

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

Τσιθγούλης Γεώργιος¹, Καργιώτης Οδυσσέας², Βαδικόλιας Κωνσταντίνος³, Τσιθγούλης Αθανάσιος¹, Καραπαναγιωτίδης Θεόδωρος⁴, Καραβασίη Άλεξανδρος⁵, Rudolf Jobst⁶, Αθραμίδης Θόδωρος⁷, Τζαγκουρνισάκης Μηνάς⁸, Νάσιος Γρηγόριος⁹, Ανανίδης Νικόλαος¹⁰, Διονυσιάδης Ιωάννης¹⁰, Κοτρώνης Αικατερίνη¹¹, Γρέντζελος Θεοφάνης¹², Γιαννόπουλος Σωτήριος¹³, Μήτιας Πλαναγιώτης⁸, 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 Κοργιαλένειο 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 απυχημάτων «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 σπαστικότατα συμβάλλει σημαντικά στην επιδείνωση της δυσχέρειας των κινήσεων του προσβαθήλομένου 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 ζεκινά 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 ηλειουργικότητας 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 βιοτουλινικής αιλλαντοτοξίνης και πιθανώς τη χειρουργική αποκατάσταση των παραμορφώσεων. Τα από του στόματος μυοχαλαρωτικά εμφανίζουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα και παράλληλα υψηλά ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών. Αντίθετα, η χορήγηση βιοτουλινικής αιλλαντοτοξίνης μπορεί να συμβάλει στην αξιοσημείωτη βελτίωση της διαταραχής του μυϊκού τόνου και των συνεπειών της και είναι ασφαλής, με συνέπεια να συνιστάται ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε συνδυασμό με τις συνεδρίες Αποκατάστασης. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις προτείνεται η εφαρμογή ενδοραχιδίας αντλίας βακλοφαίνης.

Λέξεις ευρετηρίου: Σπαστικότητα, Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, βιοτουλινική αιλλαντοτοξίνη, 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

Tsvgoulis Georgios¹, Kargiotis Odysseas², Vadikolias Konstantinos³, Tsvgoulis 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 περίθαλψης, 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 νημέρες 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 αντανακλαστικών ή 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 μία κινητική διαταραχή χαρακτηρίζόμενη από μια εξαρτώμενη από την ταχύτητα αύξηση των διατατικών τονικών αντανακλαστικών ή οποία προκύπτει από ανώμαλες ενδομυελικές επεξεργασίες των πρωτογενών προσαγωγών ερεθισμάτων [10]. Κατά συνέπεια, η σπαστικότητα ανήκει ουσιαστικά σε μία ομάδα «θετικών» σημείων που εμφανίζονται μετά από βλάβες του απαγωγού φλοιονωτιαίου συστήματος και που περιλαμβάνει επίσης τον κλόνο, τη δυστονία, τις κράμπες και τα παθολογικά αντανακλαστικά τα οποία στο σύνολο τους αντιστοιχούν στο λεγόμενο σύνδρομο του ανώτερου κινητικού νευρώνα. Παρόλο που τα θετικά σημεία του ανώτερου κινητικού νευρώνα, όπως για παράδειγμα ο κλόνος, δεν πρέπει να συγχέονται με την σπαστικότητα, η εμφάνιση τους κατά την προσπάθεια εκτέλεσης κίνησης επιφρέάζει το κινητικό πρότυπο και συμβάλλει στην παθολογική έκφραση του. Κατά την προσπάθεια εκτέλεσης εκούσιας κίνησης αναδύονται πολλές φορές αυτόματες κινήσεις κάμψης ή έκτασης, συνεργίες, συνκινησίες ή και συνοδές αντιδράσεις. Οι κινήσεις αυτές είναι στερεοτυπικές, άτακτες και μαζικές χωρίς καμία πειτουργική 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 σπαστικότητα με ανάδυση ανώριμων κινήσεων που οδηγούν στο λεγόμενο «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 είδι μαγκώματος (catch), ενώ διατηρείται η εθαστικότητα των μαλακών ιστών και οιλοκλήρωνεται 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 πλόγο 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 μυς αρχίζει να βραχύνεται, οπότε περιορίζεται το εύρος κίνησης της άρθρωσης που μπορεί να φτάσει σε βαθμό μόνιμης σύγκαμψης 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 αιμοσιδωτές αντιδράσεις όπως εμφάνιση κλίσης 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 αχρονίας (Pívakas 1) [12].

