑΕΦ αξιολογήθηκαν με βάση το επίπεδο τεκμηρίωσης όπως προκύπτει από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ILAE (Glauser et al, 2013) και κατατάχθηκαν στις εξής κατηγορίες: Α' εκλογής, εναλλακτικής Α' εκλογής (όταν παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή ή το ΑΕΦ αποτρέπουν τη χορήγηση του Α' εκλογής φαρμάκου) και Β' εκλογής (φάρμακα με χαμηλό επίπεδο τεκμηρίωσης).

Βάσει αυτών και συνεκτιμώντας και πρόσφατες κλινικές μελέτες προτείνονται οι οδηγίες για ενήλικες ασθενείς με επιληψία ανάλογα με τον τύπο των κρίσεων:

Σχόλια

Οι **παρενέργειες** των φαρμάκων και οι **αλληλεπιδράσεις** τους θέτουν **περιορισμούς** στη χρήση. Η **καρβαμαζεπίνη, η φαινυτοίνη, το βαλπροϊκό και η οξκαρβαζεπίνη** θα πρέπει να αποφεύγονται επί **ηπατικής** νόσου. Η **λεβετιρασετάμη** επί **κατάθλιψης, η τοπιραμάτη** επί **νεφρολιθίασης**. Επίσης η **καρβαζεπίνη και οξκαρβαζεπίνη** να αποφεύγονται επί **υπονατριαιμίας** ή σε συγχρηγηση με άλλα φάρμακα που επιδρούν **στο Νάτριο** (π.χ. διουρητικά αγκύλης).

Προσοχή στις αλληλεπιδράσεις αφού το βαλπροϊκό είναι αναστολέας ηπατικών ενζύμων, η **καρβαμαζεπίνη, φαινυτοίνη, οξκαρβαζεπίνη** είναι επαγωγείς ηπατικών ενζύμων, ενώ η λεβετιρασετάμη στερείται πρακτικά αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα. Μειωμένες αλληλεπιδράσεις έχει και η τοπιραμάτη.

Επίσης προσοχή για αποφυγή πολυφαρμακίας σε εγκυμονούσες γυναίκες διότι αυξάνει ο κίνδυνος εμφάνισης συγγενών διαμαρτιών στο έμβρυο.

Τέλος σε χρήση παραμένει και η **φαινοβαρβιτάλη** αλλά λόγω των κατασταλτικών ιδιοτήτων της δεν μπορεί να επιλεγεί ως πρώτη μονοθεραπεία για τις εστιακές κρίσεις.

Αν ο ασθενής είναι **απαθλαγμένος κρίσεων και χωρίς παρενέργειες** δεν πρέπει να αλλάξει η αντιεπιληπτική αγωγή από ένα φάρμακο σε άλλο.

Αν η πρώτη χορηγηθείσα μονοθεραπεία σε κλινικά

Πίνακας 1: Αντιεπιληπτικά Φάρμακα για την αντιμετώπιση των Γενικευμένων Επιληπτικών Κρίσεων

	Α' εκλογής ΑΕΦ	Εναλλακτικό Α' εκλογής ΑΕΦ	Β' εκλογής ΑΕΦ	Σχόλια
Πρωτοπαθώς Γενικευμένες Τονικο-κλιονικές κρίσεις	Βαλπροικό	Λαμοτριγίνη, Τοπιραμάτη, Λεβετιρασετάμη	Καρβαμαζεπίνη, Οξκαρβαζεπίνη, Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη Κλομπαζάμη, Γκαμπαπεντίνη	Η αυξημένη τερατογόνος επίδραση του βαλπροικού συγκριτικά με τη λαμοτριγίνη και τη λεβετιρασετάμη θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Η απολεσματικότητα της λαμοτριγίνης έχει τεκμηριωθεί κύρια έναντι των πρωτοπαθώς γενικευμένων T-K κρίσεων, των αφαιρέσεων και των ατονικών κρίσεων του συνδρόμου Lennox-Gastaut. Η λαμοτριγίνη μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει μυοκλιονικές κρίσεις.
Αφαιρέσεις	Βαλπροικό	Αιθουσουξιμίδη, Λαμοτριγίνη,	Κλομπαζάμη, Κλοναζεπάμη, Τοπιραμάτη, Λεβετιρασετάμη, Ζονισαμίδη	Η αποτελεσματικότητα της λεβετιρασετάμης έχει τεκμηριωθεί κύρια έναντι των πρωτοπαθώς γενικευμένων T-K κρίσεων και μυοκλιονικών κρίσεων. Η αποτελεσματικότητά της έναντι των τονικών και ατονικών κρίσεων δεν έχει τεκμηριωθεί.
Μυοκλιονικές κρίσεις	Βαλπροικό	Τοπιραμάτη, Λεβετιρασετάμη	Κλοναζεπάμη, Κλομπαζάμη, Ζονισαμίδη	Η αποτελεσματικότητα της τοπιραμάτης έχει κύρια τεκμηριωθεί έναντι των πρωτοπαθώς γενικευμένων T-K κρίσεων και των ατονικών κρίσεων που σχετίζονται με το σύνδρομο Lennox-Gastaut. Η αποτελεσματικότητά της έναντι των αφαιρέσεων δεν έχει τεκμηριωθεί. Η τοπιραμάτη έχει λιγότερο ευνοϊκό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με τη λεβετιρασετάμη και το βαλπροικό.
Σύνδρομο Lennox-Gastaut	Βαλπροικό	Λαμοτριγίνη	Τοπιραμάτη, Ρουφιναμίδη	Η αποτελεσματικότητα της τοπιραμάτης έχει κύρια τεκμηριωθεί έναντι των πρωτοπαθώς γενικευμένων T-K κρίσεων και των ατονικών κρίσεων που σχετίζονται με το σύνδρομο Lennox-Gastaut. Η αποτελεσματικότητά της έναντι των αφαιρέσεων δεν έχει τεκμηριωθεί. Η τοπιραμάτη έχει λιγότερο ευνοϊκό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με τη λεβετιρασετάμη και το βαλπροικό. Σε περίπτωση συνύπαρξης πρωτοπαθώς γενικευμένων T-K κρίσεων με αφαιρέσεις ή μυοκλιονικές κρίσεις πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση καρβαμαζεπίνης, οξκαρβαζεπίνης, γκαμπαπεντίνης και φαινυτοΐνης.

