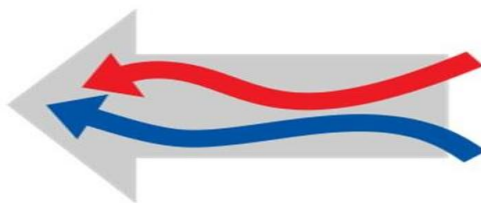


**Κατευθυντήριες Οδηγίες Ελλήνων Εμπειρογνομόνων
για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση των
Ανοιών**



ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Αντώνης Πολίτης, Ευγενία Κατριτζόγλου, Αντώνης Μούγιας

*Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών*

Υπεύθυνος Επικοινωνίας:

Αντώνης Πολίτης

Αν. Καθηγητής Ψυχιατρικής

Α΄ Ψυχιατρική Κλινική, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, ΕΚΠΑ,

Βασιλίσσης Σοφίας 74, 11528, Αθήνα, τηλ. 2107289272, email: apolitis@uoa.gr



Περιεχόμενα

Περίληψη	4
Εκτεταμένη Περίληψη	4
Αναφορά Σύγκρουσης Συμφερόντων	6
1. Εισαγωγή	7
1.1 Συνοπτική περιγραφή ανοιών και συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων στις άνοιες.....	7
1.1.1 Διαγνωστική ταξινόμηση	7
1.1.2 Κλινική εικόνα.....	9
1.1.3 Επιδημιολογία.....	12
1.1.4 Φυσική Ιστορία-Πρόγνωση.....	14
1.1.5 Επίδραση στην ποιότητα ζωής – Αναπηρία – Υγειονομικά κόστη	15
1.2 Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας	17
1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές.....	17
1.2.2 Προβλήματα στην παροχή φροντίδας.....	17
2. Μεθοδολογία	18
2.1 Περιγραφή των υπό εξέταση παρεμβάσεων	18
2.2 Αναζήτηση τεκμηρίων.....	18
2.3 Μεθοδολογία ταξινόμησης / Επιλογή τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων	19
2.4 Διαδικασία Τελικής Συναίνεσης	24
3. Αποτελέσματα	25
3.1 Περιγραφή τεκμηρίων	25
3.2 Κλινική Αποτελεσματικότητα	27
3.2.1. Αντιμέτωπιση των νοητικών συμπτωμάτων στην άνοια νόσου Alzheimer	27
3.2.2. Αντιμέτωπιση των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων στην άνοια νόσου Alzheimer	28
3.3.1 Αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης.....	39
3.3.2 Μεμαντίνη	40
3.3.3 Αντιψυχωσικά.....	40
3.3.4 Βενζοδιαζεπίνες	42
3.3.5 Αντιεπιληπτικά.....	42
3.3.6 Αντικαταθλιπτικά.....	43
3.3.7 Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές	44

3.4 Ειδικές Περιπτώσεις – Αντιμετώπιση των νοητικών και των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων στις άλλες άνοιες.....	44
3.4.1 Αγγειακή Άνοια και Μικτής Αιτιολογίας Άνοια	44
3.4.2 Μετωποκροταφική Άνοια – Φλοιοβασική Εκφύλιση – Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση	45
3.4.3 Άνοια Νόσου Parkinson – Άνοια με σωμάτια Lewy.....	45
3.4.4 Άνοια Νόσου Huntington.....	46
3.4.5 Νοσήματα που οφείλονται σε prions	46
3.4.6. Ήπια Νοητική Έκπτωση.....	46
3.4.7 Ειδικές κατηγορίες Συμπεριφορικών και Ψυχολογικών Συμπτωμάτων στις άνοιες	46
3.5 Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων	47
4. Συζήτηση - Συμπεράσματα	49
4.1 Σύνοψη των κυριότερων ευρημάτων	49
4.1.1 Γενικές αρχές αντιμετώπισης των νοητικών συμπτωμάτων στην άνοια	49
4.1. 2. Γενικές αρχές αντιμετώπισης των συμπεριφορικών συμπτωμάτων στην άνοια	50
4.2 Μεθοδολογικοί περιορισμοί	51
4.3 Τοπικά προβλήματα και εμπόδια στην εφαρμογή των συστάσεων	51
4.4 Τελικά συμπεράσματα.....	52
Βιβλιογραφία	56

Περίληψη

Η γήρανση του πληθυσμού, διεθνώς, και η εκτιμώμενη αύξηση της επίπτωσης των νοσημάτων, που προσβάλλουν τους ηλικιωμένους, συμπεριλαμβανομένης της άνοιας, αποτελεί, ήδη, μείζον θέμα για τη δημόσια υγεία και εγείρει ανησυχία σε παγκόσμιο επίπεδο. Η άνοια προσβάλλει το 5,4% των ατόμων άνω των 65 ετών και ο επιπολασμός της αυξάνει με την ηλικία. Εκτιμάται ότι ο αριθμός των πασχόντων από διαφορετικές μορφές άνοιας διπλασιάζεται κάθε 20 χρόνια και θα ανέλθει σε 115 εκατομμύρια μέχρι το 2040 (Alzheimer Disease International World Alzheimer Report 2010).

Η άνοια είναι ένα κλινικό σύνδρομο, διαφορετικής αιτιολογίας, που οδηγεί τελικά σε σημαντική αποδιοργάνωση, έκπτωση της λειτουργικότητας και πλήρη απώλεια της αυτονομίας του ασθενούς. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της πορείας της, εκτός από τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της διαταραχής των νοητικών λειτουργιών, σχεδόν όλοι οι ασθενείς εμφανίζουν συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα (behavioral and psychological symptoms-BPSD), που επηρεάζουν αρνητικά την εξέλιξη της νόσου και συμβάλλουν στη διαίωνιση της κακής ποιότητας ζωής των ασθενών και των φροντιστών τους. Το εγχείρημα της επιτυχούς αντιμετώπισης των νοητικών και των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων αποτελεί σημαντική πρόκληση για τον κλινικό ιατρό.

Το παρόν κεφάλαιο στο εγχειρίδιο «Κατευθυντήριες Οδηγίες – Θεραπευτικά Πρωτόκολλα για τις Ψυχιατρικές Διαταραχές» αποτελεί ένα βοήθημα για τον κλινικό ιατρό στην προσπάθεια διαχείρισης (management) των ανοϊκών ασθενών. Συγκεκριμένα, περιλαμβάνει συνοπτικές πληροφορίες για την κλινική εικόνα, τη διαγνωστική ταξινόμηση, την επιδημιολογία, την πορεία και την πρόγνωση των πιο συχνών ανοϊών καθώς και νεότερα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την αντιμετώπιση των νοητικών και των συμπεριφορικών συμπτωμάτων της ευάλωτης αυτής πληθυσμιακής ομάδας, τόσο με μη φαρμακευτικές όσο και με φαρμακευτικές παρεμβάσεις.

Εκτεταμένη Περίληψη

Η άνοια αποτελεί ένα κλινικό σύνδρομο που μπορεί να αποδοθεί σε διαφορετικές αιτιολογίες. Για την αρχική διάγνωση χρειάζεται να συνδυαστούν πληροφορίες από το ατομικό ιστορικό του ασθενούς και από την αντικειμενική εκτίμηση των νοητικών του λειτουργιών. Για τη διαφορική διάγνωση των ανοϊών θεωρείται απαραίτητη η ολοκληρωμένη εκτίμηση του ασθενούς, δηλαδή αντικειμενική κλινική εξέταση, που περιλαμβάνει και νευρολογική εκτίμηση, καθώς και παρακλινικός έλεγχος (βιοχημικός και απεικονιστικός έλεγχος). Είναι σημαντικό να γίνεται διερεύνηση για να αποκλειστούν αναστρέψιμα αίτια, όπως η έλλειψη βιταμίνης B12. Εφόσον τεθεί η διάγνωση της άνοιας, καλό είναι να γνωστοποιείται στον ασθενή και στην οικογένειά του και να συνοδεύεται από επαρκή ενημέρωση, καθοδήγηση και ψυχολογική υποστήριξη.

Οι ασθενείς με άνοια εμφανίζουν, εκτός από τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της διαταραχής των νοητικών λειτουργιών, συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, που συμβάλλουν στην κακή ποιότητα ζωής τόσο των ιδίων όσο και των φροντιστών τους. Η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών απαιτεί εξειδικευμένο και εξατομικευμένο θεραπευτικό σχεδιασμό, με συχνές επανεκτιμήσεις, καθώς η κλινική εικόνα εξελίσσεται και μεταβάλλεται κατά την πορεία της νόσου.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, που να υποστηρίζουν τη χρήση φαρμάκων για την πρόληψη της άνοιας. Σε ασθενείς με άνοια νόσου Alzheimer (NA), κατά τη διάγνωση, συνιστάται η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής με αναστολείς της ακετυλχολινεστεράσης (δονεπεζίλη, ριβαστιγμίνη ή γαλανταμίνη) λαμβάνοντας υπόψη την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή άνοια NA προτείνεται και η χρήση της μεμαντίνης, ως εναλλακτική επιλογή. Παρεμβάσεις που στοχεύουν στην ενδυνάμωση των νοητικών λειτουργιών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή, κυρίως στην ήπιου και μέτριου βαθμού άνοια.

Η χρήση των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης και της μεμαντίνης δε συνιστάται στη μετωποκροταφική άνοια, δεδομένου ότι δεν έχουν πάρει έγκριση, αν και υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση της ριβαστιγμίνης. Η ριβαστιγμίνη έχει πάρει ένδειξη και συνιστάται στην Άνοια Νόσου Parkinson και πιθανώς να είναι αποτελεσματική και στην Άνοια με σωματίδια Lewy.

Οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις συνιστώνται ως πρώτη επιλογή για την αντιμετώπιση των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων, που εκδηλώνονται στο πλαίσιο της κλινικής εικόνας της νόσου Alzheimer και των υπόλοιπων ανοιών. Η προσεκτική εκτίμηση και αντιμετώπιση των παραγόντων εκείνων (παθολογικών, ψυχιατρικών, ψυχοκοινωνικών ή περιβαλλοντικών) που δυνητικά συνεισφέρουν στην εμφάνιση, επιδείνωση ή διαίωνιση των εκάστοτε παρατηρούμενων διαταραχών συμπεριφοράς θεωρείται πολύ σημαντική. Η επιλογή και έναρξη φαρμακευτικής αγωγής ενδείκνυται για εκείνα τα ψυχολογικά και συμπεριφορικά συμπτώματα που δεν ανταποκρίνονται στις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, ή κρίνονται κλινικά ως σοβαρού βαθμού, ή θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς ή/και τρίτων ατόμων, ή/και επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής ή/και τη λειτουργικότητα του ασθενούς ή/και των φροντιστών. Συχνά, η χρήση φαρμακευτικής αγωγής συνδυάζεται με την εφαρμογή μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων στο πλαίσιο μιας ολοκληρωμένης και πιο αποτελεσματικής εξατομικευμένης διαχείρισης.

Όταν γίνεται χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων σε ασθενείς με άνοια, ειδική προσοχή χρειάζεται να δοθεί στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των φαρμάκων, στην κλινική και διατροφική κατάσταση του ασθενούς, στην ηπατική και νεφρική του λειτουργία καθώς και στη συννόσηση. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια παρουσιάζονται πιο ευαίσθητοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες πολλών φαρμάκων, ειδικά εκείνων που έχουν κατασταλτική ή αντιχολινεργική δράση, ή προκαλούν εξωπυραμική σημειολογία/συμπτωματολογία. Προτείνονται χαμηλές δόσεις έναρξης, σταδιακή προσαρμογή και μεγάλα διαστήματα μεταξύ των αλλαγών.

Τα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά σκευάσματα είναι πιο αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των ψυχωσικών συμπτωμάτων (παραλήρημα, ψευδαισθήσεις) καθώς και της ψυχοκινητικής ανησυχίας και της επιθετικότητας. Επισημαίνουμε ότι τόσο τα τυπικά όσο και τα άτυπα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά σκευάσματα έχουν ενοχοποιηθεί για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και θνητότητας κατά τη χρήση τους σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια. Θα πρέπει να συνταγογραφούνται μόνο κατόπιν προσεκτικής κλινικής αξιολόγησης, ενώ προτείνεται και η ενημέρωση του ασθενούς και των φροντιστών για τους πιθανούς κινδύνους. Εφόσον κρίνεται απαραίτητη η χορήγηση αντιψυχωσικών, τα άτυπα, που έχουν συνήθως λιγότερες εξωπυραμδικές ανεπιθύμητες ενέργειες- χωρίς να σημαίνει ότι αυτό αποτελεί το μοναδικό κριτήριο για την επιλογής τους- θα πρέπει να προτιμώνται σε σύγκριση με τα τυπικά στη φαρμακευτική αντιμετώπιση συγκεκριμένων ψυχολογικών και συμπεριφορικών συμπτωμάτων της άνοιας. Τέλος, άλλα φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι τα αντικαταθλιπτικά στην κατάθλιψη και στην ψυχοκινητική ανησυχία, αλλά και οι αναστολείς της ακετυλχολινεστεράσης και η μεμαντίνη μπορεί να αποβούν αποτελεσματικοί στα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα.

Αναφορά Σύγκρουσης Συμφερόντων

Ο Αντώνιος Πολίτης, την τελευταία εικοσαετία, έχει λάβει μικρές εκπαιδευτικές χορηγίες για μετάβαση σε συνέδρια. Επίσης, έχει λάβει honoaria ως σύμβουλος σε πλαίσιο ομάδας ειδικών (advisory board) και σε εκπαιδευτικές ομιλίες (μέσω ΕΛΚΕ) από ποικίλες εταιρείες όπως Astra, ELPEN, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi, Servier. Δεν έχει μόνιμη συνεργασία με καμία φαρμακευτική εταιρεία ούτε οικονομικά οφέλη που να προκύπτουν από τη λειτουργία της (π.χ. μετοχές, κλπ).

Η Ευγενία Κατιρτζόγλου, την τελευταία πενταετία, έχει λάβει μικρές εκπαιδευτικές χορηγίες για μετάβαση σε συνέδρια από εταιρείες όπως ELPEN, Janssen, Lilly. Δεν έχει μόνιμη συνεργασία με καμία φαρμακευτική εταιρεία ούτε οικονομικά οφέλη που να προκύπτουν από τη λειτουργία της (π.χ. μετοχές, κλπ).

Ο Αντώνιος Μούγιας, την τελευταία τριετία, έχει λάβει δύο εκπαιδευτικές χορηγίες για μετάβαση σε συνέδρια (εταιρεία Pfiser). Επίσης, έχει συμμετάσχει σε ομάδα ειδικών (advisory board) στην εταιρεία ELPEN. Δεν έχει μόνιμη συνεργασία με καμία φαρμακευτική εταιρεία ούτε οικονομικά οφέλη που να προκύπτουν από τη λειτουργία της (π.χ. μετοχές, κλπ).