Διαφορετικές παθολογικές καταστάσεις του ΚΝΣ, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση, η εγκεφαλική παράλυση, οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, οι κακώσεις νωτιαίου μυελού, τα νευροεκφυλιστικά 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 εμφάνισης της. Μεταξύ των διαθέσιμων θεραπειών, η χορήγηση βοτουλινικής αλλαγής στον 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 διοσιδογίας 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 αλλαγών 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 (πλιγότερο 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

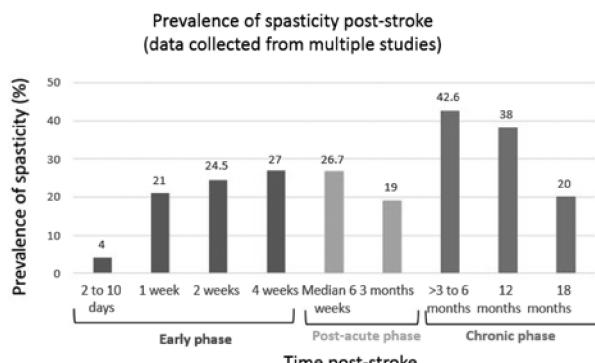
τοπογραφικής κατανομής των ενδομυϊκών εγχύσεων [15]. Με στόχο την εξεύρεση συναίνεσης σε ζητήματα γύρω από τη διαχείριση της θεραπείας των ασθενών με σπαστικότητα των άνω και κάτω άκρων μετά από ΑΕΕ, το παρόν κείμενο ομοφωνίας που εκπονείται από εκπροσώπους της Ελληνικής Νευρολογικής Εταιρείας, της Ελληνικής Εταιρείας Αγγειακών Εγκεφαλικών Νοσημάτων και της Ελληνικής Εταιρείας Φυσικής Ιατρικής και Αποκατάστασης, αποτελεί μια κριτική προσέγγιση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας αλλά 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]. Μία σχετικά πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης του επιπολασμού της σπαστικότητας μετά από ΑΕΕ ανέδειξε σημαντική διακύμανση της συχνότητας μεταξύ των συμπεριλαμβανομένων μελετών που αναπλύθηκαν, κυμαινόμενη από 4% έως 43%, ενώ συβαρού 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 παρατηρήστηκε 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 (μέσην τιμή 6 ημέρες, εύρος 1-14) [19,20]. Στη δεύτερη χρονικά αξιολόγηση (μέσην 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 (μέσην τιμή 16 εβδομάδες, εύρος 12-24). Οι παράγοντες κινδύνου για μόνιμη σπαστικότητα

Εικόνα 1. Επιπολασμός σπαστικότητας μετά από AEE



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 AEE, 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 AEE.

Κατά κανόνα αναπτύσσονται συγκεκριμένα πρότυπα σπαστικότητας σε ασθενείς με AEE. Στα άνω άκρα παρατηρείται προσαγωγή και έσω στροφή στον ώμο, σε συνδυασμό συνήθως με κάμψη στον αγκώνα, προνισμό του πάνω, κάμψη στον καρπό και σφιγμένη γροθιά (clenched fist) [21, 22]. Στα κάτω άκρα, επέρχεται προσαγωγή και κάμψη στο ισχίο, προσαγωγή και έκταση στο γόνατο, πελματιά 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 μυς 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 στην 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 συμβάλλει στην εκδήλωση παθολογικού προτύπου βάδισης ή να προκληθεί πτώση. Επιπλέον, γίνεται καθορισμός της τροποποίησης που παρουσιάζει η σπαστικότητα στη διάρκεια του χρόνου (ρεοϊλογικές αλληλαγές-προσαρμογή στην θειτουργία των μυών, παθολογικά πρότυπα), της μεταβολής της κατά την διάρκεια της ημέρας και του ύπνου, αλλά και των αιλιαγών στην εκδήλωση της σπαστικότητας από εξωγενή και ενδογενή ερεθίσματα ή δυσαθετισμάτων 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, μεριέτες επικυρώσεων έχουν αναδείξει χαμηλά ποσοστά αξιόπιστης 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 στην αναγνώριση μεταβολών [33-36]. Εντούτοις, η αξιοπιστία, ακρίβεια και αναπαραγωγιμότητα της κλίμακας MTS θα πρέπει να επικυρωθεί μέσα από μελλοντικές μεριέτες. Άλλης, 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 Πλατύς ραχιαίος Πρόσθιος δειλτοειδής Υποπλάτιος	<ul style="list-style-type: none"> • Βραχύνσεις μυών και άλγος • Δυσκαμψία ώμου και επίπονο παθητικό εύρος κίνησης • Διαβροχή και λύση δέρματος, δύσοσμη μασχάλη • Δυσχέρεια ένδυσης
Κάμψη αγκώνα	Μείζων στρογγύλος Πλατύς ραχιαίος Μακρά κεφαλή δικεφάλου Οπίσθιος δειλτοειδής	<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 λύση δέρματος, δύσοσμος αγκωνιαίος βόθρος • Παραμορφώσεις • Διατατικού τύπου τραυματισμός στο ωλένιο νεύρο με συνέπεια ατροφία των μυών του χεριού και αδυναμία την ωλένιας κάμψης του καρπού και της κάμψης των δακτύλων
Προνισμός πάνω	Στρογγύλος προνιστής Τετράγωνος προνιστής	<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 πάνω	Κερκιδικός καμπτήρας καρπού Ωλένιος καμπτήρας του καρπού Μακρύς παλάμαιαίος Ωλένιος καμπτήρας του καρπού	<ul style="list-style-type: none"> • Βραχύνσεις μυών και άλγος • Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα • Παραμορφώσεις • Δυσχέρεια σύλληψης • Αδύναμη σύλληψη 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 λύση δέρματος, δύσοσμη παλάμη • Δυσχέρεια χρήσης γαντιών και νάρθηκα • Περιορισμός στην σύλληψη, χειρισμό και αποδέσμευση αντικειμένων • Μύικες, 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	Λαγονοφοϊτης 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 Λαγονοφοϊτης Μείζων προσαγωγός Ισχνός προσαγωγός	<ul style="list-style-type: none"> • «Ψαλιδωτοί» μηροί που περιορίζουν την υγιεινή του περινέου, το σεξ, τη βάδιση, τη λύψη όρθιας ή καθιστής θέσης • Δυσχέρεια στη φάση αιώρησης της βάδισης