* Στα πλαίσια συνδυασμένης θεραπείας είναι δυνατό να προστεθούν εναλλακτικά φάρμακα Α' εκλογής ή να χρησιμοποιηθούν συνδυασμοί με φάρμακα Β' εκλογής.

μέγιστη ανεκτή δόση δεν επιφέρει το κλινικά επιθυμητό αποτέλεσμα τότε επιχειρείται **αλλαγή μονοθεραπείας** ή χορήγηση **συνδυασμού** δύο φαρμάκων. Αν και αυτό δεν αποδώσει τότε μπορούν να επιχειρηθούν συνδυασμοί περισσότερων αντιεπιληπτικών με πολύ μικρή όμως πιθανότητα να είναι αποτελεσματικοί.

Για την εναλλακτική μονοθεραπεία ισχύει ότι και για την πρώτη μονοθεραπεία.

Για την συνδυασμένη αγωγή ως δεύτερη επιλογή χρησιμοποιούνται τα φάρμακα που ήδη αναφέρθηκαν για μονοθεραπεία σε συνδυασμούς μεταξύ τους αλληλά και σε συνδυασμούς με τα φάρμακα που είναι για συνδυασμένη θεραπεία.

Η **βιγκαματρίνη** να φυλάσσεται για χρήση μόνο σε ειδικές περιπτώσεις και μόνο αν είναι δυνατή η τακτική παρακολούθηση των οπτικών πεδίων. Θα πρέπει να **ελέγχονται τα οπτικά πεδία** πριν την έναρξη της αγωγής, και κατόπιν κάθε εξάμηνο. Το φάρμακο να διακόπτεται όταν παρατηρηθεί συγκεντρική στένωση των οπτικών πεδίων.

Η γκαμπαπεντίνη, η πρεγκαμπαλίνη, και η λακοσαμίδη έχουν γραμμική φαρμακοκινητική και στερούνται αλληλεπιδράσεων.

Η γκαμπαπεντίνη και η πρεγκαμπαλίνη θα πρέπει να αποφεύγονται σε περιπτώσεις που συνυπάρχει διαβήτης, παχυσαρκία, φλεβική ανεπάρκεια. Η λακοσαμίδη σε περιπτώσεις κοιλιοκοιλιακού αποκλεισμού άνω του β' βαθμού.

Η **φελιπαμάτη** αποτελεί φάρμακο για ελάχιστες ιδιαίτερα ανθεκτικές και ανεγχείρητες επιληψίες. Θα πρέπει να έχουν δοκιμασθεί όλα τα κυκλοφορούντα στην Ελλάδα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Ενδέχεται να επιφέρει βαριά **ηπατική βλάβη** ή θανατηφόρο **αιμολυτική** αναιμία. Απαιτείται η έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς ή των φροντιστών του ότι ενημερώθηκαν για αυτό το ενδεχόμενο και το φάρμακο θα πρέπει να εισαχθεί από το εξωτερικό.

Η **περαμπαπεντίνη** δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα και μπορεί να εισαχθεί από το εξωτερικό μόνον όταν έχουν δοκιμασθεί όλα τα κυκλοφορούντα στην Ελλάδα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Επισημαίνεται ότι οι οδηγίες θα πρέπει υφίστανται τροποποιήσεις ανάλογα με τα αποτελέσματα των νέων κλινικών μελετών και της έκδοσης έγκρισης νέων ενδείξεων των ΑΕΦ (π.χ. έγκριση της Λακοζαμίδης για μονοθεραπεία στις εστιακές επιληπτικές κρίσεις).

Πίνακας 2: Αντιεπιληπτικά Φάρμακα για την αντιμετώπιση των Εστιακών Επιληπτικών Κρίσεων

A εκλογής ΑΕΦ	Εναλλακτικά A εκλογής ΑΕΦ	B εκλογής ΑΕΦ	Μόνο για συνδυασμένη θεραπεία
Καρβαμαζεπίνη Φαινυτοΐνη Λαμοτριγίνη (ηλικιωμένοι, συνύπαρξη κατάθλιψης ή διαταραχής συμπεριφοράς)	Οξκαρβαζεπίνη Λεβετιρασετάμη Τοπιραμάτη (συνύπαρξη παχυσαρκίας, διαβήτη, ιδιοπαθούς τρόμου) Ζονισαμίδη (ίδιες ενδείξεις με τοπιραμάτη) Εσθλικαρβαζεπίνη (δυσανεξία στα φάρμακα A επιληψίας, καλή ανταπόκριση στην Οξκαρβαζεπίνη αλλά εμφάνιση υπονατριάμιας)	Βαλπροϊκό	Γκαμπαπεντίνη Προγκαμπαλίνη Λακοσαμίδη Τιαγκαμπίνη Βιγκαματρίνη