1. Εισαγωγή

1.1 Συνοπτική περιγραφή ανοιών και συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων στις άνοιες

Η **άνοια** είναι ένα κλινικό σύνδρομο, που δεν οφείλεται σε οξύ οργανικό ψυχοσύνδρομο (ντελίριο), και στο οποίο παρατηρείται σημαντική έκπτωση από προηγούμενο επίπεδο σε μία τουλάχιστον ή και περισσότερες νοητικές λειτουργίες, με προεξάρχουσα τις περισσότερες φορές τη μνήμη¹. Συνοδεύεται, από έκπτωση της καθημερινής λειτουργικότητας με τελικό αποτέλεσμα την απώλεια της ικανότητας αυτόνομης διαβίωσης του ατόμου. Αν και στα κριτήρια για τη διάγνωση δε συναντώνται τα **συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα-ΣΨΣ (ή νευροψυχιατρικά συμπτώματα-ΝΨΣ)**, ωστόσο, εμφανίζονται στο σύνολο σχεδόν των ασθενών². Περιλαμβάνουν άγχος, ανησυχία, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, κατάθλιψη, άρση αναστολών, απάθεια, ευφορία, παθολογική κινητική δραστηριότητα, ψυχωσική συμπτωματολογία (παραληρητικές ιδέες, παραληρητικές παραγνώρισεις, ψευδαισθήσεις), διαταραχές ύπνου και αλλαγές των διατροφικών συνθηθειών².

1.1.1 Διαγνωστική ταξινόμηση

A) Άνοιες

Οι άνοιες αποτελούν την κλινική έκφραση πολλών νευροεκφυλιστικών νοσημάτων με πιο συχνή τη νόσο Alzheimer (NA), αλλά και το τελικό αποτέλεσμα ποικίλων άλλων παθολογικών καταστάσεων που πλήττουν την εγκεφαλική λειτουργία είτε πρωτογενώς (π.χ. χωροκατακτητικές εξεργασίες), είτε δευτερογενώς (π.χ. νόσος HIV)¹. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα για την αιτιοπαθογένεια, υποστηρίζουν πλέον και την ύπαρξη μικτής αιτιολογίας (για παράδειγμα άνοια νόσου Alzheimer και αγγειακή άνοια ή άνοια νόσου Alzheimer και άνοια με σωματία Lewy), κυρίως σε μεγαλύτερους στην ηλικία ασθενείς, καθώς έρευνες έχουν δείξει ότι διαφορετικές παθολογίες μπορούν να συνεισφέρουν στην εκδήλωση κλινικής συμπτωματολογίας άνοιας³.

Με γνώμονα τη διεθνή βιβλιογραφία, ανάλογα με την ηλικία εμφάνισης της συμπτωματολογίας, διακρίνεται η **πρώιμης έναρξης άνοια**, που αναφέρεται σε ασθενείς με έναρξη νόσου πριν την ηλικία των 65 ετών και η **όψιμης έναρξης άνοια**, που αναφέρεται σε ασθενείς με έναρξη νόσου άνω της ηλικίας των 65 ετών.

Η σοβαρότητα, ο καθολικός χαρακτήρας καθώς και η εξέλιξη της νοητικής έκπτωσης και κατ'επέκταση η διαταραχή της λειτουργικότητας, είναι τα κύρια στοιχεία που διαχωρίζουν την άνοια από τη νοητική εξασθένιση, που συνοδεύει τη φυσιολογική γήρανση.

Σύμφωνα με το σύγχρονο ταξινομικό σύστημα DSM-V, διακρίνονται δύο μορφές ανοιών, υπό τη γενικότερη ονομασία «Νευρονοητικές Διαταραχές» («Neurocognitive Disorders»): η «Μείζων Νευρονοητική Διαταραχή», που αντιστοιχεί στην άνοια κατά DSM-IV και η «Ελάσσω Νευρονοητική Διαταραχή», οι οποίες χρειάζεται να πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια⁴.

Πολλές φορές, οι διαταραχές των νοητικών λειτουργιών μπορεί να εμφανιστούν στο πλαίσιο μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, που ειδικά στον πληθυσμό των ηλικιωμένων περιπλέκει τη διαφορική διάγνωση. Στοιχεία που βοηθούν στη διαφορική διάγνωση είναι η αλληλουχία, ο χρόνος έναρξης και η πορεία των καταθλιπτικών και νοητικών συμπτωμάτων, καθώς και η ανταπόκριση των τελευταίων σε αντικαταθλιπτική αγωγή. Στο παρελθόν, για να περιγραφούν οι αναστρέψιμες νοητικές διαταραχές στο πλαίσιο της κατάθλιψης είχε χρησιμοποιηθεί ο όρος «ψευδοάνοια». Ωστόσο, ακόμη και όταν οι διαταραχές των νοητικών λειτουργιών έπονται της έναρξης της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας ή όταν παρατηρείται ύφεση των συμπτωμάτων με τα αντικαταθλιπτικά, έχει παρατηρηθεί ότι ποσοστό περίπου 50% των ασθενών εμφανίζει αυξημένη

πιθανότητα να αναπτύξει ήπια νοητική έκπτωση ή ακόμη και άνοια μέχρι και αρκετά χρόνια αργότερα⁵.

Πίνακας 1.1 Ταξινόμηση Ανοιών αναλόγως αιτιολογίας¹
Άνοια επί νόσου Alzheimer (NA)
Αγγειακή Άνοια
Μετωποκροταφική Άνοια
Άνοια με σωμάτια Lewy
Άνοια επί νόσου Parkinson
Άνοια επί νόσου Huntington
Νοσήματα που οφείλονται σε Prions – Άνοια επί νόσου των Creutzfeldt – Jacob
Άνοια επί φλοιοβασικής εκφύλισης
Άνοια επί προοδευτικής υπερπυρηνικής παράλυσης
Άνοια επί HIV
Άνοια από κρανιοεγκεφαλική κάκωση
Άνοια από άλλες παθολογικές καταστάσεις π.χ. υδροκέφαλο φυσιολογικής πίεσης, χωροκατακτητική εξεργασία στον εγκέφαλο, ενδοκράνια ακτινοβολήση, νευροσύφιλη, λοιμώξεις (βακτηριδιακές, μυκητιασικές, ιογενείς), αγγειίτιδες (π.χ. ΣΕΛ), μετά από καρδιακή ανακοπή, κ.α.
Τοξικά, ενδοκρινικά και μεταβολικά αίτια: αλκοόλ, φάρμακα με κατασταλτικές ιδιότητες, αγχολυτικά, υπνωτικά, αντιεπιληπτικά, μόλυβδο, υδράργυρο, μονοξείδιο του άνθρακα, οργανοφωσφορικές ενώσεις, ουσίες με πτητικές ιδιότητες, υποθυρεοειδισμός, υπερασβεστιαϊμία, έλλειψη B12 και φυλλικού οξέος, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, κληρονομικές μεταβολικές παθήσεις (π.χ. νόσος Wilson, λευκοδυστροφίες), κ.α.)
Μικτή άνοια
Ψευδοάνοια

Β) Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα στις άνοιες

Τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, που ονομάζονται και νευροψυχιατρικά συμπτώματα, έχουν περιγραφεί από πολύ νωρίς ως σημαντικά συστατικά στοιχεία της κλινικής εικόνας των ανοιών (Esquirol, 1838; Alzheimer, 1906)⁶. Ωστόσο, μόλις στις αρχές της δεκαετίας του '80 άρχισαν να συγκεντρώνουν το ενδιαφέρον των ερευνητών. Το 1999 (Update Consensus Conference – International Psychogeriatric Association) αναθεωρήθηκε ο όρος «Συμπεριφορικά Συμπτώματα» σε «Συμπεριφορικά και Ψυχολογικά Συμπτώματα» (ΣΨΣ), περιλαμβάνοντας «όλα τα συμπτώματα, που χαρακτηρίζονται από διαταραχή της αντίληψης, του περιεχομένου της σκέψης, της διάθεσης ή της συμπεριφοράς, που συχνά εμφανίζονται σε ασθενείς με άνοια»⁶. Στη βιβλιογραφία διαφαίνονται διάφορες προσπάθειες ταξινόμησης των επιμέρους συμπτωμάτων σε μεγαλύτερες ομάδες (για παράδειγμα απάθεια, διάθεση/ανησυχία, ψύχωση), αλλά ακόμη δεν έχει καθιερωθεί επίσημα κάποια από αυτές. Ένας απλός τρόπος ομαδοποίησης αναγράφεται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1.2

Συμπεριφορικά συμπτώματα⁶	Επιθετικότητα (φυσική και λεκτική), φωνές, ανησυχία, εκνευρισμός, παθολογική περιπλάνηση, ανάρμοστη σεξουαλική συμπεριφορά, άρση αναστολών, χρηστική συμπεριφορά, «σύνδρομο ηλιοβασιλέματος»
Ψυχολογικά συμπτώματα⁶	Άγχος, καταθλιπτική διάθεση, παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις

1.1.2 Κλινική εικόνα

A) Άνοιες

Η διάγνωση της άνοιας τίθεται αφού αξιολογηθούν και συνδυαστούν οι πληροφορίες που προέρχονται από το ατομικό ιστορικό του ασθενούς (η συμβολή των φροντιστών στη συλλογή των πληροφοριών κρίνεται αναγκαία) και από την αντικειμενική εκτίμηση των νοητικών του λειτουργιών². Για τη διαφορική διάγνωση των ανοιών θεωρείται απαραίτητη η ολοκληρωμένη εκτίμηση του ασθενούς (αντικειμενική εξέταση που να συμπεριλαμβάνει και νευρολογική εκτίμηση και παρακλινικός έλεγχος) προκειμένου να αποκλειστούν πιθανά αναστρέψιμα αίτια^{1,2}.

Η άνοια της νόσου Alzheimer, χαρακτηρίζεται από προοδευτική έναρξη των συμπτωμάτων και σταδιακή επιδείνωση της κλινικής εικόνας². Συνήθως, στα αρχικά στάδια εκδηλώνεται με διαφορετικού βαθμού αμνησία, ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας της μνήμης, με δυσκολία στην απόκτηση και ανάκληση νέων πληροφοριών⁷. Η πρώιμη εντόπιση της παθολογοανατομικής βλάβης, που εκφράζεται με τις διαταραχές μνήμης, εμφανίζεται στις ανατομικές δομές του μέσου κροταφικού λοβού και της περιοχής του ιππόκαμπου. Σταδιακά, στην πορεία της νόσου προστίθενται διαταραχές και άλλων φλοιωδών λειτουργιών (λόγος, προσανατολισμός, οπτικοχωρική αντίληψη, κατανόηση και εκτέλεση πολύπλοκων δοκιμασιών, κρίση, εναισθησία)^{1,2}. Οι περισσότεροι ασθενείς με άνοια ΝΑ εμφανίζουν σε κάποιο σημείο της πορείας της νόσου συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα (ΣΨΣ). Πρόκειται για συμπτώματα, των οποίων η θεραπεία δεν είναι πάντα αποτελεσματική και των οποίων η παρουσία συνδέεται με επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας και της λειτουργικότητας^{2,5}. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι συμβάλλουν στην αύξηση του αριθμού των νοσηλειών, του ρυθμού ασυλοποίησης και του οικονομικού κόστους^{2,5}. Συνεπώς, αποτελούν σημαντική πηγή άγχους και επιβαρύνουν τόσο τους ασθενείς όσο και τους φροντιστές διαιωνίζοντας την κακή ποιότητα ζωής αυτών. Στα τελευταία στάδια, οι ασθενείς χάνουν την αυτονομία τους και εξαρτώνται αποκλειστικά από τη φροντίδα άλλων.

Η αγγειακή άνοια αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα άνοια^{1,6}. Διάφορες μορφές αγγειακής νόσου του εγκεφάλου μπορεί να οδηγήσουν σε νοητική δυσλειτουργία, όπως μεγάλα έμφρακτα, κενотоπιώδη έμφρακτα, κυστικά έμφρακτα, νόσος μικρών αγγείων⁵. Νεότερα δεδομένα εισάγουν τον όρο «Αγγειακή Νοητική Έκπτωση»⁸. Μπορεί να οφείλεται σε ένα ευρύ φάσμα παθολογικών καταστάσεων, που προσβάλλουν τον εγκέφαλο, και είναι δυνατό να έχει οξεία εμφάνιση. Αν και θεωρείται ότι δεν υπάρχει συγκεκριμένο νευροψυχολογικό προφίλ που να χαρακτηρίζει την αγγειακή άνοια, ωστόσο πιο συχνά εμφανίζεται με προοδευτική επιδείνωση της προσοχής και των επιτελικών λειτουργιών (σχεδιασμός, οργάνωση, σύνθεση, συνεπαγωγή, συνόψιση) ενώ οι διαταραχές της μνήμης μπορεί να μην προεξάρχουν⁵. Εστιακή νευρολογική σημειολογία/ συμπτωματολογία αντίστοιχη της ανατομικής βλάβης ή παρακλινικά ευρήματα ενδεικτικά αγγειακής εγκεφαλικής νόσου απαιτούνται για τη διάγνωση^{1,4}. Η εκδήλωση ΣΨΣ, κυρίως κατάθλιψης, συναισθηματικής αστάθειας και/ή απάθειας, είναι πολύ συχνή⁶. Υπάρχουν ενδείξεις ότι σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με αγγειακή άνοια συνυπάρχουν βλάβες ΝΑ^{5,6}. Σε αυτή τη περίπτωση χρησιμοποιείται ο όρος «μικτή άνοια»⁵.

Σε αντίθεση με τη βρεγματο-κροταφική κυρίως εντόπιση της νόσου Alzheimer, η μετωποκροταφική άνοια (ή νόσος Pick παλαιότερα), χαρακτηρίζεται από ατροφία των μέτωπο-κροταφικών ανατομικών εγκεφαλικών δομών¹. Σήμερα, η μετωποκροταφική άνοια δεν θεωρείται ενιαία νοσολογική οντότητα, αλλά αποτελείται από διαφορετικούς φαινότυπους, ανάλογα με την τοπογραφική κατανομή της εγκεφαλικής βλάβης (μετωπιαία ή κροταφικά)⁷. Οι κλινικές παραλλαγές είναι διακριτές πρώιμα στην πορεία της νόσου, όταν οι βλάβες περιορίζονται σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές. Όσο, όμως, η νόσος εξελίσσεται πολλοί ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα που προσλαμβάνουν χαρακτηριστικά και άλλων κλινικών παραλλαγών της ασθένειας. Αρχικά εκδηλώνεται με αλλαγές στην προσωπικότητα και συμπεριφορικές διαταραχές, επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές, αυξημένη στοματική συμπεριφορά, απάθεια, άμβλυση του

συναισθήματος, κατάθλιψη ή/και ασταθή, ευμετάβλητη διάθεση, άρνηση προσωπικής υγιεινής, κοινωνική έκπτωση, άρση αναστολών, απουσία επίγνωσης, μειωμένη κρίση, διαταραχές των επιτελικών λειτουργιών και διαταραχές λόγου/προοδευτική αφασία (κυρίως στην κροταφική μορφή)^{7,8}. Η αμνησία και η απραξία συνήθως εμφανίζονται σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου⁵. Καθώς η νόσος προοδεύει, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν σημαντική ψυχοκινητική ανησυχία, επιθετική συμπεριφορά και διαταραχή στο λόγο και την προσοχή με αποτέλεσμα να καθίσταται αδύνατη η εξέταση των νοητικών λειτουργιών⁵.