Δύσκαμπτο γόνατο	Ορθός μηριαίος Μέσος πλατύς μηριαίος Έσω και έξω πλατύς μηριαίος Μέγας γλουτιαίος	<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 πλάγιων έληπεψης 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 χείλος 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 • «Σύρτιμο» 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 κλόνος με διάρκεια λιγότερο από 10 δευτερόλεπτα όταν διατηρείται η πίεση και εμφάνιση σε συγκεκριμένη γωνία
4	Μη εξαντλούμενος κλόνος με διάρκεια περισσότερο από 10 δευτερόλεπτα όταν διατηρείται η πίεση και εμφάνιση σε συγκεκριμένη γωνία
5	Ακινητοποιημένη άρθρωση
V	Οι μετρήσεις πλαμβάνουν 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
Y	Γωνία αντίστασης (catching)

μενες κινήσεις και την αντίσταση στην παθητική κίνηση, η Tone Assessment Scale που εκτιμά τις αντιδράσεις στις παθητικές κινήσεις, στη θέση πρεμίας και κατά την εξέταση της σπαστικότητας σε διαφορετικές μυϊκές ομάδες και η Adductor Spasticity Scale που μεριετά την σπαστικότητα στους προσαγωγούς που αποτελούν μέρες κινειδιά 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
Σύιση	5	10
Μετακίνηση από το αναπηρικό αμαξίδιο στο κρεβάτι	5-10	15
Υγιεινή τουαλέτας (πιλύσιμο, 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 επιρεάζει αρνητικά σε σημαντικό βαθμό τη συνοδική λειτουργικότητα του ατόμου. Καθημερινές δραστηριότητες όπως υγιεινή, σύιση, ένδυση και βάδιση 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 κάποιας 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 σύιση, 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 αξιοποίησία και αναπαραγωγμότητα μεταξύ των διαφορετικών βαθμολογητών [42]. Ιδιαίτερη σημασία έχεις 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 συμβάλει 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/κινδημόνες 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, βράχυνση 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 παθοιλογικού προτύπου κίνησης και βάδισης.
- Τη λειτουργική αναβάθμιση με βελτίωση των μετακινήσεων (ταχύτητα βάδισης, ισορροπία, ποιότητα βάδισης, αντοχή βάδισης ή διευκόλυνση χρήσης αναπηρικού αμαξίδιου), των αληθαγών θέσεως, των μεταφορών (από κρεβάτι σε καρέκλα και το αντίθετο), της αυτο-εξυπηρέτησης, της σύισης και της σεξουαλικής δραστηριότητας.
- Τη μείωση των καθηκόντων του νοσηλευτή ή του φροντιστή με συνέπεια των περιορισμό του φορτίου του μέσω της βελτίωσης των μεταφορών, των μετακινήσεων, του χειρισμού αντικειμένων και της καθημερινής ρουτίνας (υγιεινής, ένδυσης, σύισης).
- 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 αυτοπειθησης.
- 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 βάσισης, καθώς και ειδικές ασκήσεις. Οι διατάσεις βελτιώνουν τις ελαστικές ιδιότητες και την εκτασιμότητα των μυών και τενόντων [46]. Ωστόσο, πρόσφατες μετα-αναθύσεις (Cochrane) αμφισβήτησαν την αποτελεσματικότητα των διατάσεων για την πρόληψη των συγκάμψεων, τη βελτίωση της κινητικότητας των αρθρώσεων, τη μείωση του πόνου και τη 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 κλασσικών συνεδριών αποκατάστασης, εφαρμόζονται ή βρίσκονται υπό διερεύνηση και άλλες θεραπείες όπως η υδροθεραπεία, η κρυοθεραπεία, 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 άλλους 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 βάσισης, τη μείωση των πτώσεων