Μετά την αποτυχία δύο σωστά επιλεγμένων και κατάλληλα χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων για μονοθεραπεία και τουλάχιστον ενός συνδυασμού αντιεπιληπτικών ο θεράπων θα πρέπει:

1. να επανεξετάξει την διάγνωση της επιληψίας αφού η πιθανότητα λανθασμένης διάγνωσης φθάνει το 20-25% αυτών των ασθενών. Η παραπομπή σε Κέντρα Επιληψίας -που θα καθορίσει η Πολιτεία- θα ήταν σκόπιμη προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση με μακράς διάρκειας βιντεο-ΗΕΓ.
2. να συζητά το ενδεχόμενο επεμβατικών θεραπειών και να αποστέλλει τον ασθενή σε ειδικευμένα Κέντρα Επιληψίας -που η Πολιτεία οφείλει να καθορίσει- ώστε να εξετάζεται το κατά πόσον αποτελούν χειρουργικούς υποψήφιους.

*Σύνταξη - Επιμέλεια - Διορθώσεις:
Χ. Πιπερίδου, Σ. Γκατζώνης, Β. Κιμισκίδης*

Σχετικές δημοσιεύσεις

1. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, Mattson R, French JA, Perucca E, Tomson T; ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013 ;54(3):551-63.
2. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004; 45: 401–09.
3. National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. 2013. NICE clinical guideline 137 guidance.nice.org.uk/cg137.

ΘΕΣΗ ΕΝΕ

ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

HNS STATEMENT

DEEP BRAIN STIMULATION IN PARKINSON DISEASE

Abstract

Abstract not available (article in greek).

Η νόσος του Πάρκινσον είναι μία συχνή εξελισσόμενη εκφυλιστική νόσος του Νευρικού Συστήματος που εκδηλώνεται με κινητικά και μη κινητικά συμπτώματα. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει επιβεβαιωμένη νευροπροστατευτική αγωγή και όλες οι θεραπείες αφορούν μόνο στον έλεγχο των συμπτωμάτων.

Με βάση την βαρύτητα της νόσου μπορούμε να διακρίνουμε την νόσο του Πάρκινσον σε ένα πρώιμο (μη επιπεπλεγμένο στάδιο) και σε ένα προχωρημένο (επιπεπλεγμένο) στάδιο. Στο πρώιμο στάδιο η φαρμακευτική αγωγή, και ιδιαίτερα η λεβοντόπα, επιφέρει βελτίωση όλων των κύριων κινητικών συμπτωμάτων της νόσου και προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής στους ασθενείς. Στο προχωρημένο στάδιο οι ασθενείς εμφανίζουν τις χρόνιες επιπλοκές της λεβοντόπα, δηλ. διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας/ακινητικά συμπτώματα (εξασθένηση στο τέλος της δόσης, αιφνίδια απρόβλεπτα on-off) και δυσκινησίες (δυσκινησίες στο μέγιστο της δόσης, διφασικές δυσκινησίες, δυστονία στην περίοδο off και πρωινή δυστονία), επεισόδια παγώματος και κινητικά συμπτώματα που δεν απαντούν στην λεβοντόπα.

Στο προχωρημένο στάδιο της νόσου έχουν θέση και παρεμβατικές θεραπευτικές μέθοδοι, όπως η αντλία απομορφίνης, η δωδεκαδακτυλική έγχυση γέλης λεβοντόπα με καρβιντόπα και οι νευροχειρουργικές επεμβάσεις.

Η νευροχειρουργική θεραπεία της νόσου περιλαμβάνει δύο μεθόδους: την θερμική επιλεκτική βλάβη (lesioning) στον θάλαμο ή στην έσω ωχρά σφαίρα και την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση (Deep Brain Stimulation – DBS) στον υποθαλάμιο πυρήνα, στην έσω ωχρά σφαίρα και στον θάλαμο. Απαραίτητη

προϋπόθεση για την επιτυχία της νευροχειρουργικής επέμβασης είναι η σωστή επιλογή του κατάλληλου ασθενούς. Σήμερα η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση του υποθαλαμίου πυρήνα. Το ερώτημα ποια από τις δύο μεθόδους, δηλ. η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση στον υποθαλάμιο πυρήνα ή στην έσω ωχρά σφαίρα, υπερτερεί και έχει καλύτερα αποτελέσματα δεν έχει απαντηθεί ακόμα.

Κριτήρια επιλογής ασθενών για εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση

1) Προχωρημένη νόσος του Πάρκινσον που οι διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας/ ακινητικά επεισόδια, οι δυσκινησίες και ο τρόμος παρά την μέγιστη ενδεικνυόμενη φαρμακευτική αγωγή επιφέρουν σημαντική αναπηρία (EFNS recommendations: σοβαρές κινητικές διακυμάνσεις, αιφνίδια απρόβλεπτα on-off, δυσκινησίες στο μέγιστο της δόσης και διφασικές δυσκινησίες - Level A)

2) Άριστη απάντηση στην λεβοντόπα

3) Διάρκεια νόσου πάνω από 5 έτη (για να αποκλεισθούν άλλες μορφές άτυπου παρκινσονισμού)

4) Ηλικία κάτω των 70 ετών (EFNS recommendations)

5) Απουσία ή λίγα μόνο συμπτώματα μέσης γραμμής (βάδιση, στάση, ισορροπία, κατάποση) που δεν απαντούν στην λεβοντόπα

6) Απουσία άνοιας ή παρουσία πολύ ελαφράς γνωστικής διαταραχής

7) Απουσία κατάθλιψης ή μη σωστά αντιμετωπιζόμενης κατάθλιψης ή άλλη ψυχικής διαταραχής

8) Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου χωρίς παθολογικά ευρήματα

9) Να μην υπάρχουν νευροχειρουργικές αντενδείξεις

10) Ρεαλιστικές προσδοκίες από την επέμβαση

11) Πρόσβαση σε έμπειρη ομάδα που θα κάνει την σωστή επιλογή του ασθενούς, την χειρουργική επέμβαση, τον προγραμματισμό της εν τω βάθει διέγερσης και την μακροχρόνια παρακολούθηση. Η επεμβατική αυτή μέθοδος διενεργείται από μία έμπειρη ομάδα η οποία αποτελείται από έναν νευροχειρουργό εξειδικευμένο στην στερεοτακτική και λειτουργική νευροχειρουργική, ένα νευρολόγο ειδικό στις κινητικές διαταραχές, ένα νευροφυσιολόγο με εμπειρία στην διεγερτική νευροφυσιολογία κινητικών διαταραχών, έναν νευροψυχολόγο και ένα ψυχίατρο.

Τι επιτυγχάνεται με την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση

1) Σημαντική ελάττωση του χρόνου off (25%-68%)

2) Βελτίωση κινητικών συμπτωμάτων στην φάση off (35%-50%)

3) Βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων στην φάση on (περίπου 15.5%)

4) Βελτίωση της ποιότητας ζωής

5) Μείωση των δυσκινησιών (40%-70%)

6) Ελάττωση της ντοπαμινεργικής αγωγής (31%-58%)

7) Όλα τα παρκινσονικά συμπτώματα δεν απαντούν ομοίμορφα: ενώ η βελτίωση στον τρόπομο, στην δυσκαμψία και στις δυσκινησίες παραμένει με την πάροδο του χρόνου, τα συμπτώματα της μέσης γραμμής η ομιλία και η βράδισα χειροτερεύουν.

Επιπλοκές

Επιπλοκές μπορεί να εμφανισθούν στο 50% των ασθενών αλλά είναι μόνιμες μόνο στο 20%. Διακρίνονται σε 3 ομάδες: αυτές που σχετίζονται με την επέμβαση, αυτές που σχετίζονται με την εμφυτευμένη συσκευή και αυτές που σχετίζονται με την διέγερση ή

την θεραπεία. Η εμφάνιση επιπλοκών που σχετίζονται με την επέμβαση (ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, οξεία σύγχυση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, επιληπτικές κρίσεις) και αυτές που σχετίζονται με το ηλεκτρόδιο (φλεγμονή, μετατόπιση του ηλεκτροδίου) μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή νοσηρότητα ή θάνατο σε 0.4%-4%. Γενικά οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες δεν επηρεάζονται ή παρατηρείται μία μικρή επιδείνωση σε μερικές από αυτές ιδιαίτερα στη λεκτική ευφράδεια και στο Stroop test. Απάθεια, υπομανία, ψύχωση, κατάθλιψη, άγχος και συναισθηματική αστάθεια εμφανίζεται στο 10% των ασθενών (μπορεί εν μέρει να οφείλονται και στην μείωση της ντοπαμινεργικής αγωγής). Αυτοκτονία αναφέρεται στο 0.45% των ασθενών και απόπειρες αυτοκτονίας στο 0.9%.

*Σύνταξη - Επιμέλεια - Διορθώσεις για τον Κλάδο Κινητικών Διαταραχών της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας:
Σ. Μπισσατζοπούλου, Σ. Κονιτσιώτης, Ζ. Κατσαρού,
Π. Στάθης, Λ. Στεφανής*

Βιβλιογραφία

1. Oertel W, Berardelli A, Bloem B et al. Late (complicated) Parkinson's disease. Gilhus N, Barnes M, Brainin M. European Handbook of Neurological Management: Volume 1, 2nd edition. Blackwell Publishing Ltd 2011;237-267.
2. Bronstein J, Tagliati M, Alterman R et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: An expert consensus and review of key issues. Archives of Neurology 2011;68:165-171.
3. Deuschl G, Agid Y. Subthalamic neurostimulation for Parkinson's diseases with early fluctuations: balancing the risks and benefits. Lancet Neurology 2013;12:1025-1034.
4. Benabid AL et al. Deep brain stimulation of subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2009;8:67-81.

ΘΕΣΗ ΕΝΕ

ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΣΤΗ ΔΥΣΤΟΝΙΑ

HNS STATEMENT

DEEP BRAIN STIMULATION IN DYSTONIA

Abstract

Abstract not available (article in greek).

Η δυστονία διακρίνεται ανάλογα με τα κλινικά χαρακτηριστικά (ηλικία έναρξης, κατανομή στο σώμα, συνοδά συμπτώματα) και την αιτιολογία (κληρονομική, ιδιοπαθής και δευτεροπαθής).

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της European Federation of Neurological Societies (2011) η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση της ωχράς σφαίρας μπορεί να εφαρμοσθεί σε πρωτοπαθή γενικευμένη ή τμηματική δυστονία όταν η φαρμακευτική αγωγή ή οι ενέσεις αλλαντικής τοξίνης αποτύχουν (Επίπεδο Α) και σε αυχενική δυστονία επίσης όταν η φαρμακευτική αγωγή ή οι ενέσεις αλλαντικής τοξίνης αποτύχουν (Επίπεδο Β). Η εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση είναι λιγότερο αποτελεσματική στην δευτεροπαθή δυστονία (Επίπεδο Γ).

Συμπληρωματικά στοιχεία: Η ηλικία (κάτω των 70 ετών) δεν αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού (μόνο για ηλικίες κάτω των 7 ετών δεν υπάρχουν στοιχεία), απαραίτητη η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου προεχειρητικά και μία πλήρης ψυχιατρική εξέταση.