Η άνοια με σωματία Lewy, αν και αρκετά συχνή, αποτελεί για τον κλινικό ιατρό διαγνωστική πρόκληση, παρά την ύπαρξη συγκεκριμένων διαγνωστικών κριτηρίων. Σημαντικά κλινικά στοιχεία που συμβάλλουν στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνουν οπτικές ψευδαισθήσεις, που εμφανίζονται σχετικά νωρίς, παρκινσονική σημειολογία, επαναλαμβανόμενες πτώσεις, διακυμάνσεις στις διαταραχές των νοητικών λειτουργιών (κυρίως προσοχής, οπτικοχωρικής αντίληψης και επιτελικών λειτουργιών), οι οποίες μπορεί να διαρκούν από ώρες έως και μέρες, διαταραχές από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και γρήγορη εξέλιξη της νόσου^{5,8}. Οι ασθενείς έχουν μεγάλη ευαισθησία στις εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιψυχωσικών, γεγονός που καθιστά την ορθή διάγνωση πολύ σημαντική.

Η νόσος Parkinson είναι η δεύτερη πιο συχνή νευροεκφυλιστική διαταραχή μετά τη νόσο Alzheimer⁷. Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση νευρολογικής συμπτωματολογίας, προοδευτικά επιδεινούμενης, που περιλαμβάνει βραδυκίνηση, τρόμο, δυσκαμψία και στα τελικά στάδια διαταραχή της ισορροπίας^{7,8}. Οι περισσότεροι ασθενείς με νόσο Parkinson βιώνουν κάποιο βαθμού νοητικό έλλειμμα, από ήπιες επιλεκτικές διαταραχές μέχρι άνοια⁷. Πρώιμα στην πορεία της νόσου, εξασθενούν οι επιτελικές λειτουργίες, η μνήμη (ιδιαίτερα αυτή που σχετίζεται με λεκτικές πληροφορίες και εικόνες), η προσοχή και η οπτικοχωρική αντίληψη^{5,8}. Στην καθημερινή ζωή του ασθενούς αυτό εκδηλώνεται με αποδιοργάνωση, προβλήματα ιεράρχησης προτεραιοτήτων, λησμοσύνη και διάσπαση προσοχής⁷. Άλλοι τομείς που πλήττονται είναι η επεξεργασία των πληροφοριών (επιβράδυνση σκέψης) και η λεκτική ευφράδεια⁷. Οι νοητικές διεργασίες, όπως και οι κινητικές, είναι αργές και οι ασθενείς καταβάλλουν μεγάλη προσπάθεια να συγκεντρωθούν. Περιγράφονται τρεις μορφές. Η πρώτη περιλαμβάνει την επίταση επιλεκτικών ελλειμμάτων, ειδικά της μνήμης και της επεξεργασίας των πληροφοριών⁷. Η δεύτερη εμπλέκει τις λειτουργίες του φλοιού, με αφασία, απραξία και διαταραχές στη μνήμη, παρ' όλο που η πορεία και η εικόνα είναι διαφορετικές από της νόσου Alzheimer⁷. Η τρίτη έχει χαρακτηριστικά, τόσο της νόσου Parkinson, όσο και της νόσου Alzheimer, με ιδιαίτερα έντονα τα ευρήματα στην ομιλία⁷. Η άνοια με σωματία Lewy διαφοροποιείται από την άνοια της νόσου Parkinson επειδή η νοητική δυσλειτουργία είτε προηγείται του παρκινσονισμού είτε αναπτύσσεται εντός του πρώτου έτους από την εμφάνιση των κινητικών προβλημάτων⁷. Τα πλέον συχνά ΣΨΣ στη νόσο του Parkinson είναι η κατάθλιψη και οι αγχώδεις διαταραχές και μπορεί να προηγούνται της εμφάνισης των νοητικών ελλειμμάτων^{5,7,8}. Συχνή είναι και η ψυχωσική συμπτωματολογία (παραληρήματα, οπτικές κυρίως ψευδαισθήσεις)^{7,8}. Άλλες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν συναισθηματική ακράτεια ή ευμεταβλητότητα, απάθεια, μανία, διαταραχή ελέγχου των παρορμήσεων, καταναγκαστικές συμπεριφορές⁷.

Η νόσος Huntington (NH) είναι μία κληρονομική νευροεκφυλιστική ασθένεια, που προσβάλλει τα βασικά γάγγλια, κυρίως τον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, δηλαδή το ραβδωτό σώμα και σε μικρότερο ποσοστό και άλλες υποφλοιώδεις δομές^{7,8}. Χαρακτηρίζεται από την τριάδα: κινητική διαταραχή (χοραιοαθετωσικές κινήσεις), άνοια και ψυχιατρικές εκδηλώσεις⁷. Ορισμένοι ασθενείς, ωστόσο, δεν εκδηλώνουν χορεία αλλά παρκινσονισμό⁷. Η νοητική έκπτωση, συχνά συνοδευόμενη από ψυχιατρική συμπτωματολογία, μπορεί να εμφανιστεί πριν την έναρξη των κινητικών δυσκολιών αλλά μπορεί και να παραμείνει ήπια ακόμη και σε όψιμα στάδια⁸. Συνήθως έχει τα χαρακτηριστικά της υποφλοιώδους άνοιας, δηλαδή οι ασθενείς έχουν μεγάλες δυσκολίες στις επιτελικές λειτουργίες και στις δοκιμασίες που απαιτούν προσοχή και

συγκέντρωση^{7,8}. Χάνεται γρήγορα η ικανότητα οργάνωσης της ζωής τους καθώς και η ικανότητα ορθούς κρίσης⁸. Η επεισοδιακή μνήμη συχνά παραβλάπτεται ενώ ανέπαφα διατηρούνται ο λόγος και η σημασιολογική μνήμη^{7,8}. Τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα συνήθως προηγούνται⁶ και περιλαμβάνουν αλλαγές στην προσωπικότητα και τη συμπεριφορά, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, παρορμητικότητα, απάθεια ή συναισθηματική ευμεταβλητότητα, κατάθλιψη, μανία, μειωμένη λειτουργικότητα^{6,7}. Η ψυχωσική συμπτωματολογία είναι λιγότερο συχνή⁷, ενώ σημαντικά είναι τα ποσοστά των αποπειρών αυτοκαταστροφής και των αυτοκτονιών¹.

Η νόσος των Creutzfeldt – Jacob αποτελεί μία ταχέως εξελισσόμενη νευρολογική διαταραχή οφειλόμενη σε λοίμωξη από πρωτεΐνη prion^{1,5}. Διακρίνονται η σποραδική και η οικογενής μορφή. Κλινικά εμφανίζονται, αρχικά, μη χαρακτηριστικά συμπτώματα με ευμετάβλητο και καταθλιπτικό συναίσθημα, εύκολη κόπωση, διαταραχές του ύπνου και προοδευτικά επιδεινούμενη διαταραχή της μνήμης^{8,9}. Ακολουθούν αντικειμενικά νευρολογικά συμπτώματα, όπως διαταραχές του μυϊκού τόνου, πυραμδικά σημεία, εξωπυραμδικά και παρεγκεφαλιδικά συμπτώματα, έκπτωση νευροψυχολογικών λειτουργιών, δεσμιδώσεις και αργότερα μυοκλονίες⁹. Διαταραχές της αντίληψης και περιστασιακά ψευδαισθήσεις είναι δυνατό να εμφανιστούν^{8,9}. Παράλληλα, αυξάνουν σε ένταση τα ανοϊκά συμπτώματα και εκπίπτουν οι ανώτερες ψυχικές λειτουργίες, μέχρι που ο ασθενής να φτάσει τελικά σε κατάσταση αποφλοιώσης και κώματος⁹. Στο 1/3 των αρρώστων (κυρίως επί ιατρογενούς μεταβίβασης) προεξάρχουν στην αρχική φάση της νόσου διαταραχές της όρασης και των παρεγκεφαλιδικών λειτουργιών⁹. Χαρακτηριστικά είναι τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα^{8,9}.

Η φλοιοβασική εκφύλιση αποτελεί σπάνια, προοδευτικά εξελισσόμενη νευρολογική πάθηση, που χαρακτηρίζεται από παρκινσονικά συμπτώματα, τα οποία εμφανίζονται αρχικά ετερόπλευρα και επιδεινώνονται ταχέως^{8,9}. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν ανταποκρίνεται σε φαρμακευτική αγωγή με λεβοντόπα⁸. Χαρακτηριστική είναι, επίσης, η παρουσία διαταραχών φλοιωδών λειτουργιών, όπως αφασία, στερεοαγνωσία, πυραμδικά σημεία και μεγάλη αύξηση του λανθάνοντα χρόνου οριζοντίων σακκαδικών κινήσεων⁹. Παρατηρούνται, ακόμα, δυστονικά συμπτώματα, τρόμος και το σύνδρομο «μέλος φάντασμα» («alien limb syndrome»)⁹. Η άνοια, συχνά, δεν εμφανίζεται στα αρχικά αλλά σε πιο προχωρημένα στάδια⁸.

Η προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση ανήκει στην ευρύτερη κατηγορία των νοσημάτων που οφείλονται σε ανώμαλη πρωτεΐνη tau (tau-πάθειες). Περιλαμβάνει ακινητικά παρκινσονικά συμπτώματα και πάρεση του βλέμματος^{8,9}. Κατά κανόνα, οι ασθενείς παρουσιάζουν αρχικά ελάττωση των αυτοματικών κινήσεων με προοδευτική εξέλιξη, που οδηγεί σε ένα ή περισσότερα χρόνια σε βαριά ακινησία⁹. Η διαταραχή της οφθαλμοκινητικότητας οδηγεί τελικά σε μία φαινομενικά πλήρη εξωτερική οφθαλμοπληγία. Συχνά, εγκαθίστανται βαθμηδόν ανοϊκά συμπτώματα με υποφλοιώδη χαρακτηριστικά, που είναι συγκρίσιμα με την ψυχοπαθολογική εικόνα μετά από αμφοτερόπλευρη βλάβη του μετωπιαίου λοβού: διαταραχές των επιτελικών λειτουργιών, που εμφανίζονται σχετικά γρήγορα και επιμένουν, επιβράδυνση των λειτουργιών της σκέψης και του λόγου, απάθεια με περιστασιακές εκρήξεις θυμού και αλλαγές στην προσωπικότητα^{8,9}. Οι διαταραχές της μνήμης είναι συνήθως πιο ήπιες και παραβλάπτεται περισσότερο η ελεύθερη ανάκληση^{8,9}. Η άνοια μπορεί να αποτελεί το προεξάρχον σύμπτωμα και η διαταραχή της οφθαλμοκινητικότητας να εμφανιστεί αργότερα ή και ποτέ^{8,9}.

Ο όρος Ήπια Νοητική Έκπτωση (HNE) περιλαμβάνει ένα σύνολο ηπιότερων συνδρόμων, που χαρακτηρίζονται από μικρότερη σε σχέση με την άνοια, αλλά ανιχνεύσιμη, έκπτωση μίας ή περισσότερων νοητικών λειτουργιών συγκριτικά με την αναμενόμενη για την ηλικία και το εκπαιδευτικό επίπεδο του ατόμου που εξετάζεται⁵. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η διατήρηση της ικανότητας του ατόμου να ανταπεξέρχεται στις καθημερινές του δραστηριότητες, αν και για την επιτέλεση των πολυπλοκότερων εξ' αυτών μπορεί να απαιτείται μεγαλύτερη προσπάθεια ή χρήση αντισταθμιστικών μηχανισμών⁵. Οι ασθενείς αυτοί δεν πρέπει να πληρούν τα κριτήρια της άνοιας⁵.

Για πολλούς αντιπροσωπεύει προ-κλινική μορφή ανοϊκής διαταραχής και θεωρείται ένα ενδιάμεσο μεταβατικό στάδιο μεταξύ φυσιολογικού γήρατος και άνοιας, του οποίου, ωστόσο, τα ακριβή όρια είναι δύσκολο να καθοριστούν⁵. Στην προσφάτως αναθεωρημένη έκδοση του ταξινομικού συστήματος DSM-5 αναφέρεται ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα (υπό την ονομασία «Ήπια Νεύρο-νοητική Διαταραχή», «Mild Neurocognitive Disorder»), με συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια⁴, γεγονός που αναμένεται να βοηθήσει σημαντικά την έρευνα σχετικά με την παθοφυσιολογία και τη νευροβιολογία της νόσου καθώς και την πρόωπη παρέμβαση και την αντιμετώπιση αυτής. Στην πραγματικότητα, περιλαμβάνει έναν ετερογενή πληθυσμό ασθενών με διαφορετική εξέλιξη για κάθε ασθενή. Σημαντικό ποσοστό των ατόμων που διαγιγνώσκονται με HNE εκδηλώνουν άνοια νόσου Alzheimer ή άλλες μορφές ανοϊών αλλά δεν είναι απίθανο να παρατηρηθεί σταθεροποίηση ή και υποχώρηση των συμπτωμάτων, ενώ για κάποιους από αυτούς θα μπορούσε να τεθεί και η διάγνωση «ανοϊκής συνδρομής σε αρχικά στάδια»⁵. Η HNE διακρίνεται σε υποκατηγορίες ανάλογα με το χαρακτήρα της προεξάρχουσας συμπτωματολογίας («αμνησιακού τύπου - amnestic» και «μη αμνησιακού τύπου - non-amnestic», αντίστοιχα αν κυριαρχούν ή όχι οι διαταραχές μνήμης) και ανάλογα με τους τομείς που παραβλάπτονται («ενός πεδίου - single-domain» και «πολλαπλών πεδίων - multiple-domain»)⁵.

B) Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα στις άνοιες

Τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, που εμφανίζονται στο πλαίσιο των ανοϊών, θεωρούνται από τα πλέον σημαντικά συμπτώματα της κλινικής εικόνας, αφού εκδηλώνονται στο συντριπτικό ποσοστό των ανοϊκών ασθενών συμβάλλοντας στην κακή ποιότητα ζωής τόσο των ιδίων όσο και των φροντιστών¹⁰. Οποιοδήποτε σύμπτωμα μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της νόσου και ανεξάρτητα από το στάδιο αυτής, αν και έχει παρατηρηθεί πως ορισμένα ΣΨΣ εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε συγκεκριμένες άνοιες και σε συγκεκριμένα στάδια⁶. Πολύ συχνά, περισσότερα του ενός συμπτώματα συνυπάρχουν και συνήθως ακολουθούν μία πορεία με υφέσεις και εξάρσεις^{6,10}. Η ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή δεν επιτυγχάνεται πάντα^{5,6,10}.

1.1.3 Επιδημιολογία

A) Άνοιες

Οι άνοιες είναι πιο συχνές στους ηλικιωμένους και ο επιπολασμός τους αυξάνει δραματικά με την ηλικία⁵. Το σύνδρομο προσβάλλει κατά προσέγγιση 5%-8% των ατόμων άνω των 65 ετών, 15%-20% των ατόμων άνω των 75 ετών και 25%-50% των ατόμων άνω των 85 ετών⁵.