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

Ο πλεκτρικός ερεθισμός χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για τη μείωση της σπαστικότητας είτε με τη μορφή του πλεκτρικού μυϊκού ερεθισμού (EMS) ή με τη μορφή του διαδερμικού πλεκτρικού νευρικού ερεθισμού (TENS). Η θεραπεία αυτή φαίνεται να συμβάλλει στη μείωση της σπαστικότητας μέσω πλειοτρόπων επιδράσεων, όπως η παραγωγή ενδορφινών, η μείωση των αλγεινών ερεθισμάτων και η ευόδωση της φλοιϊκής συναπτικής αναδιοργάνωσης και κινητικής εντολής. Πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες και μετα-αναθύσεις υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα 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 τυχαιοποιημένη μελέτη που σύγκρινε την εφαρμογή θεραπευτικών υπερήχων ή διαδερμικού πλεκτρικού νευρικού ερεθισμού με τη χορήγηση βοτουλινικής αλλαγής τύπου A 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 τουμάχιστον φυσικοθεραπεία και εργοθεραπεία, με ή χωρίς τη χρήση ορθώσεων/κρηδεμόνων, ανάλογα και με τη συμμόρφωση και ανοχή του ασθενούς, μιας και η εφαρμογή τους ενδείκνυται για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ο διαδερμικός πλεκτρικός 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 δυνητικά θέση στην αρχική αντιμετώπιση της σπαστικότητας μετά από ΑΕΕ. Ωστόσο η αποτελεσματικότητα τους είναι περιορισμένη και παρουσιάζει ετερογένεια μεταξύ των ασθενών. Ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος παράγοντας είναι η βακλοφαΐνη που αποτελεί έναν αγωνιστή του γαμμα-αμινοβουτιρικού οξέως (GABA) που διαπερνά τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό με σκοπό τη δράση στους υποδοχείς του νωτιαίου μυελού. Οι συχνότερες παρενέργειες της βακλοφαΐνης, όπως καταστολή, υπνηλία και καταβολή, περιορίζουν τη δυνατότητα χορήγησης υψηλών δόσεων. Επί του παρόντος, η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου δεν

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

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

* 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 κεντρικώς 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 πλόγω της μυοχαλαρωτικής τους δράσης, ωστόσο δε συνιστώνται πλέον πλόγω 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 σπασμοθυτικό πλόγω κεντρικής GABA ευόδωσης, με επιπλέον όφελός την αντιμετώπιση και του νευροπαθητικού άλγους [74]. Η δανδρολήνη δρα στους υποδοχείς ρυανοδίνων τροποποιώντας την απελευθέρωση ασβεστίου στους σκελετικούς μύες. Ωστόσο, η σπασμοθυτική της δράση επισκιάζεται από την συχνή εμφάνιση ηπατοτοξικότητας [75]. Τέλος, τα κανναβινοειδή (τετραϋδροκανναβινόλη και κανναβιδιόλη) έχουν πρόσφατα εισαχθεί για τη θεραπεία της σπαστικότητας σε ασθενής με πολλαπλή σκλήρυνση. Τυχαιοποιημένες μελέτες βρίσκονται υπό εξέτηση 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 σπασμοθυτικά φάρμακα αυξάνουν στατιστικώς σημαντικά τις ανεπιθύμητες ενέργειες χωρίς να ελιττώνουν 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 επιπλογή σε περιπτώσεις αδυναμίας χορήγησης βιοτουλινικής αλλαντοτοξίνης (δυσανεξία στην αλλαντοτοξίνη, άρνηση ασθενούς, μη εφικτή χορήγηση για πρακτικούς λόγους όπως δυσχερής μετακίνηση ασθενούς/κόστος, μη αποτελεσματικότητα αλλαντοτοξίνης λόγω παραγωγής αυτο-αντισωμάτων) καθώς και σε περιπτώσεις περιορισμένης ανταπόκρισης στη βιοτουλινική αλλαντοτοξίνη, ειδικά σε ασθενείς με γενικευμένη σπαστικότητα. Ωστόσο ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να έχει υπόψη του την γενικώς περιορισμένη αποτελεσματικότητα των σπασμοθυτικών από τους στόματος φαρμάκων σε συνδυασμό και με το υψηλό ποσοστό εμφάνισης παρενεργειών.

Βιοτουλινική αλλαντοτοξίνη

Πριν από 30 έτη δημοσιεύτηκε η πρώτη κλινική εμπειρία ενδομυϊκής χορήγησης βιοτουλινικής αλλαντοτοξίνης για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας μετά από ΑΕΕ σε 6 ασθενείς και η οποία χαρακτηρίστηκε από αξιοσημείωτη βελτίωση των συμπτωμάτων χωρίς επιπλοκές. Η αλλαντοτοξίνη δρα μέσω αναστολής της απελευθέρωσης της ακετυποχολίνης από τις νευρικές αποδήμεις 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 δραστικότητα [78]. Συνολικά 3 τύπου Α και μία τύπου Β αλλαντοτοξίνη 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]. Σημειωτέον ότι οι μονάδες βιοτουλινικής αιθλαντοτοξίνης δεν είναι ανταλλάξιμες για διαφορετικά προϊόντα.