*Σύνταξη - Επιμέλεια - Διορθώσεις για τον Κλάδο Κινητικών Διαταραχών της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας:
Σ. Μποσταντζοπούλου, Σ. Κονιτσιώτης, Ζ. Κατσαρού,
Π. Στάθης, Λ. Στεφανής*

Βιβλιογραφία:

1. Albanese A, Asmus F, Bhatia K et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *European Journal of Neurology* 2011;18:5-18.
2. Moro E, Albanese A, Hariz M et al (editors). Deep brain stimulation for dystonia: the state of the art. *Movement Disorders* 2011; Supplement to volume 26:S1:1-83.
3. Moro E, Gross R, Kraus J. What's new in surgical treatment for dystonia? *Movement Disorders* 2013;28:1014-1020.

ΘΕΣΗ ΕΝΕ

ΕΝ ΤΩ ΒΑΘΕΙ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΗΨΙΑ

HNS STATEMENT

DEEP BRAIN STIMULATION IN EPILEPSY

Abstract

Abstract not available (article in greek).

Η Επιληψία, η εμμένουσα προδιάθεση για εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων, είναι η συχνότερη σοβαρή νευρολογική διαταραχή. Αν και ένα σημαντικό ποσοστό των επιληπτικών ασθενών αντιμετωπίζεται επιτυχώς με τα υπάρχοντα αντιεπιληπτικά φάρμακα, 30-40% εξακολουθούν να εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις με ιδιαίτερα αρνητικές επιπτώσεις στη σωματική και ψυχική υγεία, την εκπαίδευση, τη δυνατότητα προς εργασία και τη συνολική ποιότητα ζωής τους. Για ορισμένους από τους ασθενείς αυτούς, η χειρουργική εκτομή της επιληπτογόνου ζώνης αποτελεί θεραπεία εκλογής επιτυγχάνοντας τη μείωση της συχνότητας ή και την πλήρη διακοπή των κρίσεων. Δυστυχώς, τα 2/3 περίπου των ασθενών με φαρμακοανθεκτική επιληψία δεν είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν χειρουργικά με εκτομή της επιληπτογόνου ζώνης για διάφορους λόγους όπως για παράδειγμα η εντόπιση της ζώνης εντός ή πλησίον κριτικής σημασίας φλοιικών περιοχών (λόγου, κίνησης κλπ). Για ορισμένους από τους ασθενείς αυτούς, ο ηλεκτρικός ερεθισμός του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένου του εν τω βάθει ερεθισμού (Deep Brain Stimulation, DBS), αποτελεί δυνητικά μία θεραπευτική επιλογή.

Ο εν τω βάθει ερεθισμός του εγκεφάλου είναι επεμβατική μέθοδος που περιλαμβάνει την τοποθέτηση, υπό γενική ή τοπική αναισθησία, συσκευής αποτελούμενης από τα εξής τρία μέρη: α) Διεγέρτη που τοποθετείται στο θωρακικό τοίχωμα κάτωθεν της κλείδας. β) Ηλεκτροδίου ερεθισμού που εμφυτεύεται στην εγκεφαλική περιοχή-στόχο (κατά κύριο λόγο στον πρόσθιο θαλαμικό πυρήνα αν και μικρές κλίμακας μελέτες έχουν διερευνήσει άλλες περιοχές όπως ο ιππόκαμπος ή ο κεντροδιάμεσος θαλαμικός πυρήνας (Sprengers M. et al, 2014). γ) Συνδετικού

καλωδίου ανάμεσα στο διεγέρτη και το ηλεκτρόδιο ερεθισμού.

Η απόφαση για το κατά πόσον ένας επιληπτικός ασθενής μπορεί δυνητικά να ωφεληθεί από την εφαρμογή του DBS θα πρέπει να λαμβάνεται από ομάδα εξειδικευμένων ιατρών που περιλαμβάνει νευρολόγο με εμπειρία στη νευροφυσιολογική διερεύνηση και θεραπευτική αντιμετώπιση της επιληψίας, νευροακτινολόγο για τον καθορισμό του δομικού υποστρώματος της επιληψίας και νευροχειρουργό εξοικειωμένο με τη χειρουργική της επιληψίας και με εμπειρία στην εφαρμογή του DBS.

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του DBS σε ενήλικες ασθενείς με επιληψία διερευνήθηκε στα πλαίσια της πολυκεντρικής μελέτης SANTE (Fisher et al, 2012), κατά την οποία διαπιστώθηκε ότι η εφαρμογή του DBS μείωσε τη συχνότητα κρίσεων κατά 17% (95% CI, -31% έως -1%; $p = 0.039$) στην ομάδα ενεργού ερεθισμού συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου για το συνολικό διάστημα των 3 μηνών της διπλάτυφλης παρακολούθησης (Sprengers M et al, 2014) ή κατά 29% ($p = 0.0017$) για τις τελευταίες 30 ημέρες του ίδιου διαστήματος. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση του ποσοστού ασθενών με μείωση της συχνότητας των κρίσεων $\geq 50\%$ (responder rate). Στα πλαίσια της διετούς ανοικτής παρακολούθησης παρατηρήθηκε μείωση της διάρκειας συχνότητας κρίσεων κατά 51% συγκριτικά με την προ του ερεθισμού κατάσταση.