Η άνοια της νόσου Alzheimer αποτελεί την πλέον συχνή μορφή άνοιας. Αντιπροσωπεύει περίπου τα δύο τρίτα (50%-75%) του συνόλου των περιπτώσεων άνοιας στους ενήλικες⁵. Ο επιπολασμός της νόσου αυξάνει από 1% για τις ηλικίες των 60-65 ετών μέχρι 13% για τις ηλικίες 80-85 ετών και 32% για τις ηλικίες 90-95 ετών³. Επίσης, η επίπτωση της νόσου αυξάνει με την ηλικία και υπολογίζεται περίπου 0,5% το χρόνο για τις ηλικίες των 65-69 ετών, 1% το χρόνο για τις ηλικίες των 70-74 ετών, 2% το χρόνο για τις ηλικίες των 75-79 ετών, 3% το χρόνο για τις ηλικίες των 80-84 ετών και 8% για τις ηλικίες άνω των 85 ετών⁵. Ο επιπολασμός είναι αυξημένος μεταξύ των γυναικών, όπως φαίνεται να είναι και η επίπτωσή³. Σημαντικό ποσοστό των ασθενών με NA εμφανίζει τη διαταραχή σε μεγαλύτερη ηλικία, συνήθως στη διάρκεια της εβδομής, ή όγδοης δεκαετίας της ζωής και η νόσος χαρακτηρίζεται ως σποραδική^{1,5}. Σε ένα μικρότερο ποσοστό τα συμπτώματα εκδηλώνονται σε νεότερη ηλικία (<65 ετών), εμφανίζεται ισχυρή επικράτηση σε οικογένειες, παρέχοντας ενδείξεις για γενετική αιτιολογία και η νόσος χαρακτηρίζεται ως οικογενής^{1,5}.

Η αγγειακή άνοια θεωρείται η δεύτερη πιο συχνή μορφή άνοιας⁵. Ο επιπολασμός της ποικίλλει και εξαρτάται από τον εκάστοτε χρησιμοποιούμενο ορισμό. Τόσο για την άνοια αποκλειστικά αγγειακής αιτιολογίας όσο και για τη μικτή μορφή της νόσου (αγγειακή άνοια και άνοια νόσου Alzheimer) ο επιπολασμός υπολογίζεται γύρω στο 5-20%^{5,9}. Εμφανίζεται συνήθως σε άτομα ηλικίας

60-70 ετών και πιο συχνά σε άνδρες¹. Παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η αρτηριακή υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, υψηλός αιματοκρίτης (>45%) και τα καρδιοαγγειακά νοσήματα¹¹.

Παρόλο που οι πληθυσμιακές επιδημιολογικές μελέτες για τη μετωποκροταφική άνοια αναφέρουν επιπολασμό σχεδόν 5-10 ανά 100.000 σε ασθενείς άνω των 50 ετών, από αναφορές σειρών περιστατικών βασισμένων στην αυτοψία, έχει φανεί ότι σχεδόν 5-15% των ασθενών με άνοια έχουν μετωποκροταφική εκφύλιση, μια ασυμφωνία που δείχνει ότι πολλές περιπτώσεις προχωρούν χωρίς να έχουν τη σωστή διάγνωση⁷. Πρόσφατες εξελίξεις στην κλινική-παθολογο-ανατομική συσχέτιση απεκάλυψαν ότι ένας αριθμός νευρολογικών καταστάσεων, που θεωρούνται ανεξάρτητες νοσολογικές οντότητες, όπως η προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση, η φλοιοβασική εκφύλιση και η σκλήρυνση του υπόκαμπτου θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν στο φάσμα της μετωποκροταφικής άνοιας⁷. Η νόσος εμφανίζεται συνήθως σε νεότερα άτομα (ηλικίας 50-60 ετών), ωστόσο δεν αποκλείεται η εκδήλωσή της σε μεγαλύτερες ή μικρότερες ηλικίες⁹.

Η άνοια με σωματίδια Lewy είναι εξίσου συχνή με τις άλλες άνοιες και υπολογίζεται ότι αντιπροσωπεύει περίπου το 20% των περιστατικών με άνοια⁹, αν και ποσοστά που κυμαίνονται από 7%-26%, ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται, περιγράφονται επίσης⁵. Εμφανίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Ο επιπολασμός της άνοιας στη νόσο Parkinson κυμαίνεται από 25% έως 40% και η συχνότητα εμφάνισής της αυξάνει με την εξέλιξη της νόσου⁷. Έτσι, περίπου το 75% των ασθενών με νόσο Parkinson και 10ετή επιβίωση εμφανίζουν ανοϊκή διαταραχή⁷.

Η νόσος Huntington θεωρείται η πλέον συχνή κληρονομική νευροεκφυλιστική πάθηση των ενηλίκων, προσβάλλοντας 1 ανά 15000 πληθυσμού⁹. Η μέση ηλικία έναρξης είναι τα 30-50 έτη^{7,9}, αλλά σε μερικές περιπτώσεις η συμπτωματολογία μπορεί να εμφανιστεί από την ηλικία των 20 ετών με συμπεριφορικές διαταραχές και μαθησιακές δυσκολίες (Juvenile Huntington's Disease; JHD) ή και μετά την ηλικία των 50 ετών⁹.

Η νόσος των Creutzfeldt – Jacob παρουσιάζει επίπτωση 0,5-2 ανά εκατομμύριο κατοίκων ανά έτος και είναι η συχνότερη νόσος που οφείλεται σε prions⁹. Εκδηλώνεται σε ένα ευρύ ηλικιακό φάσμα, με μέση ηλικία έναρξης τα 65 χρόνια⁹. Στο 85% των περιπτώσεων εμφανίζεται σποραδικά και στο 15% οικογενώς⁹.

Η έναρξη των συμπτωμάτων στη φλοιοβασική εκφύλιση συμβαίνει συνήθως μεταξύ της 6^{ης} και 8^{ης} δεκαετίας⁹.

Ο επιπολασμός της προϊούσας υπερπυρηνικής παράλυσης ανέρχεται σε 5 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού⁹. Αποτελούν το 4% των παρκινσονικών ασθενών. Είναι συνήθως σποραδική και μόνο κατ' εξαίρεση οικογενής⁹. Κλινικά προσβάλλονται συνήθως άρρενες σε ηλικία μεταξύ 50 και 70 ετών. Νοητική εξασθένιση εμφανίζει ποσοστό μέχρι και 70% των ασθενών⁹.

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες σε πληθυσμό της κοινότητας ο επιπολασμός της Ήπιας Νοητικής Έκπτωσης κυμαίνεται από 3% έως 19% σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, διακύμανση που μπορεί να οφείλεται στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε μελέτης, όπως τα εκάστοτε διαγνωστικά κριτήρια, το είδος του δείγματος και τα διαγνωστικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται¹². Σημαντική διακύμανση παρατηρείται και στην επίπτωση συνολικά όλων των υποκατηγοριών της νόσου, που υπολογίζεται στο 8-76.8 ανά 1000 άτομα κατά έτος¹³.

B) Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα στις άνοιες

Τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, στο σύνολό τους, εμφανίζονται σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών με άνοια, ανεξαρτήτου μορφής. Ακόμη και στα αρχικά στάδια της HNE περιγράφονται σε ποσοστό 35%-85%¹⁰. Η αναφερόμενη συχνότητα των ΣΨΣ εξαρτάται από τα

χαρακτηριστικά του δείγματος του πληθυσμού. Σε ασθενείς της κοινότητας είναι λιγότερο συχνά (56%-98%) συγκριτικά με ενδονοσοκομειακούς ασθενείς ή ασθενείς σε Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων¹⁰. Στη μελέτη των Devanand et al (1997) αναφέρεται ότι το 64% των ασθενών με νόσο Alzheimer, που συμπεριελήφθησαν, εμφάνιζαν ένα ή περισσότερα νευροψυχιατρικά συμπτώματα κατά την αρχική εκτίμηση⁶. Σύμφωνα με τη μελέτη των Lyketsos et al (2000), ασθενείς της κοινότητας με άνοια είχαν 40 φορές μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν συμπεριφορικές διαταραχές σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό⁶. Το 61% των ασθενών παρουσίαζε τουλάχιστον ένα σύμπτωμα ενώ το 31% εμφάνιζε σοβαρή συμπτωματολογία⁶. Όσον αφορά στα επιμέρους συμπτώματα, σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία ο επιπολασμός τους διαφέρει ανάλογα με τη μορφή της άνοιας⁶.

1.1.4 Φυσική Ιστορία-Πρόγνωση

A) Άνοιες

Η έναρξη και η πορεία της νόσου εξαρτάται από την υποκείμενη αιτιολογία. Οι ασθενείς με άνοια εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για παθολογική συννόσηση ενώ η ίδια η άνοια αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη οξέος οργανικού ψυχοσυνδρόμου (ντελίριο).

Η νόσος Alzheimer εμφανίζει ύπουλη έναρξη με σταδιακή εγκατάσταση της συμπτωματολογίας και προοδευτική επιδείνωση τόσο των νοητικών λειτουργιών όσο και της λειτουργικότητας του ασθενούς γενικά. Η νοητική έκπτωση είναι συνήθως ταχύτερη στους ασθενείς με πρώιμη έναρξη συγκριτικά με τους ασθενείς όψιμης έναρξης⁵. Οι συμπεριφορικές και ψυχολογικές διαταραχές μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου, αν και παρουσιάζουν την τάση να γίνονται πιο συνήθεις όσο η ασθένεια επιδεινώνεται⁶. Η πορεία της ασθένειας μπορεί να εμφανίσει διακυμάνσεις αλλά πάντοτε η τελική κατάληξη είναι η πλήρης απώλεια της αυτονομίας του ασθενούς². Το προσδόκιμο ζωής σε άτομα με άνοια NA μειώνεται σημαντικά σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, με μέση διάρκεια ζωής από την έναρξη των συμπτωμάτων περίπου τα 8.5 έτη⁵.

Παρομοίως, η μετωποκροταφική άνοια και η άνοια με σωμάτια Lewy εμφανίζουν προοδευτική έναρξη και σταδιακή επιδείνωση⁹. Ωστόσο, η πορεία της άνοιας με σωμάτια Lewy παρουσιάζει χαρακτηριστικές διακυμάνσεις των νοητικών διαταραχών. Η παρκινσονική συμπτωματολογία επιδεινώνεται με την εξέλιξη της νόσου, αν και στο ένα τέταρτο των ασθενών μπορεί να μην εκδηλωθεί καν⁹. Ο συνδυασμός των νοητικών και κινητικών διαταραχών προκαλεί πολύ μεγαλύτερη δυσλειτουργία από ό,τι αναμένεται, ανάλογα με το βαθμό της υπάρχουσας νοητικής έκπτωσης⁹.

Στην περίπτωση της αγγειακής άνοιας, η έναρξη μπορεί να είναι πιο οξεία⁵. Η πορεία της είναι λιγότερο προβλέψιμη καθώς η σταθεροποίηση του υποκείμενου αιτιολογικού παράγοντα δυνητικά μπορεί να συμβάλλει και στη σταθεροποίηση ή στην πιο αργή επιδείνωση της νόσου, αν και οξεία επιδείνωση σε περίπτωση νέου οξέος αγγειακού συμβάματος δε θεωρείται απίθανη⁹. Ωστόσο, τελικά, όπως φαίνεται σε μελέτες, ο ρυθμός έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών είναι περίπου ο ίδιος και στις τρεις βασικές μορφές ανοιών (νόσος Alzheimer, άνοια με σωμάτια Lewy και αγγειακή άνοια), με απώλεια 3-4 βαθμών ετησίως στη κλίμακα Βραχείας Εκτίμησης της Νοητικής Καταστασης (Mini Mental State Examination - MMSE)⁵.

Η νόσος Parkinson αποτελεί προοδευτικό νόσημα. Μέσα σε μερικά χρόνια οδηγεί στην αναπηρία. Σε μια ιαπωνική μελέτη, η διάρκεια της νόσου ανήλθε κατά μέσο όρο στα 7.4 έτη⁷. Η θνησιμότητα είναι 2-5 φορές μεγαλύτερη συγκριτικά με υγιή άτομα της ίδιας ηλικίας και μάλιστα μεγαλύτερη σε ασθενείς με προεξάρχοντα τα υποκινητικά συμπτώματα⁹.

Η νόσος Huntington ακολουθεί μία προοδευτικά επιδεινούμενη πορεία και καταλήγει στο θάνατο με μέση διάρκεια των συμπτωμάτων περίπου τα 20 χρόνια από τη στιγμή της διάγνωσης⁹.

Η οικογενής μορφή της νόσου Creutzfeldt – Jacob χαρακτηρίζεται από πιο πρόωμη έναρξη και πιο βραδεία εξέλιξη. Γενικά, η μέση διάρκεια της ασθένειας από τη στιγμή της διάγνωσης είναι 8 μήνες και μόνο το 4% των ασθενών επιζούν περισσότερο από 2 χρόνια⁹.

Η μέση επιβίωση για τους ασθενείς με φλοιοβασική εκφύλιση υπολογίζεται ότι είναι περίπου τα 7 χρόνια. Η νόσος ακολουθεί σταδιακά επιδεινούμενη πορεία⁹.

Στην προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση, η πρόγνωση είναι κακή και οι περισσότεροι ασθενείς χάνουν σταδιακά την αυτονομία τους μέσα σε 3-4 χρόνια από τη στιγμή της διάγνωσης⁹. Ο ρυθμός και ο βαθμός νοητικής έκπτωσης είναι ανεξάρτητος από την εξέλιξη των κινητικών συμπτωμάτων⁹.

Η πορεία της Ήπιας Νοητικής Έκπτωσης παρουσιάζει έντονη ετερογένεια, από ύφεση της συμπτωματολογίας μέχρι σταθεροποίηση αυτής ή εξέλιξη σε νόσο Alzheimer ή άλλες ανοϊκές διαταραχές. Τα ποσοστά μετάπτωσης σε άνοια ποικίλλουν ανάμεσα στις διάφορες μελέτες, για παράδειγμα από 10%-15% έως και 40% ανά έτος, όσον αφορά στην εξέλιξη σε άνοια νόσου Alzheimer¹⁴, ενώ άλλες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι ποσοστό μέχρι και 44% των ασθενών που διαγνώστηκαν με HNE παρουσίασαν ύφεση των συμπτωμάτων μέσα σε ένα έτος¹². Αιτίες των διακυμάνσεων αυτών αποτελούν και πάλι τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του χρησιμοποιούμενου δείγματος, η διάρκεια παρακολούθησης, το εύρος των διαγνωστικών κριτηρίων και οι υποκατηγορίες που μελετώνται, καθώς και η εξειδίκευση του ερευνητικού κέντρου. Ως προγνωστικοί παράγοντες για εξέλιξη σε άνοια αναφέρονται η ηλικία άνω των 77 ετών, αρχικό αποτέλεσμα στο MMSE μικρότερο του 28, σημαντική διαταραχή της ελεύθερης ανάκλησης, πτωχή επίδοση στη δοκιμασία ρολογιού, έκπτωση των επιτελικών λειτουργιών, εκδήλωση ΣΨΣ, κυρίως κατάθλιψη και απάθειας, ατροφία στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και μειωμένος μεταβολισμός στην τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων του μέσου κροταφικού λοβού, καθώς και η παρουσία του αλληλίου e4 του γονιδίου της απολιποπρωτεΐνης E^{12,15}.

B) Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα στις άνοιες

Τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα στην άνοια χαρακτηρίζονται από μία πορεία με υφέσεις και εξάρσεις, αν και ορισμένα παρουσιάζουν μεγαλύτερη επιμονή όπως η ευερεθιστότητα στην ήπια έως μέτριας βαρύτητας νόσο Alzheimer⁶. Μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε στάδιο της διαταραχής αλλά έχει παρατηρηθεί ότι ορισμένα από αυτά εκδηλώνονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε συγκεκριμένα στάδια⁶. Η διαταραχή της διάθεσης εμφανίζεται πιο νωρίς στην πορεία της νόσου. Η ανησυχία και η ψύχωση είναι πιο συχνές σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας άνοια και γίνονται λιγότερο εμφανείς όσο η ασθένεια επιδεινώνεται⁶. Η απάθεια είναι παρούσα στο 50% των ασθενών στα αρχικά και ενδιάμεσα στάδια και μπορεί να παρουσιάσει αυξητικές τάσεις με την επιδείνωση της νόσου⁶.

1.1.5 Επίδραση στην ποιότητα ζωής – Αναπηρία – Υγειονομικά κόστη

Οι ασθενείς με άνοια εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για παθολογική συννόσηση και η ίδια η νόσος αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη οξέος οργανικού ψυχοσυνδρόμου (ντελίριο)¹. Διάφοροι παράγοντες συμβάλλουν σε αυτό. Συγκεκριμένα, τόσο η πιθανότητα εκδήλωσης χρόνιου παθολογικού νοσήματός όσο και η πιθανότητα ανάπτυξης ανοϊκής διαταραχής αυξάνουν με την ηλικία, οπότε είναι σύνηθες αυτές οι καταστάσεις να συνυπάρχουν. Η αγγειακή άνοια όσο και η άνοια με σωματίδια Lewy, συχνά, εκδηλώνονται σε άτομα με ήδη επιβεβαρωμένη σωματική υγεία (π.χ. από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ή νόσο του Parkinson)⁹, ενώ η ίδια η νόσος Alzheimer, κατά τη διάρκεια της προοδευτικά επιδεινούμενης πορείας της, έχει συνδεθεί με την εμφάνιση διαταραχών του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ύπνου, όρεξης και διατροφικών συνθηκών καθώς και με την εμφάνιση νευρολογικής σημειολογίας⁹. Οι κινητικές δυσκολίες σε συνδυασμό με την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών και της γενικότερης λειτουργικότητας, τα διατροφικά προβλήματα και πολλές φορές η εκσεσημασμένη απώλεια βάρους στα όψιμα στάδια καθώς και η

συχνά παρατηρούμενη κακή συμμόρφωση των ασθενών με τη φαρμακευτική αγωγή και την ιατρική παρακολούθηση καθιστούν το συγκεκριμένο πληθυσμό ευάλωτο σε σημαντικό αριθμό ασθενειών και συννοσηρών καταστάσεων, με αποτέλεσμα να αυξάνεται η αναζήτηση ιατρικής βοήθειας, καθώς και η χρήση των υπηρεσιών υγείας. Επιπλέον, οι νοητικές δυσκολίες σε συνδυασμό με τη δυσχέρεια λεκτικής έκφρασης του ατόμου περιπλέκουν ακόμη περισσότερο την ιατρική εκτίμηση και την αντιμετώπιση πιθανών παθολογικών καταστάσεων.

Εξ' ορισμού, η νόσος επιδρά στην ικανότητα του ατόμου να φέρει εις πέρας τις καθημερινές του δραστηριότητες, από την ήπια δυσκολία στα αρχικά στάδια μέχρι την πλήρη απώλεια της αυτονομίας του στα όψιμα στάδια, οπότε πλέον χρειάζεται υποστήριξη για την αυτοεξυπηρέτησή του.

Τέλος, όπως προαναφέρθηκε, κατά την πορεία της ανοϊκής διαταραχής το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών εκδηλώνουν συμπεριφορικές και ψυχολογικές διαταραχές, που συχνά αντιμετωπίζονται δύσκολα και αποτελούν σημαντική πηγή άγχους τόσο για τους ίδιους όσο και για τους φροντιστές. Όλοι οι παραπάνω παράγοντες συμβάλλουν, αδιαμφισβήτητα, και διακινδυνεύουν την κακή ποιότητα ζωής των ατόμων που πάσχουν από άνοια αλλά και όσων ασχολούνται με την καθημερινή τους φροντίδα.

Η άνοια αποτελεί παγκοσμίως την τρίτη πιο δαπανηρή νόσο, μετά τα καρδιοαγγειακά νοσήματα και τον καρκίνο. Το σημαντικότερο ποσοστό του κόστους της ασθένειας αποτελεί το κόστος των φροντιστών (ποσοστό που κυμαίνεται από 75-80%) και ακολουθεί το κόστος της νοσοκομειακής περίθαλψης (13%), των ιατρικών επισκέψεων (4%), καθώς και το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής και των αναλώσιμων υλικών που χρησιμοποιούνται για τη νόσο (6%)^{16,17}.

Συνολικά, το κόστος της άνοιας για το σύστημα υγείας στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής ξεπερνά τα €88 δις ετησίως, με το ετήσιο κόστος ανά ασθενή να κυμαίνεται ανάμεσα σε €8.285 και €32.256 ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου¹⁸ ή από €20.538 έως €88.427 ανά ασθενή εάν συνυπολογιστεί η απώλεια παραγωγικότητας των φροντιστών¹⁹. Στην Αγγλία το μέσο ετήσιο κόστος της νόσου Alzheimer ανά ασθενή εκτιμάται από €24.283 για περιπτώσεις ήπιας μορφής έως €54.5243 για περιπτώσεις σοβαρής μορφής της νόσου²⁰. Στην Ισπανία, οι Lopez-Bastida et al (2006)¹⁷ εκτίμησαν ότι το μέσο ετήσιο κόστος της νόσου Alzheimer αγγίζει τα €28.198, και οι Beerl et al (2002)²¹ στο Ισραήλ υπολόγισαν το ετήσιο κόστος φροντίδας ασθενή με νόσο Alzheimer στα €17.873. Κοινό σημείο των παραπάνω μελετών αποτελεί η ένδειξη ότι το άμεσο μη υγειονομικό κόστος, στο οποίο περιλαμβάνεται το κόστος των φροντιστών, αποτελεί το μεγαλύτερο ποσοστό του συνολικού κόστους της νόσου²².

Στη χώρα μας, έχουν πραγματοποιηθεί δύο μελέτες για το κόστος της άνοιας. Η πρώτη²³ πραγματοποιήθηκε μέσω αξιοποίησης απόψεων εμπειρογνομόνων, στο πλαίσιο μιας ομάδας ειδικών (expert panel). Το κόστος της νόσου (φαρμακευτική αγωγή, ιατρικά έξοδα, έξοδα μεταφοράς και έξοδα διαβίωσης) εκτιμήθηκε έως και €20.996 ετησίως ανά ασθενή στα πιο σοβαρά στάδια της νόσου. Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη των Καϊτελίδου και συν.²⁴, το συνολικό ετήσιο κόστος της νόσου εκτιμήθηκε σε €12.140 για το ήπιο στάδιο, €13.735 για το μέτριο στάδιο και σε €22.666 για το σοβαρό στάδιο της άνοιας (θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν περιελάμβανε ιδρυματοποιημένους ασθενείς). Το μεγαλύτερο διαμορφωτή του κόστους (cost driver) αποτέλεσε το κόστος του φροντιστή με ποσοστό πάνω από 75% (50% του κύριου και 25% του δευτερεύοντα), 10% ήταν το κόστος των φαρμάκων, 5% των αναλώσιμων, ενώ το κόστος των ιατρικών και νοσηλευτικών επισκέψεων αποτέλεσαν μόλις το 3% και 2% αντίστοιχα του συνολικού κόστους.

1.2 Προσφερόμενες υπηρεσίες εντός του συστήματος υγείας

1.2.1 Θεραπευτικές επιλογές

Η φροντίδα των ασθενών με άνοια στη χώρα μας γίνεται στο σπίτι, στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων. Λόγω της απουσίας συστήματος πρωτοβάθμιας περίθαλψης (απουσία οικογενειακών ιατρών) στα μεγάλα αστικά κέντρα, ειδικοί ιατροί (παθολόγοι, νευρολόγοι και ψυχίατροι) αποτελούν συχνά τους θεράποντες ιατρούς των ασθενών με άνοια. Στην επαρχία, γενικοί ιατροί αναλαμβάνουν τη θεραπεία των ανοϊκών ασθενών. Σύμφωνα με την μελέτη των Τριανταφύλλου και συν. (2006)²⁵, ελάχιστο είναι το ποσοστό των ηλικιωμένων στη χώρα μας που απολαμβάνουν επιπλέον υπηρεσίες στο σπίτι ή και την κοινότητα. Η φροντίδα των ηλικιωμένων εξαρτάται σε μεγάλο ποσοστό από την οικογένεια και σε σημαντικό βαθμό από ανειδίκευτους, συνήθως αλλοδαπούς, επαγγελματίες βοηθούς στο σπίτι.

Τα τελευταία χρόνια, έχουν δημιουργηθεί στη χώρα μας εξειδικευμένες δομές για τη διάγνωση της άνοιας και την παρακολούθηση των ασθενών. Επίσης, στο πλαίσιο του προγράμματος Ψυχαργώς δημιουργήθηκαν Κέντρα Ημέρας για την άνοια, στα οποία προσφέρονται πλήθος μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων στους ασθενείς και τους φροντιστές τους. Συνολικά λειτουργούν 26 ιατρεία μνήμης σε ολόκληρη την χώρα, 7 σε γενικά νοσοκομεία, 5 σε πανεπιστημιακά νοσοκομεία, 2 σε ιδιωτικά νοσοκομεία και 12 σε Κέντρα Ημέρας μη κερδοσκοπικών οργανώσεων. 14 Κέντρα Ημέρας για την άνοια προσφέρονται μόνο από Μη Κερδοσκοπικούς Φορείς (7 στην Αθήνα, 4 στην Θεσσαλονίκη, και από 1 σε Βόλο, Χανιά και Ρόδο) και παρέχουν διάφορες υπηρεσίες: καθημερινή δημιουργική απασχόληση των ασθενών, νοητική ενδυνάμωση, ενημέρωση και εκπαίδευση των φροντιστών, καθώς και άλλες μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Στο πλαίσιο του προγράμματος Ψυχαργώς λειτουργούν επίσης τρία ολοκληρωμένα Κέντρα για την άνοια (δύο στην Αθήνα και ένα στο Βόλο), τα οποία διαθέτουν κρεβάτια για τη βραχεία ή τη μακρά νοσηλεία ασθενών με άνοια.

Οι δωρεάν υπηρεσίες είναι σαφώς λιγότερες όσον αφορά στις μονάδες μακράς φροντίδας για ασθενείς με άνοια. Το μεγαλύτερο βάρος έχει αναλάβει η εκκλησία, με εκκλησιαστικά γηροκομεία και μη κερδοσκοπικές οργανώσεις (19 ψυχογηριατρικά οικοτροφεία 15 ασθενών το καθένα στο πλαίσιο του προγράμματος Ψυχαργώς). Επίσης, απουσιάζουν πλήρως δομές ανακουφιστικής φροντίδας ανοϊκών ασθενών στα τελευταία στάδια της νόσου. Σαν αποτέλεσμα, αυτοί οι ασθενείς νοσηλεύονται σε Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων - ΜΦΗ (269 ΜΦΗ με περισσότερους από 10.000 ενοίκους, εκ των οποίων υπολογίζεται πως περισσότεροι από τους μισούς πάσχουν από άνοια), σε παθολογικές κλινικές, ακόμα και σε ψυχιατρικές κλινικές.

1.2.2 Προβλήματα στην παροχή φροντίδας

Εξαιτίας του μεγάλου αριθμού των ασθενών, των ιδιαίτερων συμπτωμάτων της νόσου (αλλαγή σταδίων, έλλειψη εναισθησίας, διαταραχές συμπεριφοράς, σημαντική απώλεια λειτουργικότητας) και του μεγάλου κόστους δημιουργίας και λειτουργίας σχετικών δομών, τα προβλήματα στην παροχή φροντίδας είναι σημαντικά. Παρά την πρόοδο που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια, οι δομές που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη ενότητα δεν επαρκούν.

Όσον αφορά στα ιατρεία μνήμης και τα Κέντρα Ημέρας υπάρχει πολύ μεγάλη ζήτηση για τις σχετικές υπηρεσίες με τα προβλήματα που αυτή συνεπάγεται, όπως η μεγάλη αναμονή για τα πρώτα και τα επαναληπτικά ραντεβού και η δυσκολία τακτικών και έκτακτων επισκέψεων. Σε άλλες, μη εξειδικευμένες, δομές του συστήματος υγείας προκύπτουν προβλήματα λόγω της έλλειψης κατάλληλης εκπαίδευσης στην άνοια και τη γηριατρική. Δεν υπάρχουν εξειδικευμένα, επίσημα προγράμματα εκπαίδευσης στην άνοια, αλλά ούτε και στη γηριατρική και γεροντολογία. Η γηριατρική δεν αναγνωρίζεται στη χώρα μας ως ιατρική ειδικότητα, αλλά ούτε και ως εξειδίκευση. Στην επαρχία τα προβλήματα είναι ακόμη περισσότερα λόγω έλλειψης εξειδικευμένων κέντρων και

ειδικών ιατρών, με ελάχιστες εξαιρέσεις προγραμμάτων τηλεϊατρικής, που προσπαθούν να προσφέρουν εξειδικευμένες υπηρεσίες σε δύσκολα περιστατικά.

Ακόμα περισσότερα είναι τα προβλήματα στη μακροχρόνια περίθαλψη. Οι δομές είναι ελάχιστες και δεν έχουν καμία εξειδίκευση στην άνοια. Στις Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων δεν υπάρχουν ειδικά τμήματα για ασθενείς με άνοια, πλην ελαχίστων εξαιρέσεων. Χειρότερα από πλευράς εκπαίδευσης είναι τα πράγματα στις ψυχιατρικές και παθολογικές κλινικές, όπου συχνά νοσηλεύονται οι ασθενείς με άνοια στα τελευταία στάδια της νόσου, λόγω ανυπαρξίας δομών ανακουφιστικής φροντίδας. Οι επαγγελματίες βοηθοί στο σπίτι των ηλικιωμένων δεν έχουν την κατάλληλη εκπαίδευση, συχνά δεν μιλούν καλά την ελληνική γλώσσα. γεγονός που δυσχεραίνει την επικοινωνία τους με τον ανοϊκό ασθενή. Τα προγράμματα Βοήθειας στο Σπίτι, τέλος, δεν προσφέρουν εξειδικευμένες υπηρεσίες για την άνοια.