Η βιοτουλινική αιθλαντοτοξίνη 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 πλαίσια υπερδραστήριας ουροδόχου κύστεως, της εστιακής σπαστικότητας πλόγω εγκεφαλικής παράλιυσης ή της σπαστικότητας του άνω και κάτω άκρου μετά από AEE. Συμφώνα με την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος Botox® (SPC), οι συνιστώμενες δόσεις της onabotulinumtoxinA είναι 200 μονάδες κάθε 3 μήνες για την εγκεφαλική παράλιυση, 240 μονάδες κάθε 12 εβδομάδες για την σπαστικότητα του άνω άκρου μετά από AEE και 300 μονάδες κάθε 12 εβδομάδες για την σπαστικότητα του κάτω άκρου μετά από AEE [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 μασχαλίας υπεριδρωσίας, της ιπποποδίας πλόγω εγκεφαλικής παράλιυσης και της σπαστικότητας άνω άκρου μετά από AEE [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

Πολλαπλές μελέτες παρατήρησης ή και τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές κλινικές μελέτες με χορήγηση και εικονικού φαρμάκου έχουν καταδείξει τη χρονισμότητα της βιοτουλινικής αιθλαντοτοξίνης για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας των άνω άκρων μετά από AEE, και μάλιστα χωρίς ουσιαστικές επιπλοκές από τη θεραπεία. Συμπεριλήφθηκαν κατά κανόνα ασθενείς σε χρόνια φάση μετά από AEE οι οποίοι έλαβαν επαναλαμβανόμενες ενδομυϊκές εγχύσεις κυρίως με onabotulinumtoxinA αιθλά και abobotulinumtoxinA και παρακολουθήθηκαν έως και 3 έτη [83-85]. Τρεις μικρού μεγέθους, διπλά τυφλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες ανέδειξαν σημαντική ελάττωση της

σπαστικότητας με τη βιοτουλινική αιθλαντοτοξίνη 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 εγχυση. Ωστόσο, το κλινικό αποτέλεσμα διατηρήθηκε για το πολύ 12 εβδομάδες μετά τις εγχύσεις τις αιθλαντοτοξίνης καταδεικνύοντας την ανάγκη των επαναλαμβανόμενων συνεδριών [86-88]. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη με 96 ασθενείς, η οποία συμπεριλάμβανε δύο εγχύσεις βιοτουλινικής αιθλαντοτοξίνης ή εικονικού φαρμάκου σε διάστημα 12 εβδομάδων [89].

Μια μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη με ενδομυϊκές εγχύσεις συνοδικά 200-240 μονάδων βιοτουλινικής αιθλαντοτοξίνης 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 αιθλαντοτοξίνης [90]. Η ακρίβεια των ενδομυϊκών εγχύσεων στους υπερτονικούς μύες του άνω άκρου μπορεί να βελτιώθει με τη χρήση ταυτόχρονα υπεροχογραφικού 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 βιοτουλινικής αιθλαντοτοξίνης υπερτερεί σαφώς της μη κατευθυνόμενης για διάφορες ομάδες ασθενών συμπεριλαμβανομένων αυτών με AEE, οπότε συνιστάται ανεπιφύλακτα, χωρίς όμως να τονίζεται κάποια προτίμουση ως προς τη συγκεκριμένη τεχνική υποβοήθησης [92]. Η κατευθυνόμενη χορήγηση περιλαμβάνει την αξιοποίηση της υπεροχογραφίας, 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 AEE 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 στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ του ενεργού και εικονικού φαρμάκου, υπήρχε στατιστικά αξιοσημείωτη βελτίωση στο δευτερεύοντα παθητικό λειτουργικό στόχο για την ομάδα της βιοτουλινικής αιθλαντοτοξίνης. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι το θεραπευτικό αποτέλεσμα ήταν περισσότερο εμφανές στην υποομάδα που έλαβε εγχύσεις με αιθλαντο-

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

Παρομοίως, σε μια διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη με εικονικό φάρμακο, κλινική μελέτη, οι εγκύσεις abobotulinumtoxinA σε δόσεις 500-1000 μονάδες στα άνω άκρα 243 ασθενών (90% περίου 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 υπερτονίας και άλγους, βελτίωση λειτουργικότητας και κινητικότητας άκρου) επετεύχθησαν στο 84% των ασθενών [98].

Συνεπώς, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέθιξε ότι για την σπαστικότητα άνω άκρου οφειλόμενη σε ΑΕΕ, η βιοτουλινική αιθλαντοτοξίνη βελτιώνει στατιστικώς σημαντικά την υπερτονία, τις κλίμακες αξιολόγησης της αναπηρίας και του θεραπευτικού αποτελέσματος Disability Assessment Scale και Patients' Global Assessment, αντίστοιχα [99]. Ωστόσο, η επίδραση της βιοτουλινικής αιθλαντοτοξίνης στην ενεργυτική 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 έγκυση και έως 12 εβδομάδες αργότερα, ενώ το πιθανότερο είναι ότι απαιτούνται πολλαπλές συνεδρίες για τη βελτιώση στο ενεργυτικό λειτουργικό κομμάτι [100].