Σε ότι αφορά την ασφάλεια της μεθόδου, στη διάρκεια 13 μηνών παρακολούθησης 110 ασθενών κατεγράφησαν 808 ανεπιθύμητες ενέργειες 55 εκ των οποίων (6.8%) θεωρήθηκαν σοβαρές και αρκετές οδήγησαν σε νοσηλεία. Περίπου 29.5% των συμ-

βαμάτων σχετίζονταν με τη συσκευή ερεθισμού και περιελάμβαναν παραισθησίες (18.2%), άλγος (10.9%) και λιόμωξη (9.1%) στην περιοχή εμφύτευσης. Συνολικά, 16.4% των ασθενών αποσύρθηκαν από μελέτη λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (Fisher et al, 2012). Κατά τη διάρκεια 3 ετών παρακολούθησης παρατηρήθηκαν 5 θάνατοι μεταξύ των συμμετεχόντων στη μελέτη κανείς εκ των οποίων δεν αποδόθηκε στη μέθοδο του DBS. Συγκεκριμένα, ένας ασθενής πέθανε πριν από την εμφύτευση στα πλαίσια «αφνίδιου, μη αναμενόμενου θανάτου στην επιληψία» (SUDEP) ενώ κατά την περίοδο παρακολούθησης κατεγράφησαν 4 θάνατοι (λόγω αυτοκτονίας, πνιγμού και SUDEP).

Καίτοι η αποτελεσματικότητα της επεμβατικής αυτής μεθόδου δεν είναι ιδιαίτερα υψηλή (καθώς δεν οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση του ποσοστού ασθενών με μείωση της συχνότητας των κρίσεων $\geq 50\%$), θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ο πληθυσμός ασθενών στον οποίο αναφέρεται η μέθοδος (φαρμακοανθεκτικοί ασθενείς που δεν είναι δυνατό να υποβληθούν σε εκτομή της επιληπτογόνου

ζώνης) στερείται άλλων θεραπευτικών επιλογών ενώ παράλληλα αποτελεί ομάδα υψηλού κινδύνου για αιφνίδιο μη αναμενόμενο θάνατο και άλλες σοβαρές επιπλοκές. Συνεπώς, για το συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών, η επίτευξη μειωμένης συχνότητας κρίσεων, έστω και σε ποσοστά $< 50\%$, έχει κλινική σημασία.

Με βάση τα ως άνω δεδομένα, η μέθοδος εισήλθε πρόσφατα σε κλινική χρήση σε ορισμένες χώρες. Για παράδειγμα, οι Ιατρικές Υπηρεσίες του Καναδά επέκτειναν από τον Ιούνιο του 2012 τις ενδείξεις του DBS στην αντιμετώπιση της φαρμακοανθεκτικής επιληψίας μέσω ερεθισμού του πρόσθιου θαλαμικού πυρήνα άμφω. Στη Μεγάλη Βρετανία, το πλαίσιο χρήσης της μεθόδου περιγράφεται στο NICE interventional procedure guidance 416 του National Institute for Health and Clinical Excellence ενώ παρόμοιες οδηγίες έχουν εκδώσει Ιατρικές Εταιρείες και άλλων Ευρωπαϊκών κρατών (π.χ. Φινλανδία).

*Σύνταξη - Επιμέλεια - Διορθώσεις:
Β. Κιμισκίδης, Αν. Καθηγητής Νευρολογίας ΑΠΘ*

δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημέρωση - Βιβλία - Εκδόσεις Μελών...

ημερίδες
νευρολογικά
νεα
ενημέρωση



Σχόλιο - Πρόλογος

Ο συγγραφέας είναι ένας ιδιαίτερος άνθρωπος. Και η συγγραφή του ιδιαίτερη. Συνδυάζοντας τις Γνώσεις του, την Κρίση του και την Εμπειρία του (όλα «του»), προσεγγίζει το εξαιρετικά δύσβατο χώρο της αντιμετώπισης της Πολλαπλής Σκλήρυνσης με την τολημηρή μεθοδολογία της απλής λογικής.

Είτε συμφωνεί είτε διαφωνεί κανείς μαζί του, οφείλει να κάνει την παραδοχή ότι ο κος Ν. Τριανταφύλλου, υπερβαίνει το σημαντικό, ως επιγενές, και αποσκοπεί στο ουσιαστικό, το εγγενές. Η σημαντικότητα των προβαλλόμενων δεδομένων της λεγόμενης Evidence Based Medicine, δεν μπορεί παρά να επικουρεί την ουσία της παθοφυσιολογικής προσέγγισης του κάθε ασθενή.

Ο κος Ν. Τριανταφύλλου έχει Αποψη. Τεκμηριωμένη. Είτε καταφατική, είτε αρνητική. Και δεν διστάζει να Αμφισβητεί. Και να διδάσκει. Τρόπο σκέψης. Με τον δικό του τρόπο. Μεθοδικό και αναλυτικό. Εργασία προς εργασία. Δεδομένο προς δεδομένο. Διεισδυτικά. Αποφεύγοντας την ομαδοποίηση της μεταναλυτικής προσέγγισης. Για τον μελετητή, που θα διεισδύσει στα γραφόμενά του, θα μπορεί να γίνει εφahlτήριο για αυτοκριτική της δικής του ιατρικής πρακτικής.

Προσωπικά, στον χρόνο που ασχολήθηκα και με τον περιορισμό των γνώσεων που διαθέτω, δεν εντυπωσιάσθηκα απλώς. Ωφελήθηκα. Πόσο μάλλον οι ειδικοί. Φαντάζομαι. Λάθος, πιστεύω.