2. Μεθοδολογία

2.1 Περιγραφή των υπό εξέταση παρεμβάσεων

Οι παρεμβάσεις, που θα εξετασθούν σε αυτές τις οδηγίες, περιλαμβάνουν όλες τις φαρμακευτικές παρεμβάσεις οι οποίες είναι διαθέσιμες στους κλινικούς για την αντιμετώπιση των νοητικών και συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων, που εκδηλώνονται στο πλαίσιο των ανοϊκών διαταραχών.

Οι οδηγίες αυτές δεν θα καλύψουν τις διάφορες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, που χρησιμοποιούνται για συγκεκριμένες ενδείξεις. Η επιστημονική ομάδα σύνταξης των παρόντων οδηγιών θεωρεί αυτές τις παρεμβάσεις απαραίτητες για την ολιστική (με βάση τη βιοψυχοκοινωνική προσέγγιση) αντιμετώπιση των ψυχιατρικών διαταραχών και σε αρκετές περιπτώσεις οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις μπορεί να είναι εξίσου ή πιο αποτελεσματικές από τις βιολογικές. Τις περισσότερες φορές, η ιδανική αντιμετώπιση περιλαμβάνει συνδυασμό των διαθέσιμων θεραπειών, ενώ στην εξατομικευμένη φροντίδα σημαντικό ρόλο διαδραματίζει, επίσης, η προτίμηση του ασθενούς και η τοπική διαθεσιμότητα των θεραπειών.

Η εστίαση αυτών των οδηγιών στις φαρμακευτικές κυρίως παρεμβάσεις οφείλεται στην καθολική, εντός του συστήματος φροντίδας υγείας, διαθεσιμότητα των αντίστοιχων θεραπειών. Όπως αναφέρεται σε προηγούμενη ενότητα, η διαθεσιμότητα των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων στην Ελλάδα για τις περισσότερες ενδείξεις είναι περιορισμένη εντός του δημόσιου συστήματος και αρκετά συχνά και εντός του ιδιωτικού συστήματος, ιδιαίτερα όσο κάποιος απομακρύνεται από τα μεγάλα αστικά κέντρα. Για το λόγο αυτό, απαιτείται ιδιαίτερη μελέτη για τη δυνατότητα τοπικής εφαρμογής οδηγιών για τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις στη χώρα μας, η οποία δεν έχει ακόμη διεξαχθεί.

2.2 Αναζήτηση τεκμηρίων

Έγινε αναζήτηση στο Pubmed προηγούμενων κατευθυντήριων οδηγιών και όταν χρειαζόταν μετα-αναλύσεων τυχαιοποιημένων μελετών, σχετικών με τις υπό εξέταση παρεμβάσεις για διευκρινιστικούς λόγους. Μεμονωμένες τυχαιοποιημένες μελέτες επίσης ανακτήθηκαν όταν α) ήταν πιο πρόσφατες από τις δημοσιευμένες οδηγίες και τα αποτελέσματά τους επέφεραν κάποια αλλαγή στην τεκμηρίωση, β) σε εξειδικευμένες περιπτώσεις, όπως ειδικές υπο-ομάδες ασθενών, που μπορεί να μην καλύπτονταν από τις προηγούμενες οδηγίες, γ) επρόκειτο για πολύ σημαντικές μελέτες στη βιβλιογραφία. Η αναζήτηση των οδηγιών περιορίστηκε στα τελευταία 10 έτη (2004 - 2014) και στην Αγγλική γλώσσα (ανεξάρτητα από τη χώρα προέλευσης).

2.3 Μεθοδολογία ταξινόμησης / Επιλογή τεκμηρίων και διαμόρφωσης συστάσεων

Όπως φαίνεται στη βιβλιογραφία, οι διάφορες κατευθυντήριες οδηγίες (NICE^{3,28}, APA⁵, IPA⁶, EFNS^{8,26,27}, ENS⁸, SIGN²⁹, WFSBP¹¹) αναφέρονται στην ταξινόμηση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων σε κατηγορίες (Category of Evidence) και στην ιεράρχηση των συστάσεων σε επίπεδα (Grade of Recommendation), χρησιμοποιώντας διαφορετικά συστήματα, που όμως συγκλίνουν σημαντικά όσον αφορά στις τελικές συστάσεις.

Στον πίνακα 2.1 παρατίθενται, συνοπτικά, πληροφορίες για τις κατευθυντήριες οδηγίες των οργανισμών APA, NICE, EFNS, ENS, SIGN, WFSBP σχετικά με τον τίτλο, την ημερομηνία έκδοσης και το σύστημα ταξινόμησης των βιβλιογραφικών τεκμηρίων σε κατηγορίες και ιεράρχησης των συστάσεων σε επίπεδα, που χρησιμοποιούν. Στον πίνακα δεν συμπεριλαμβάνονται οι κατευθυντήριες οδηγίες του οργανισμού IPA, καθώς αναφέρονται ειδικά στα νευροψυχιατρικά συμπτώματα, που εμφανίζονται στη ΝΑ και στις άλλες άνοιες.

Πίνακας 2.1

Τίτλος Κατευθυντήριων Οδηγιών	Practice Guideline for the treatment of patients with Alzheimer's Disease and other Dementias	DEMENTIA A NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care	Recommendations for the diagnosis and management of AD and other disorders associated with dementia: EFNS guideline
Οργανισμός	APA	NICE	EFNS
Ημερομηνία έκδοσης	2007	2007	2007
Περιεχόμενο (Disease-Condition)	ΝΑ και άλλες άνοιες	ΝΑ και άλλες άνοιες	ΝΑ και άλλες άνοιες
Ταξινόμηση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων σε κατηγορίες (Category of Evidence)	Βλ. Am J Psychiatry 2007 Dec;164(12 Suppl):5-56	Βλ. http://www.scie.org.uk/pyblicatio nsmisc/dementia/dementia-fullguidelinepdf?res=true	Βλ. European Journal of Neurology 2007,14:e1-e26
Ιεράρχηση των συστάσεων σε επίπεδα (Grade of Recommendation)	Βλ. Am J Psychiatry 2007 Dec;164(12 Suppl):5-56	Βλ. http://www.scie.org.uk/pyblicatio nsmisc/dementia/dementia-fullguidelinepdf?res=true	Βλ. European Journal of Neurology 2007,14:e1-e26

Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia	Guidelines for the diagnosis and management of AD	Donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of AD			
EFNS-ENS	EFNS	NICE	SIGN	WFSBP	
2007 – αναθεώρηση 2012	2007 – αναθεώρηση 2010	2001 – αναθεώρηση 2011	1998 – αναθεώρηση 2006	2011	
Άλλες άνοιες	NA	NA	NA και άλλες άνοιες	NA και άλλες	
Βλ. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38470 (European Journal of Neurology 2012, 19: 1159-1179)	Βλ. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38471	Βλ. http://www.nicw.org.uk	Βλ. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=8809#Section427	Βλ. The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2–32	
Βλ. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38470	Βλ. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38471	Βλ. http://www.nicw.org.uk	Βλ. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=8809#Section427	Βλ. The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2–32	

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του οργανισμού APA⁵ αναφέρονται σε όλο το φάσμα των ανοϊκών διαταραχών αλλά δεν έχουν αναθεωρηθεί πρόσφατα. Χρησιμοποιείται ένα σύστημα, όπου ο βαθμός σύστασης βασίζεται σε μία κλίμακα τριών διαβαθμίσεων. Ένα φάρμακο ή μια θεραπεία συστήνονται με: σημαντικό βαθμό κλινικής εμπιστοσύνης (I), με μέτριο βαθμό εμπιστοσύνης (II) ή θα μπορούσαν να συσταθούν στη βάση εξατομικευμένων συνθηκών (III).

Στις κατευθυντήριες οδηγίες των οργανισμών NICE²⁸ και NICE-SCIE³, το αντίστοιχο σύστημα δε διατίθεται.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του οργανισμού SIGN²⁹, επίσης, αναφέρονται σε όλο το φάσμα των ανοϊκών διαταραχών, αλλά η αναθεωρημένη έκδοσή τους χρονολογείται το 2006. Στο σύστημα, που χρησιμοποιείται, τόσο οι κατηγορίες ταξινόμησης των βιβλιογραφικών τεκμηρίων (levels of evidence 1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) όσο και τα επίπεδα των συστάσεων (grades A, B, C, D, good practice point) είναι περισσότερα από τα αντίστοιχα των κατευθυντήριων οδηγιών EFNS και ENS, χωρίς, ωστόσο, τα τελικά αποτελέσματα να διαφοροποιούνται σημαντικά.

Οι οργανισμοί EFNS^{8,26,27} και ENS⁸ στις κατευθυντήριες οδηγίες τους χρησιμοποιούν το ίδιο σύστημα, καλύπτουν όλο το φάσμα των ανοϊκών διαταραχών (NA και άλλες άνοιες) και επιπλέον οι εκδόσεις τους ανήκουν στις πιο πρόσφατα αναθεωρημένες.

Τέλος, οι κατευθυντήριες οδηγίες του οργανισμού WFSBP¹¹ αναφέρονται σε όλες τις ανοϊκές διαταραχές (NA και άλλες άνοιες) και επίσης, έχουν εκδοθεί το 2011.

Από όλες τις έγκυρες κατευθυντήριες οδηγίες επιλέχθηκαν αυτές που έχουν διεθνή απήχηση και δεν αποτελούν κατευθυντήριες οδηγίες χωρών ή και περιοχών χωρών, που ανήκουν στη ΕΕ. Στο πλαίσιο αυτό, τόσο οι οργανισμοί EFNS^{8,26,27} και ENS⁸ όσο και ο οργανισμός WFSBP¹¹, αν και χρησιμοποιούν διαφορετικά συστήματα ταξινόμησης στις κατευθυντήριες οδηγίες τους, καλύπτουν όλο το φάσμα των ανοϊκών διαταραχών (ΝΑ και άλλες άνοιες) και επιπλέον οι εκδόσεις τους ανήκουν στις πιο πρόσφατα αναθεωρημένες. Δεδομένου ότι οι άνοιες αποτελούν κοινό τόπο νευρολόγων και ψυχιάτρων, στο παρόν κεφάλαιο, για την πληρέστερη γνώση των συστάσεων θα παρατεθούν τόσο το σύστημα κατευθυντήριων οδηγιών, που έχει διαμορφωθεί από την Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Νευρολογικών Εταιρειών (European Federation of Neurological Societies) «EFNS-ENS guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia», «EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease», όσο και από την Παγκόσμια Ομοσπονδία Εταιρειών Βιολογικής Ψυχιατρικής (World Federation of Societies of Biological Psychiatry) «Guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias».

- Σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Νευρολογικών Εταιρειών, ο βαθμός τεκμηρίωσης των θεραπευτικών παρεμβάσεων περιλαμβάνει τις εξής κατηγορίες: **(Evidence Classification Scheme for Therapeutic Interventions)**

Κατηγορία I: Στοιχεία από στατιστικά σημαντική προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική μελέτη με τυφλή αξιολόγηση αποτελέσματος σε αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού ή στατιστικά σημαντική συστηματική ανασκόπηση προοπτικών, τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων κλινικών μελετών με τυφλή αξιολόγηση αποτελέσματος σε αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού. Χρειάζεται να ισχύουν τα ακόλουθα για κάθε μελέτη:

Να εξασφαλίζεται και να αναφέρεται ξεκάθαρα η τυχαιοποίηση των ασθενών

Να αναφέρεται ξεκάθαρα ο πρωταρχικός σκοπός της μελέτης

Να αναφέρονται ξεκάθαρα τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Να υπάρχει επαρκής παρακολούθηση για ελαχιστοποίηση πιθανότητας υποκειμενικότητας και

Να αναφέρονται ξεκάθαρα τα επιμέρους χαρακτηριστικά της κάθε ομάδας ασθενών και να είναι ισοδύναμα

Κατηγορία II: Στοιχεία από προοπτική κλινική μελέτη κοόρτης σε αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού με τυφλή αξιολόγηση αποτελέσματος που πληροί τα προαναφερθέντα κριτήρια 1-5 ή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού που δεν πληροί το πολύ ένα από τα προαναφερθέντα κριτήρια 1-5.

Κατηγορία III: Όλες οι άλλες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού, όπου η εκτίμηση της έκβασης είναι ανεξάρτητη από το είδος της θεραπείας.

Κατηγορία IV: Μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, αναφορές σειρών περιστατικών, μεμονωμένες αναφορές περιστατικών ή γνώμη των ειδικών (expert opinion).

Με βάση την παραπάνω κατηγοριοποίηση, η ταξινόμηση των συστάσεων γίνεται στα εξής **Επίπεδα Συστάσεων (Rating of Recommendations for a Therapeutic Intervention):**

Σύσταση Επιπέδου A: (Η θεραπευτική παρέμβαση χαρακτηρίζεται ως αποτελεσματική, μη αποτελεσματική ή επιβλαβής). Απαιτείται τουλάχιστον μία κλινική μελέτη Κατηγορίας I ή τουλάχιστον δύο κλινικές μελέτες κατηγορίας II.

Σύσταση Επιπέδου B: (Η θεραπευτική παρέμβαση χαρακτηρίζεται ως πιθανώς αποτελεσματική, πιθανώς μη αποτελεσματική ή πιθανώς επιβλαβής). Απαιτείται τουλάχιστον μία κλινική μελέτη Κατηγορίας II ή Κατηγορίας III.

Σύσταση Επιπέδου C: (Η θεραπευτική παρέμβαση χαρακτηρίζεται ως δυνητικά αποτελεσματική, δυνητικά μη αποτελεσματική ή δυνητικά επιβλαβής). Απαιτούνται τουλάχιστον δύο κλινικές μελέτες Κατηγορίας III.

Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» (Good Practice Points-GPP): Όπου δεν υπάρχει επαρκής επιστημονική απόδειξη, αλλά υπάρχει σαφής ομοφωνία μεταξύ των ειδικών.