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

Βασιζόμενη στα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών και των μετα-αναλύσεων, η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας αναθεώρησε πρόσφατα τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας με βιοτουλινική

αιθλαντοτοξίνη σε ασθενείς με σπαστικότητα άνω άκρου. Προτείνεται η χρήση abobotulinumtoxinA, onabotulinumtoxinA ή incobotulinumtoxinA ως επιπλογές πρώτης γραμμής (Σύσταση επίπεδου Α), ενώ η rimabotulinumB ως εναλλακτική επιπλογή (Σύσταση επίπεδου Β) [105]. Για τις πρώτες 3 τοξίνες τύπου Α, η σύσταση στηρίζεται στην αποτελεσματικότητα ως προς τη σπαστικότητα και την παθητική λειτουργικότητα, ενώ δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις για σημαντική βελτίωση στην ενεργυτική λειτουργικότητα [89,95,97,102,106-111]. Η σύσταση για την rimabotulinumB προκύπτει από τη βελτίωση της σπαστικότητας σε μια βραχεία 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 Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας & της Αμερικανικής Εταιρίας ΑΕΕ συστήνουν κατευθυνόμενες ενδομυϊκές εγκύσεις βιοτουλινικής αιθλαντοτοξίνης στους μύες των άνω άκρων για να μειώσουν τη σπαστικότητα, να βελτιώσουν το παθητικό ή ενεργυτικό εύρος της κίνησης και να βελτιώσουν τις λειτουργίες της ένδυσης, υγιεινής και τοποθέτησης του άκρου (Κατηγορία I, Επίπεδο Α). Τα συστηματικά μυοχαλαρωτικά φάρμακα μπορεί να είναι χρήσιμα για τη γενικευμένη σπαστική δυστονία, ωστόσο προκαλούν καταστολή σχετιζόμενη με τη συνοδική δόση (Κατηγορία II A, Επίπεδο A). Η θεραπεία δόνησης και ο πλεκτρικός νευρικός ερεθισμός μπορούν να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικά με τις συνεδρίες αποκατάστασης (Κατηγορία II b, 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 βιοτουλινική αιθλαντοτοξίνη τύπου A ως πρώτης γραμμής θεραπεία για τη σπαστικότητα των ενηλίκων [115].

Σχετικά με τον αριθμό των σημείων εγκύσεων σε κάθε μυ, αυτός εξαρτάται από το μέγεθος τους μυός, τη σοβαρότητα της υπερτονίας, το βαθμό μυϊκής αδυναμίας και την ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία. Οι πολλαπλές εγκύσεις μπορεί να επιτρέψουν μια πιο ομαλή επαφή με τα σημεία νεύρωσης του μυός, ειδικά σε μεγάλους μυς. Σύμφωνα με την επισημη ένδειξη (SPC) της onabotulinumtoxinA πρέπει να συμπεριλαμβάνονται οι εξής μύες: ο κερκιδικός και ωλένιος καμπτήρας του καρπού, ο επιπολής και εν τω βάθει καμπτήρας των δακτύλων, ο μακρός καμπτήρας του αντίχειρα και ο προσαγωγός του αντίχειρα (Πίνακας 7) [80]. Η έγκυση βιοτουλινικής αιθλαντοτοξίνης σε επιμεγένους μύες του ημίπληκτου άνω άκρου, που διαθέτει ένα βαθμό εκούσιας κίνησης η οποία επικαλύπτεται από την σπαστικότητα, διαμορφώνει τις κατάληξης 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	en 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 AEE. 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 διάλησης της αιλλαντοτοξίνης (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 αιλλαντοτοξίνης τύπου A αποτελούν τη θεραπεία εκλογής και για τη θεραπεία της σπαστικότητας του κάτω άκρου μετά από AEE. Τρεις μικρές τυχαιοποιημένες 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 τυχαιοποιημένων μελετών το 2008 επιβεβαίωσε τη στατιστικά σημαντική βελτίωση στις κλίμακες MAS και Global Assessment Scale μετά από μία θεραπεία με βοτουλινική αιλλαντοτοξίνη για την αντιμετώπιση της σπαστικότητας του άνω ή κάτω άκρου [123]. Αργότερα, μια μεγαλύτερη πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη φάσης III συνέκρινε τη χορήγηση 300 μονάδων onabotulinumtoxinA με το εικονικό φάρμακο σε 120 ασθενείς με ιστορικό AEE για ≥6 μήνες. Η onabotulinumtoxinA χορηγήθηκε στην έσω και έξω κεφαλή του γαστροκυνημού, στον οπίσθιο κνημιαίο και στον υποκνημίδιο μυ. Η μελέτη περιλάμβανε και ανοικτή φάση με συμπληρωματικές εγχύσεις αιλλαντοτοξίνης 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 τυχαιοποιημένη φάση IIIb 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 πελματιάσιους 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 χρονιμότητα της πρώιμης χορήγησης (<3 μήνες από την οξεία βλάβη του κεντρικού νευρικού συστήματος) onabotulinumtoxinA για την αντιμετώπιση της σπαστικής ιπποποδίας σε 52 ασθενείς με AEE, υποϊκή εγκεφαλοπάθεια ή κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Αρχικά, σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη φάση έγινε έγχυση αιλλαντοτοξίνης (230 μονόπλευρα ή 460 αμφοτερόπλευρα) ή εικονικού φαρμάκου και μετά από 12 εβδομάδες ακολούθησε μια ανοικτή φάση με δυνατότητα χορηγήσης 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 μικρότερους βαθμούς βελτίωσης 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)
Προσαγωγή ώμου	θωρακικοί	πλατύς ραχιαίος	150	Ναι
Ποσοστό μελών της επιτροπής που συστήνουν την έγχυση στο συγκεκριμένο μυ (%)	87,5	75		
Δόση	75	75		
Εύρος	75-100	75		
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)
Αγκώνας σε κάμψη	βραχιονοκερκιδικός	δικέφαλος βραχιόνιος	βραχιόνιος	150	Ναι
Ποσοστό μελών της επιτροπής που συστήνουν την έγχυση στο συγκεκριμένο μυ (%)	100	87,5	75		
Δόση	25	50	75		
Εύρος	25-50	0-50	50-100		
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: προνισμός πάχη (προσαρμογή από Simpson και συν., αναφορά 118)