Νίκος Σιταράς, Καθηγητής Φαρμακολογίας

Βιβλιοκριτική - Σχόλια

Με το βιβλίο αυτό ο συγγραφέας παραμένει πιστός στο ακαδημαϊκό συγγραφικό ύφος το οποίο τον έχει καθιερώσει σαν ένα πολυδιαβασμένο συνάδελφο στο χώρο της Ελληνικής Νευρολογικής κοινότητας. Διατηρεί την ικανότητα να απλοποιεί χωρίς να μειώνει, να συμπυκνώνει χωρίς να καταργεί, να φωτίζει χωρίς να υπερβάλλει, να μεταφέρει την γνώση χωρίς να την επιβάλλει και τέλος να εκφράζει άποψη προτρέποντας ταυτόχρονα την αμφισβήτησή της.

Ο αναγνώστης θα βρει στο βιβλίο του, περισσότερο τα κίνητρα να συνεχίσει την δική του προσωπική αναζήτηση των ενδεδειγμένων λύσεων για τους ασθενείς του παρά τις έτοιμες και εύκολες λύσεις που ενδεχομένως αναζητά. Το πεδίο της θεραπευτικής της Ποιητικής Σκλήρυνσης, την τελευταία δεκαετία, έχει γίνει τόσο πολυπλοκό και πολυπαραγοντικό που η προσπάθεια επιβολής δογμάτων και εύκολων λύσεων είναι εκ προοιμίου καταδικασμένη να αποτύχει. Ευτυχώς ο συγγραφέας αποφεύγει αυτή τη σκόπελο. Δεν αποφεύγει όμως να πάρει θέση όπου χρειάζεται αλλιώς εντέχνως, με την παράθεση των επιστημονικά αποδεκτών δεδομένων, προτρέπει τον αναγνώστη να λάβει και ο ίδιος θέση γιατί αυτό είναι η πεμπτουσία της Ιατρικής Επιστήμης.

Το βιβλίο είναι κατά βάση διαλεκτικό με την έννοια ότι ο συγγραφέας παραθέτει τα δεδομένα, εκφράζει άποψη και στο τέλος προτρέπει και επιζητά σιωπηρά τον διάλογο με τον αναγνώστη. Η διαλεκτική αυτή προσέγγιση δίνει στον αναγνώστη τη δυνατότητα να διαμορφώσει προσωπική άποψη για την κατάλληλη θεραπεία που θα επιλέξει για τον ασθενή του.

Θα ήθελα να κάνω ιδιαίτερη μνεία στο κεφάλαιο «Οι κλινικές μελέτες των φαρμάκων» όπου ο συγγραφέας με περίσσια ερμηνευτικής και μεταδοτικής ικανότητας παραθέτει τις γνώσεις που χρειάζεται ένα κλινικός ιατρός για να μπορέσει να αναπτύξει την απαραίτητη κριτική σκέψη έναντι των κλινικών μελετών.

Το βιβλίο έχει λογική, παιδευτική και χρηστική ροή γεγονός που διευκολύνει τον αναγνώστη να κατανοήσει, να εμπειδώσει και τελικά να κρίνει. Πιστεύω ότι το βιβλίο αυτό θα αποτελέσει πολύτιμο εργαλείο για κάθε Νευρολόγο. Εύχομαι το παρόν πόνημα να προχωρήσει σε συχνές επανεκδόσεις που θα περιλαμβάνουν μελλοντικά νέα δεδομένα. Με τιμή.

Γεώργιος Μ. Χατζηγεωργίου, Καθηγητής Νευρολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ακόμη μία ευχάριστη συνεισφορά του συναδέλφου Νίκου Τριανταφύλλου στην ελληνική ιατρική βιβλιογραφία συνιστά το παρόν πόνημα, που αφορά αυτή τη φορά στην Θεραπεία της Ποιητικής Σκλήρυνσης.

Πριν 20 χρόνια είχαμε μηδενικές δυνατότητες στην αναχαίτηση - προφύλαξη της νόσου. Το Betaseron πρωτοεμφανίστηκε τότε ως η πρώτη βιεντερφερόνη για να ακολουθήσουν σύντομα η οξική γλιταραμέρη και οι άλλες βιεντερφερόνες. που απέδειξαν σημαντική σε σχέση με το παρελθόν επίδραση στη φυσική ιστορία και εν τέλει στο γίνεσθαι της νόσου. Σήμερα, Δόξα τω Θεώ, έχουμε στη διάθεσή μας ευρύ φάσμα νοσοτροποποιητικών θεραπειών (πρώτης, δεύτερης και τρίτης γραμμής), ενώ αναμένονται πάμπολλες ακόμη, ενδεχομένως με ακόμα καλύτερα αποτελέσματα, με ευκατάντη την αναστολή της νοσηρής δραστηριότητας.

Ο νευρολόγος - θεραπευτής είναι υποχρεωμένος πλέον να έχει σημαντική εξοικείωση με την ανοσολογική διεργασία της σκλήρυνσης και να γνωρίζει λεπτομερώς τον μηχανισμό δράσης των φαρμάκων, ώστε να επιλέξει το κατάλληλο για τον κάθε ασθενή του. Μια και δεν έχουμε ακόμη σαφείς και επαρκείς βιολογικούς δείκτες για την κατάλληλη θεραπευτική επιλογή, οι παραπάνω προϋποθέσεις είναι αναγκαία συνθήκη για την κατά δύναμη αποδοτικότερη νοσοτροποποιητική θεραπεία, που κατά περίπτωση μπορεί να είναι αμιγώς ανοσοκαταστολή.