- Σύμφωνα με την ταξινόμηση των Bandelow et al. (2008), που χρησιμοποιείται από την Παγκόσμια Ομοσπονδία Εταιρειών Βιολογικής Ψυχιατρικής και όπως τροποποιήθηκε από την επιτροπή των παρόντων οδηγιών, τα **βιβλιογραφικά τεκμήρια** μπορούν να **ταξινομηθούν** στις εξής **Κατηγορίες Τεκμηρίωσης** (Category of Evidence):

Κατηγορία A: Εκτεταμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (Randomized Controlled Trials - RCTs). Το κριτήριο αυτό ικανοποιείται με την ύπαρξη **2 ή περισσότερων** θετικών **RCTs** έναντι **placebo** ΚΑΙ μιας τουλάχιστον ισοδύναμης σύγκρισης με άλλη παρέμβαση, που θεωρείται πρότυπη ή κλινικά έγκυρη. Μπορεί να υπάρχουν αρνητικές μελέτες (π.χ. με placebo), αλλά στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να υπάρχει μετα-ανάλυση όλων των μελετών που να δείχνει υπεροχή της εν λόγω παρέμβασης σε σύγκριση τουλάχιστον με το placebo

Κατηγορία B: Υπάρχει μία τουλάχιστον θετική RCT έναντι placebo ή μια RCT ισοδυναμίας (non-inferiority) με δείγμα ισχυρό για την εν λόγω σύγκριση ΚΑΙ απουσία αρνητικών μελετών ΚΑΙ ανάλογη κλινική εμπειρία. Αν δεν υπάρχει επαρκής κλινική εμπειρία, η επιτροπή προτείνει την ταξινόμηση στην κατηγορία Δ. Η επιτροπή των παρόντων οδηγιών πρότείνει ότι στην περίπτωση, που υπάρχει μία μόνο μελέτη έναντι placebo και καμιά άλλη τεκμηρίωση (αλλά θετική κλινική εμπειρία), να γίνει η σήμανση B- (πλην), εκτός εάν πρόκειται για μελέτη με πολύ μεγάλο δείγμα (συνήθως πάνω από 100 ασθενείς) και απώλειες στην παρακολούθηση (follow-up) <25%, οπότε μπορεί να διατηρηθεί στο B. Ανάλογο κριτήριο εφαρμόστηκε και για τις μοναδικές μελέτες ισοδυναμίας. Στην κατηγορία B- η επιτροπή προτείνει επίσης την ταξινόμηση μεμονωμένων RCTs άλλου σχεδίου (π.χ. μία μόνο μελέτη πρόληψης της υποτροπής χωρίς άλλες RCTs έναντι placebo ή έναντι άλλου πρότυπου φαρμάκου)

Κατηγορία Γ: Υπάρχουν βιβλιογραφικά τεκμήρια τουλάχιστον από προοπτικές σειρές περιστατικών (prospective case series) με ικανό αριθμό ασθενών (10 ή περισσότεροι) και μεθοδολογία που κρίνεται δόκιμη για την εκτίμηση της έκβασης ή από συγκριτικές μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση που είναι θετικές. Δεν θα πρέπει να υπάρχουν αρνητικές RCTs ή αρνητικές μελέτες με ομάδα ελέγχου ακόμη και χωρίς τυχαιοποίηση. Επίσης, θα πρέπει να υπάρχει σύμφωνα με τη γνώμη των ειδικών σημαντική κλινική εμπειρία για την χρήση αυτής της παρέμβασης (εάν δεν υπάρχει σημαντική κλινική εμπειρία τότε θα πρέπει να θεωρείται αβέβαιη η χρήση και να γίνεται με ευθύνη του κλινικού, δηλαδή Κατηγορία ΣΤ). Να σημειωθεί ότι μεμονωμένες αναφορές περιστατικών δεν γίνονται δεκτές ως βιβλιογραφικό τεκμήριο.

Κατηγορία Δ: Υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες εμφανίζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στην περίπτωση τέτοιων αποτελεσμάτων, μπορεί να γίνονται δεκτά τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων (ιδιαίτερα εάν οι μεμονωμένες μελέτες έχουν μικρά δείγματα). Εάν, ωστόσο, υπάρχουν μόνο δύο μελέτες (μία αρνητική και μία θετική) ή υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής ετερογένειας που καθιστούν την ερμηνεία της μετα-ανάλυσης προβληματική, τότε η παρέμβαση μπορεί, επίσης, να ταξινομηθεί στην Κατηγορία Δ. Επισημαίνεται ότι, φάρμακα που εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία έχουν πολύ περισσότερες βιβλιογραφικές ενδείξεις από την κατηγορία Γ, αλλά επί του παρόντος δεν είναι δυνατό να αποφασιστεί εάν μπορούν να συσταθούν ή όχι.

Κατηγορία E: Υπάρχουν μόνο αρνητικές μελέτες με placebo ή μετα-ανάλυση όλων των μελετών, που βγαίνει αρνητική χωρίς ετερογένεια. Εάν υπάρχει μόνο μία αρνητική μελέτη με placebo, σε

περίπτωση που υπάρχει σημαντική κλινική εμπειρία με θετικό αποτέλεσμα, μπορεί να γίνει προσωρινή ταξινόμηση στην κατηγορία ΣΤ. Τα φάρμακα της κατηγορίας Ε δεν συστήνονται για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Κατηγορία ΣΤ: Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την τεκμηρίωση της χρήσης. Να σημειωθεί ότι σε αυτή την κατηγορία εμπίπτουν παρεμβάσεις μόνο με μεμονωμένες αναφορές περιστατικών.

Με βάση την ταξινόμηση των βιβλιογραφικών τεκμηρίων, προτείνεται η ταξινόμηση των συστάσεων στα εξής **Επίπεδα Συστάσεων (Grade of Recommendation)**:

Σύσταση Επιπέδου 1: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Α ΚΑΙ καλό προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας

Σύσταση Επιπέδου 2: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Α ΚΑΙ μέτριο προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας

Σύσταση Επιπέδου 3: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Β

Σύσταση Επιπέδου 4: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [B-] ή Γ

Σύσταση Επιπέδου 5: Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης Δ

Πίνακας 2.2

Κατηγορίες Τεκμηρίωσης των μελετών και Επίπεδα Σύστασης (Category of Evidence)* (Τροποποιημένο από Bandelow et al. 2008)	
Περιγραφή	Κατηγορία
<p>Εκτεταμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs): 2 ή περισσότερες θετικές RCTs έναντι placebo ΚΑΙ 1 τουλάχιστον RCT ισοδύναμης σύγκρισης (non-inferiority) με άλλη παρέμβαση που θεωρείται πρότυπη ή κλινικά έγκυρη.</p>	Α
<p>Περιορισμένα Στοιχεία από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs): 1 τουλάχιστον θετική RCT έναντι placebo Ή μια RCT ισοδυναμίας (non-inferiority) με δείγμα ισχυρό για την εν λόγω σύγκριση ΚΑΙ απουσία αρνητικών μελετών ΚΑΙ ανάλογη κλινική εμπειρία.</p>	Β
<p>Στοιχεία μόνο από μη τυχαιοποιημένες ή ανοικτές μελέτες χωρίς συγκριτικά δείγματα Βιβλιογραφικά τεκμήρια τουλάχιστον από προοπτικές σειρές ασθενών (prospective case series) με ικανό αριθμό ασθενών (10 ή περισσότεροι) και μεθοδολογία που κρίνεται δόκιμη για την εκτίμηση της έκβασης (Μεμονωμένες αναφορές περιστατικών δεν γίνονται δεκτές ως βιβλιογραφικό τεκμήριο). Ή συγκριτικές μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση που είναι θετικές.</p>	Γ
<p>Αντικρουόμενα Αποτελέσματα από RCTs RCTs με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Στην περίπτωση τέτοιων αποτελεσμάτων</p>	Δ

<p>μπορεί να γίνονται δεκτά τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων (ιδιαίτερα εάν οι μεμονωμένες μελέτες έχουν μικρά δείγματα). Εάν ωστόσο υπάρχουν μόνο δύο μελέτες (μία αρνητική και μία θετική) ή υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής ετερογένειας που καθιστούν την ερμηνεία της μετα-ανάλυσης προβληματική, τότε η παρέμβαση μπορεί επίσης να ταξινομηθεί στην Κατηγορία Δ. Επισημαίνεται ότι φάρμακα που εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία έχουν πολύ περισσότερες βιβλιογραφικές ενδείξεις από την κατηγορία Γ, αλλά επί του παρόντος δεν είναι δυνατό να αποφασιστεί εάν μπορούν να συσταθούν ή όχι.</p>	
<p>Δεν συστήνονται Υπάρχουν μόνο αρνητικές μελέτες με placebo ή μετα-ανάλυση όλων των μελετών που με αρνητικό αποτέλεσμα χωρίς σημαντική ετερογένεια. Τα φάρμακα της κατηγορίας E δεν συστήνονται για την συγκεκριμένη ένδειξη</p>	E
<p>Έλλειψη Βιβλιογραφικών Τεκμηρίων Δεν υπάρχουν επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα για την τεκμηρίωση της χρήσης (μεμονωμένες αναφορές περιστατικών ταξινομούνται εδώ).</p>	ΣΤ

Πίνακας 2.3

Κατηγοριοποίηση των συστάσεων (Grade of Recommendation)	
Περιγραφή Σύστασης	Επίπεδο Σύστασης
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [A] ΚΑΙ καλό προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας	1
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [A] ΚΑΙ μέτριο προφίλ ανοχής - ασφάλειας - κλινικής εμπειρίας	2
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [B]	3
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [B-] ή [Γ]	4
Παρεμβάσεις με κατηγορία τεκμηρίωσης [Δ]	5

2.4 Διαδικασία Τελικής Συναίνεσης

Το κείμενο των τελικών οδηγιών συντάχθηκε από την ειδική ομάδα συγγραφής και στη συνέχεια εστάλη στα μέλη των ομάδων συγγραφής των οδηγιών των υπολοίπων διαγνωστικών κατηγοριών για κριτική αξιολόγηση. Σχόλια και παρατηρήσεις ενσωματώθηκαν στο τελικό κείμενο. Σε περίπτωση διαφωνίας, το θέμα συζητήθηκε μεταξύ των υπευθύνων όλων των ομάδων και υπήρξε διαδικασία συναίνεσης μεταξύ τους.

3. Αποτελέσματα

3.1 Περιγραφή τεκμηρίων

Στον Πίνακα 3.1 αναφέρονται συνοπτικά τα βιβλιογραφικά τεκμήρια, τα οποία ελήφθησαν υπόψη για τη σύνταξη των κατευθυντήριων οδηγιών, σχετικά με την αντιμετώπιση των νοητικών και των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων, που εκδηλώνονται στο πλαίσιο των ανοιών.

Πίνακας 3.1

Είδος	Συγγραφείς	Έτος	Χώρα	Οργανισμός	Τίτλος	Σχετική Δημοσίευση
Κατευθυντήριες Οδηγίες						
1.	J. Hort et al.	2007 – αναθεώρηση 2010	Europe	European Federation of Neurological Societies (EFNS)	EFNS Guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer’s disease	European Journal of Neurology 2010, 17: 1236- 1248 *1
2.	S.Sorbi et al.	2007 – αναθεώρηση 2012	Europe	European Federation of Neurological Societies – European Neurological Society (EFNS- ENS)	EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia	European Journal of Neurology 2012, 19: 1159- 1179 *2
3.	International Psychogeriatric Association (IPA)	2012	World	IPA Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia Shared Interest Forum	The IPA Complete Guides to BPSD – Specialists Guide	*3
4.	National Institute for Health and Clinical Excellence - Social Care Institute for Excellence (NICE-SCIE)	2007	GB	National Collaborating Centre for Mental Health – National Institute for Health and Clinical Excellence	DEMENTIA The NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care	*4
5.	Work group on Alzheimer’s Disease and other Dementias	2007	US	American Psychiatric Association (APA)	Practice Guideline for the treatment of patients with Alzheimer’s Disease and	Am J Psychiatry 2007 Dec;164(12 Suppl):5-56

					other Dementias	
6.	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	1998 – αναθεώρηση 2006	Scotland	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Management of patients with dementia. A national clinical guideline	*5
7.	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2001 – αναθεώρηση 2011	GB	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease	*6
8.	G. Waldemar, et al	2007	Europe	European Federation of Neurological Societies (EFNS)	Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline	European Journal of Neurology 2007,14:e1-e26
9.	Ralf Ihl, et al	2011	World	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)	Guidelines for the biological treatment of Alzheimer's Disease and other dementias	The World Journal of Biological Psychiatry, 2011; 12: 2–32

*1: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38471>

*2: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38470>

*3: <http://www.ipa-online.org>

*4: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=34279>

*5: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=8809#Section427>

*6: <http://www.nicw.org.uk>

3.2 Κλινική Αποτελεσματικότητα

Παρακάτω αναλύονται συνοπτικά τα βιβλιογραφικά τεκμήρια των φαρμάκων, που έχουν χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση των νοητικών και των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων, τα οποία εκδηλώνονται στο πλαίσιο της άνοιας νόσου Alzheimer, ενώ οι αντίστοιχες φαρμακευτικές παρεμβάσεις για τις άλλες ανοϊκές διαταραχές θα αναφερθούν στην παράγραφο για τις «Ειδικές Περιπτώσεις».

3.2.1. Αντιμετώπιση των νοητικών συμπτωμάτων στην άνοια νόσου Alzheimer

Ο πρωταρχικός σκοπός της χρήσης φαρμακευτικής αγωγής για τα νοητικά συμπτώματα στην άνοια νόσου Alzheimer είναι η προσπάθεια καθυστέρησης της εξέλιξης αυτών και διατήρησης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα της λειτουργικότητας των ασθενών, καθώς έχει αναδειχτεί ότι κανένα φάρμακο δεν σταματά την πρόοδο της νευροεκφύλισης.

3.2.1.1 Αναστολείς της ακετυλχολινεστεράσης

Η τακρίνη ήταν το πρώτο φάρμακο που πήρε έγκριση για την αντιμετώπιση των νοητικών συμπτωμάτων στην άνοια της νόσου Alzheimer (1993). Πρόκειται για αναστρέψιμο αναστολέα της ακετυλχολινεστεράσης, η αποτελεσματικότητα του οποίου έχει υποστηριχθεί από πολλές διπλά-τυφλές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο⁵. Πλέον, δεν χρησιμοποιείται λόγω της ηπατοτοξικότητας, που προκαλεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια και του δοσολογικού σχήματος (λήψη 4 φορές την ημέρα).

Η donepezil, η ριβαστιγμίνη και η γαλανταμίνη πήραν αντίστοιχα έγκριση το 1997, 2000 και 2001. Πρόκειται για αναστρέψιμους αναστολείς της ακετυλχολινεστεράσης, Η γαλανταμίνη, επιπλέον, δρα ως θετικός αλλοστερικός αγωνιστής του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης και η ριβαστιγμίνη αναστέλλει, επίσης, τη βουτυρυλχολινεστεράση. Στοχεύουν στην ενίσχυση της χολινεργικής δραστηριότητας σε μια προσπάθεια αντιστροφής του βασικού χολινεργικού ελλείμματος των ασθενών με νόσο Alzheimer. Έχουν διεξαχθεί αρκετές μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο με τη donepezil, τη ριβαστιγμίνη και τη γαλανταμίνη, που έχουν δείξει μέτρια αποτελεσματικότητα στα νοητικά συμπτώματα και στη λειτουργικότητα σε ασθενείς με ήπιου και μέτριου βαθμού νόσο (MMSE: 16-26)^{5,26-28}. RCTs υποστηρίζουν κάποια αποτελεσματικότητα των αναστολέων και σε σοβαρού βαθμού νόσο (MMSE < 10)²⁶⁻²⁸. Ωστόσο, μόνο η donepezil έχει πάρει έγκριση από τον FDA (2006). Αποτελέσματα από μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δεν υποστηρίζουν την υπεροχή κάποιου αναστολέα (δύο μελέτες συγκρίνουν τη donepezil με τη ριβαστιγμίνη και δύο τη donepezil με τη γαλανταμίνη)⁵, αλλά πρόκειται για μικρές μελέτες με μεθοδολογικά προβλήματα. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί σε συγκεκριμένο αναστολέα ή αναγκάζονται να διακόψουν λόγω σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να βελτιωθούν με άλλο αναστολέα⁵. Η βιβλιογραφία δεν είναι αρκετή για να τεκμηριώσει την πιθανή τροποποιητική δράση των αναστολέων επί της νόσου, γεγονός που αποτελεί αντικείμενο ευρείας συζήτησης, ούτε το απαραίτητο χρονικό διάστημα λήψης αυτών. Μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο έχουν δείξει ωφέλεια σε χρήση της donepezil από 6 μήνες μέχρι δύο χρόνια, μέχρι ένα χρόνο για τη ριβαστιγμίνη και μέχρι 6 μήνες για τη γαλανταμίνη^{5,28}. Ωστόσο, στην κλινική πράξη επί ελλείψεως επαρκούς τεκμηρίωσης η απόφαση διακοπής των αναστολέων εξατομικεύεται ανάλογα με τον ασθενή. Ανεπαρκή είναι και τα βιβλιογραφικά τεκμήρια, όσον αφορά στη μετάβαση από τον ένα αναστολέα στον άλλο.