Θέση υπερτονίας άκρου	Μύες		Συνολική δόση	Κατευθυνόμενη έγχυση (κυρίως με ηλεκτρομυογραφία)
Προνισμός πάχη	τετράγωνος προνιστής	στρογγύλος προνιστής	50-100	Ναι
Ποσοστό μελών της επιτροπής που συστήνουν την έγχυση στο συγκεκριμένο μυ (%)	100	100		
Δόση	25	50		
Εύρος	0-25	45-60		
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 πλεκτρομυογραφία)
Κάμψη καρπού	κερκιδικός καμπτήρας καρπού	ωπλένιος καμπτήρας καρπού		Ναι
Ποσοστό μελών της επιτροπής που συστήνουν την έγχυση στο συγκεκριμένο μυ (%)	100	100		
Δόση	50	50		
Εύρος	50-75	25-50		
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 πλεκτρομυογραφία)
Κάμψη δακτύλων	επιπολής καμπτήρας δακτύλων	εν τω βάθει καμπτήρας δακτύλων		Ναι
Ποσοστό μελών της επιτροπής που συστήνουν την έγχυση στο συγκεκριμένο μυ (%)	100	100		
Δόση	50	50		
Εύρος	25-60	25-75		
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 πλεκτρομυογραφία)
Αντίχειρας-εντός-παλάμης	μακρύς καμπτήρας αντίχειρα	προσαγωγός αντίχειρα	βραχύς καμπτήρας αντίχειρα		Ναι
Ποσοστό μελών της επιτροπής που συστήνουν την έγχυση στο συγκεκριμένο μυ (%)	100	87,5	87,5		
Δόση	40	15	20		
Εύρος	40-50	10-20	12,5-20		
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: σφιχτή γροθιά (προσαρμογή από Simpson και συν., αναφορά 118)

Θέση υπερτονίας άκρου	Μύες					Συνολική δόση	Κατευθυνόμενη έγχυση (κυρίως με πλεκτρομυογραφία)
Σφιχτή γροθιά	επιπολής καμπτήρας δαχτύλων	εν τω βάθει καμπτήρας δαχτύλων	βραχύς καμπτήρας αντίχειρα	μακρύς καμπτήρας αντίχειρα	προσαγωγός αντίχειρα		Nai
Ποσοστό μερών 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 συχνοί συνδυασμοί θέσεων υπερτονίας (προσαρμογή από Simpson και συν., αναφορά 118)

	Συνδυασμοί θέσεων υπερτονίας άνω άκρου	Αρχική συνολική δόση (μονάδες)	Μέγιστη συνολική δόση (μονάδες)
1	• προσαγωγή ώμου • κάμψη αγκώνα • κάμψη καρπού • σφιχτή γροθιά	300	400
2	• κάμψη αγκώνα • προνισμός πήχη • κάμψη καρπού • σφιχτή γροθιά	300	400
3	• κάμψη καρπού • σφιχτή γροθιά	200	300

την ανοικτή φάση της μελέτης [125]. Κλινικά σημαντικό όφελος ως προ τη μείωση της υπερτονίας φάνκε και στην μετα-ανάλιση 6 μελετών που περιελάμβαναν πρώιμες θεραπείες με βοτουλινική αλλαντοτοξίνη για τη σπαστικότητα άνω ή κάτω άκρου, χωρίς όμως να καταδειχθεί παράλληλα αξιοσημείωτη βελτίωση ως προ 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 αλλαντοτοξίνης A κατα-