Το βιβλίο αυτό θα αποβεί χρήσιμο εργαλείο στην κατανόηση του φάσματος των θεραπευτικών παραμέτρων της πάθησης, τόσο για τον γιατρό, νευρολόγο αλλιώς και των άλλων ειδικοτήτων, καθώς και των λοιπών επαγγελματιών υγείας (νοσηλευτών, φυσικοθεραπευτών, ψυχολόγων, λογοθεραπευτών κ.λπ.) που εμπλέκονται στη σκλήρυνση, μα και των φοιτητών ιατρικής και φαρμακευτικής.

Ο συγγραφέας γνωστός για τον σαφή και γλαφυρό του λόγο παρουσιάζει εύληπτα, μεθοδικά και δομημένα την θεραπεία της πολυπρόσωπης νόσου, με πλούσια παράθεση βιβλιογραφίας για εποικοδόμηση πληροφορίας και γνώσεων στη θεματολογία της.

Είμαι βέβαιος ότι το βιβλίο θα έχει την επιτυχία που του αρμόζει και εύχομαι ο Νευρολόγος Νίκος Τριανταφύλλου να συνεχίσει τις επιτυχίες του συγγραφέας.

Ο τελικός αποδέκτης είναι ο συνάνθρωπος ασθενής τον οποίο οφείλουμε να συνδράμουμε ιατρικά, σύμφωνα με την Ιπποκρατική Ηθική.

Καθηγητής Παναγιώτης Παπαθανασόπουλος, Πρόεδρος Ελληνικής Ακαδημίας Νευροανοσολογίας

δραστηριότητες
συνεδριακά
βιβλία

Ενημερωτικές Σελίδες...

ημερίδες
νευρολογικά
νεο
ενημέρωση

Συνέδρια - Ημερίδες - Συμπόσια - Επιστημονικές Εκδηλώσεις

2015

- ❖ **22-25 Ιανουαρίου 2015: 5ο Πανελλήνιο Ψυχιατρικό Συνέδριο στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας**, Ναύπλιο. <http://www.era.gr/confdet.php?id=543>
- ❖ **11-13 Φεβρουαρίου 2015: International Stroke Conference.** http://my.americanheart.org/professional/Sessions/InternationalStrokeConference/Programming/Programming-International-Stroke-Conference_UCM_316971_Article.jsp
- ❖ **26-28 Φεβρουαρίου 2015: 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας και Γηριατρικής**, Αθήνα. <http://www.gerontology2014.gr>
- ❖ **18-22 Μαρτίου 2015: The 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases Nice**, France. adpd@kenes.com, [web: www2.kenes.com/adpd](http://www2.kenes.com/adpd)
- ❖ **26-29 Μαρτίου 2015: 9th World Congress on Controversies in Neurology (CONY)**, Budapest. <http://www.comtecmed.com/cony/2015/Default.aspx>
- ❖ **15-18 Απριλίου 2015: 30th Annual International Conference of Alzheimer's Disease International Perth**, Australia. www.adi2015.org
- ❖ **17-19 Απριλίου 2015: The European Stroke Organisation Conference 2015.** www.secc.co.uk
- ❖ **18-25 Απριλίου 2015: American Academy of Neurology**, Washington. <https://www.aan.com/conferences/>
- ❖ **8-10 Μαΐου 2015: 14th World Congress of the EAPC.** www.eapc-2015.org
- ❖ **8-11 Μαΐου 2015: The 20th Meeting of the European Society of Neurosurgery & Cerebral Hemodynamics.** http://esnch.org/en/Events_1176.html
- ❖ **12-15 Μαΐου 2015: 24th European Stroke Conference Vienna**, Austria. http://www.eurostroke.eu/esc_current_meeting.html
- ❖ **14-17 Μαΐου 2015: 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νόσου Alzheimer και Συγγενών Διαταραχών - Μεσογειακό Συνέδριο Νευροεκφυλιστικών Νοσημάτων**, Θεσσαλονίκη. <http://9th.conference25.med.auth.gr/conference/gr/index.html>
- ❖ **14-17 Μαΐου 2015: 5th International Congress on Neuropathin Pain (NeuPSIG).** www.kenes.com/neupsig2015
- ❖ **6-9 Ιουνίου 2015: 27ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελλήνων Νευρολόγων, Αλεξανδρούπολη και 9-10 Ιουνίου 2015 Εκπαιδευτικά μαθήματα ENE**, Σαμοθράκη. <http://www.enee.gr>
- ❖ **10-13 Ιουνίου 2015: 41ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο**, Αθήνα. <http://www.mednet.gr>
- ❖ **19-23 Ιουνίου 2015: 9th World Congress of the International Society for Physical and Rehabilitation Medicine.** www.isprm2015.org
- ❖ **20-23 Ιουνίου 2015: 1st Congress of the European Academy of Neurology.** <http://www.eaneurology.org/berlin2015/First-Congress-of-the-European-Academy-of-Neurology-Berlin-2015.1135.0.html>
- ❖ **23-25 Ιουνίου 2015: 2015 Alzheimer's Disease Congress**, London, UK. [email: enquiries@euroscicon.com](mailto:enquiries@euroscicon.com). [web: www.regonline.co.uk/Alz2015](http://www.regonline.co.uk/Alz2015)
- ❖ **23-27 Αυγούστου 2015: 25th Meeting of the International Society for Neurochemistry.** www.neurochemistry.org/biennial-meeting/isn-2015-biennial-meeting.html
- ❖ **6-10 Σεπτεμβρίου 2015: 31st International Epilepsy Congress**, Istanbul 2015. www.epilepsyistanbul2015.org
- ❖ **31 Οκτωβρίου - 5 Νοεμβρίου 2015: 22th World Congress of Neurology**, Santiago. <http://www.wcn-neurology.com/>