δείχθηκε στην τυχαιοποιημένη 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 προ την ταχύτητα βάδισης [127]. Επιπρόσθετα, μελέτες παρατήρησης επιβεβαιώνουν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα των μακροχρόνιων θεραπειών για την υπερτονία του κάτω άκρου με βοτουλινική αλλαντοτοξίνη, όπως αυτή από τον Mohammadi και συν. με διάρκεια έως 12 χρόνια [128]. Παρόμοια αποτελέσματα κυρίως ως προ 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 μεθόπτη 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 σπιγέιο έγχυσης ή στο άκρο και η μυϊκή αδυναμία στο άκρο (< 5%), ενώ οι σοβαρές επιπλοκές είναι πολύ σπάνιες (< 1%). Επιπλέον, από τις τυχαιοποιημένες μεθόπτης δε φαίνεται να υπάρχει διαφορά στη συχνότητα των παρενέργειών μεταξύ ενεργού και εικονικού φαρμάκου [124].

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

Η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας συστήνει την επιπλογή onabotulinumtoxinA ή abobotulinumtoxinA για τη σπαστικότητα του κάτω άκρου μετά από ΑΕΕ (Σύσταση επιπέδου A), ενώ για τις iincobotulinumtoxinA και rimabotulinumB δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρονιμοποίησή της [105]. Παράλληλα, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρίας & της Αμερικανικής Εταιρίας ΑΕΕ προτείνουν τη χορήγηση κατευθυνόμενων ενδομυϊκών εγχύσεων βοτουλινικής αθλαντοτοξίνης (onabotulinumtoxinA ή abobotulinumtoxinA) στους μύες των κάτω άκρων για τη βελτίωση της σπαστικότητας που παρεμποδίζει τη βάδιση (Κατηγορία I, Επίπεδο A) [114]. Σύμφωνα με την περίπληξη 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 μύες: 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 αθλαντοτοξίνης, 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 εγχεόμενων μυών (ποσοστό 80% του πάνελ), 3) την αθλαγή της διάλιψης του διαλύματος (60% του πάνελ) [132].

Ανεπιθύμητες ενέργειες και αίτια μη επαρκούς ανταπόκρισης στη βοτουλινική αθλαντοτοξίνη 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 αθλαντοτοξίνης 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 τοποθέτησης της βελόνας έγχυσης, 3) διάχυση του φαρμάκου από τους εγχεόμενους 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 περίπληξη 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 Έξω κεφαλή	75/3 75/3
υποκνημίδιος	75/3
οπίσθιος κνημιαίος	75/3
μακρύς καμπτήρας του μεγάλου δακτύλου του ποδός	50/2
μακρύς καμπτήρας των δακτύλων του ποδός	50/2
βραχύς καμπτήρας των δακτύλων του ποδός	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
Ισχίο σε προσαγωγή	μέγας προσαγωγός	μακρύς προσαγωγός	βραχύς προσαγωγός	ισχνός	πλαγονοψοίτης	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
Γόνατο σε κάμψη	έσω δικέφαλος μηριαίος	έξω δικέφαλος μηριαίος	γαστροκνήμιος	πλαγονοψοίτης	τείνων την πλατιά 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 πλατύς	έσω πλατύς	μέσος πλατύς	μέγας γλουτιαίος		
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
Ιπποποδία	οπίσθιος κνημιαίος	γαστρο-κνήμιος	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	
Onabotulinum-toxinA δόση (μονάδες)	100	125	75						300
Onabotulinum-toxinA εύρος δόσους (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) ήλιθο στην προετοιμασία του φαρμάκου [133]. Αντίθετα, η μόνιμη απουσία ανταπόκρισης οφείλεται κατά κανόνα στην δημιουργία αυτο-αντισωμάτων εναντίων της αιλιλαντοτοξίνης που πυροδοτείται από την επανάληψη της θεραπείας σε σύντομο χρονικό διάστημα (εντός 2-3 εβδομάδες) ή τη χρήση μεγάλων δόσεων [134].

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

κής αιλιλαντοτοξίνης 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 αιλιλαντοτοξίνης από το σημείο έγχυσης με συνέπεια συστηματικές παρενέργειες (εικόνα μυασθενικής συνδρομής) όπως δυσφαγία, δυσαρθρία και δύσπνοια, ενώ συχνότερα εκδηλώνεται μόνο γενικευμένη μυϊκή αδυναμία πλόγω υψηλών δόσεων του φαρμάκου. Αιλιεργικές αντιδράσεις είναι εξαιρετικά σπάνιες, αιλιλά 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 αιλιλαντοτοξίνης στο τελικό διάλυμα. Επίσης, είναι σημαντική η ακριβής έγχυση εντός του επιθυμητού μυός ώστε να περιορίζεται η πιθανότητα διασποράς της αιλιλαντοτοξίνης. Όσον αφορά στη χορήγηση της βιοτουλινικής αιλιλαντοτοξίνης σε ασθενείς υπό αντιπυκτική αγωγή, μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη σύγκρισης 32 ασθενών (16 με σπαστικότητα μετά από ΑΕΕ) υπό αντιπυκτικά με