3.2.1.2 Μεμαντίνη

Η μεμαντίνη είναι ένας ανταγωνιστής του NMDA (N-μεθυλ-D-ασπαραγινικό) υποδοχέα, που έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές RCTs μελέτες²⁶⁻²⁸. Κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο έχουν δείξει καλύτερα αποτελέσματα από μελέτες ασθενών με ήπια έως μέτρια νόσο, καθώς,

στην πρώτη περίπτωση, η βελτίωση κάλυπτε όχι μόνο τις νοητικές δυσλειτουργίες αλλά και τις συμπεριφορικές διαταραχές και τη γενική λειτουργικότητα^{26,27}. Ως εκ τούτου, η μεμαντίνη έχει λάβει έγκριση για την αντιμετώπιση των νοητικών συμπτωμάτων της μέτριας και σοβαρής ΝΑ. Η λήψη μία φορά ημερησίως αποδεικνύεται εξίσου αποτελεσματική με τη λήψη του φαρμάκου δύο φορές την ημέρα, που είχε καθιερωθεί αρχικά. Το ζήτημα της επιπλέον ωφέλειας κατά την προσθήκη μεμαντίνης στην ήδη λαμβάνουσα αγωγή με αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης παραμένει αντιφατικό. Μία παλαιότερη μελέτη ανέφερε θετικά αποτελέσματα αλλά μία πιο πρόσφατη^{26,27}, με περισσότερους από 400 ασθενείς, δεν ανέδειξε καμία ωφέλεια κατά την προσθήκη μεμαντίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου σε σταθεροποιημένους ασθενείς που ελάμβαναν κάποιον από τους τρεις αναστολείς. Επίσης, η υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν τεκμηριώνει το χρονικό διάστημα λήψης του σκευάσματος. Οι υπάρχουσες κλινικές δοκιμές έχουν μελετήσει τη λήψη έως 6 μήνες^{5,26}.

3.2.1.3 Ginkgo Biloba

Αρκετό ενδιαφέρον έχει συγκεντρώσει το φυτικό σκεύασμα Ginkgo Biloba, το οποίο διατίθεται χωρίς ιατρική συνταγή. Τα τελευταία χρόνια, έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές κλινικές μελέτες, που όμως είχαν αρκετά μεθοδολογικά προβλήματα και παρουσίαζαν αντικρουόμενα αποτελέσματα⁵. Πρόσφατες ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών (RCTs) και μετα-αναλύσεις καταλήγουν ότι το σκεύασμα Ginkgo Biloba (EGb 761) φαίνεται πως σταθεροποιεί ή επιβραδύνει τη νοητική, λειτουργική και συμπεριφορική έκπτωση, μετά από θεραπεία²²⁻²⁶ εβδομάδων, τόσο στην ΗΝΕ όσο και στην άνοια ΝΑ, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΣΨΣ^{33,34}. Επιπλέον, δεν αναφέρονται σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου³³. Ωστόσο, όσον αφορά στη χρήση του στην άνοια ΝΑ, δεν υπάρχει σαφής ομοφωνία μεταξύ των συστάσεων των διαφόρων οργανισμών.

3.2.2. Αντιμετώπιση των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων στην άνοια νόσου Alzheimer

Η επιλογή του κατάλληλου φαρμακευτικού σκευάσματος, όσον αφορά στα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, ενέχει σημαντικό βαθμό δυσκολίας. Σε κάθε περίπτωση, η επιλογή στηρίζεται σε ενδείξεις από την κλινική και ερευνητική πρακτική ότι συγκεκριμένο σύμπτωμα ανταποκρίνεται σε συγκεκριμένη φαρμακευτική παρέμβαση.

Η εκτίμηση του ασθενούς με σκοπό τον καθορισμό και την αναγνώριση συγκεκριμένου συμπτώματος/ων στόχου/ων καθώς και η χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων που στοχεύουν σε διαφορετικά συμπτώματα, προκειμένου να αποφευχθεί η πολυφαρμακία, θεωρείται υψίστης σημασίας.

Σε περίπτωση φαρμακευτικών παρεμβάσεων, εξίσου σημαντική κρίνεται η τακτική επανεκτίμηση του ασθενούς και η προσαρμογή της δοσολογίας αν χρειάζεται, τόσο για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας όσο και για την αποφυγή εκδήλωσης σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνιστάται η επανεκτίμηση να γίνεται τουλάχιστον κάθε τρίμηνο ή και νωρίτερα αν καταστεί αναγκαίο και σε περίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ή μη βελτίωσης, η δόση του φαρμακευτικού σκευάσματος να μειώνεται ή να διακόπτεται η αγωγή όσο το δυνατό νωρίτερα και εφόσον αυτό καθίσταται δυνατό.

Στον Πίνακα 3.2 αναγράφονται τα διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται καθώς και τα συνήθη συμπτώματα-στόχοι.

Πίνακας 3.2

Κατηγορία Φαρμάκων	Συμπτώματα-Στόχοι
Αντιψυχωσικά	
Άτυπα αντιψυχωσικά	Ψυχωσική συμπτωματολογία, επιθετικότητα, ανησυχία, δ/χές του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης
Τυπικά αντιψυχωσικά	Ψυχωσική συμπτωματολογία, επιθετικότητα, ανησυχία, δ/χές του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης
Αντικαταθλιπτικά	
Τραζοδόνη	Δ/χές του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης, ανησυχία, επιθετικότητα, άγχος, καταθλιπτική συμπτωματολογία
Επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης	Καταθλιπτική συμπτωματολογία, ανησυχία, εκνευρισμός, ψυχωσική συμπτωματολογία
Άλλα αντικαταθλιπτικά (π.χ. μιρταζαπίνη, βουπροπρόνη)	Καταθλιπτική συμπτωματολογία
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά	Καταθλιπτική συμπτωματολογία
Φάρμακα ενισχυτικά της νοητικής ικανότητας (cognitive enhancers)	
Αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης	Νοητικές δ/χές, απάθεια, παθολογική κινητική συμπεριφορά, άγχος, καταθλιπτική συμπτωματολογία, ψυχωσική συμπτωματολογία
Μεμαντίνη	Νοητικές δ/χές, επιθετικότητα, ανησυχία, εκνευρισμός, ψυχωσική συμπτωματολογία
Άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα	
Αντιεπιληπτικά	Επιθετικότητα, ανησυχία, μανιακόμορφη συμπτωματολογία, δ/χές ύπνου
Βενζοδιαζεπίνες	Άγχος, ανησυχία, δ/χές ύπνου

3.2.2.1 Αντιψυχωσικά

Διακρίνονται δύο ευρύτερες κατηγορίες αντιψυχωσικών φαρμακευτικών σκευασμάτων:

- Τα τυπικά (κλασικά) αντιψυχωσικά (νευροληπτικά)
- Τα άτυπα αντιψυχωσικά

Τα πρώτα ασκούν κυρίως τη δράση τους συνδεδεμένα με τους D2 ντοπαμινεργικούς υποδοχείς και αποκλείοντάς τους, ενώ τα δεύτερα επιδρούν και σε άλλα νευρομεταβιβαστικά συστήματα, στα οποία περιλαμβάνεται κυρίως το σεροτονινεργικό.

Με βάση τη βιβλιογραφία (evidence-based), τα αντιψυχωσικά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ψυχωσικής συμπτωματολογίας, της επιθετικότητας και της ανησυχίας, συμπτώματα τα οποία, συχνά, συνυπάρχουν σε ασθενείς με άνοια, ενώ έχει δειχθεί ότι εμφανίζουν μέτρια αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση των γενικότερων διαταραχών συμπεριφοράς στην άνοια⁶. Αποτελούν την κύρια διαθέσιμη επιλογή φαρμακευτικής αντιμετώπισης της ψυχωσικής συμπτωματολογίας στην άνοια. Επίσης, αποτελούν την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη αλλά και περισσότερο μελετημένη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ανησυχίας/επιθετικότητας στις άνοιες.

Η επιλογή της έναρξης φαρμακευτικής αγωγής σε ανοϊκούς ασθενείς με ψυχωσική συμπτωματολογία θα στηριχθεί στο βαθμό, που η τελευταία επιβαρύνει τον ασθενή η/και το περιβάλλον του και στην επικινδυνότητα που παρουσιάζει τόσο για τον ίδιο όσο και για τρίτα άτομα. Εάν η επιβάρυνση δεν είναι σημαντική και τα ψυχωσικά συμπτώματα δε συνοδεύονται από

ανησυχία ή/και επιθετικότητα, συνιστώνται μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις⁵. Εάν, ωστόσο, η επιβάρυνση είναι σημαντική ή κρίνεται ότι η συμπεριφορά του ασθενούς θέτει τον ίδιο ή τρίτους σε κίνδυνο, επιλέγεται η έναρξη αντιψυχωσικής αγωγής⁵. Το ίδιο συνιστάται και σε περίπτωση έντονης, επίμονης ανησυχίας ή/και επιθετικότητας, ακόμη και χωρίς την εμφάνιση ψύχωσης⁵.

Οι ενδείξεις για την αποτελεσματικότητά τους προκύπτουν, κυρίως, από μελέτες διάρκειας⁶⁻¹² μηνών σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς και ασθενείς που διαμένουν σε Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων⁵. Δεν υπάρχει σημαντική βιβλιογραφία σχετικά με μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας. Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, δεν υποστηρίζεται σημαντικά η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια συγκεκριμένου σκευάσματος έναντι των υπολοίπων^{5,6,8}. Τόσο τα άτυπα όσο και, πιο πρόσφατα, τα τυπικά αντιψυχωσικά έχουν συνδεθεί με αυξημένο αριθμό σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη χρήση τους σε ανοϊκούς ασθενείς και για αυτό το λόγο θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή και στις χαμηλότερες αποτελεσματικές δόσεις, ενώ η χρήση τους αποκλειστικά και μόνο σε διαταραχές ύπνου και άγχος θα πρέπει να αποφεύγεται⁵. Συνήθως, καλό είναι να επιλέγεται το σκεύασμα, το οποίο, εφόσον ληφθεί υπόψη το παθολογικό προφίλ του ασθενούς, αναμένεται να έχει τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Πιο συχνά, προτιμώνται τα άτυπα αντιψυχωσικά.

Οι γενικές αρχές που διέπουν τη χορήγηση φαρμάκων σε ανοϊκούς ασθενείς με ΣΨΣ θα πρέπει να ακολουθούνται²⁷. Επιπλέον, εφόσον κριθεί απαραίτητη η λήψη αντιψυχωσικής αγωγής, η αποδεκτή συνήθης κλινική πρακτική περιλαμβάνει τη συστηματική και όχι περιστασιακή χορήγηση αντιψυχωσικών, εκτός αν πρόκειται για σοβαρά συμπτώματα που δεν εμφανίζονται συχνά. Η χορήγηση από του στόματος προτιμάται, αν και η παρεντερική (συνήθως ενδομυϊκή) χορήγηση μπορεί να χρειαστεί σε επείγοντα περιστατικά ή σε περιπτώσεις που θεωρείται αδύνατη η κατάποση⁵. Η διαθέσιμη μορφή του αντιψυχωσικού μπορεί να συνεισφέρει στην τελική επιλογή. Συνιστώνται χαμηλές δόσεις έναρξης και αργή αύξηση δόσεων, καθώς η ταχεία αύξηση είναι πιο πιθανό να οδηγήσει στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών παρά σε αυξημένη αποτελεσματικότητα⁵. Αν και οι περισσότεροι ηλικιωμένοι ανοϊκοί ασθενείς ανταποκρίνονται σε δόσεις χαμηλότερες των μέγιστων επιτρεπτών, νεότεροι και με λιγότερα παθολογικά προβλήματα ασθενείς καθώς και περιστατικά με σοβαρά συμπτώματα επιθετικότητας μπορούν να λάβουν υψηλότερες δόσεις. Σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, κρίνεται απαραίτητη η άμεση μείωση ή/και διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής. Δεν υπάρχει επαρκής βιβλιογραφική τεκμηρίωση σχετικά με το χρονικό διάστημα λήψης των αντιψυχωσικών και τότε θεωρείται ασφαλής η διακοπή χορήγησης αυτών⁵. Είναι πολύ σημαντικό, με το δεδομένο ότι τα ΣΨΣ στην άνοια εμφανίζουν συχνά κυμαινόμενη πορεία, να γίνονται περιοδικές προσπάθειες μείωσης ή/και διακοπής της αγωγής (συνήθως κάθε 3 μήνες), εφόσον κρίνεται δυνατό και εφόσον έχει συμπεριληφθεί υπόψη η επικινδυνότητα του συμπτώματος και η πιθανότητα υποτροπής του^{5,6}. Σκευάσματα με σημαντικές αντιχολινεργικές ιδιότητες καλό είναι να αποφεύγονται.

Συνήθως η λήψη γίνεται κατά τις απογευματινές/βραδινές ώρες έτσι ώστε η επίτευξη των υψηλότερων επιπέδων στο αίμα να συνδυαστεί χρονικά με την αντιμετώπιση διαταραχών ύπνου και διαταραχών συμπεριφοράς, που συχνά κορυφώνονται κατά τις βραδινές ώρες (“σύνδρομο ηλιοβασιλέματος”)⁵. Τα περισσότερα από αυτά τα σκευάσματα έχουν μακρύ χρόνο ημίσειας ζωής και συνήθως η λήψη τους μία φορά το 24ωρο είναι επαρκής (με εξαίρεση την κουετιαπίνη, που συνήθως χορηγείται δύο φορές το 24ωρο). Ωστόσο, αν κρίνεται αναγκαίο, σε ασθενείς με διαφορετικό προφίλ συμπτωμάτων είναι δυνατή και η πρωινή λήψη ή λήψη δύο φορές το 24ωρο.

Σε κάθε περίπτωση, η τελική επιλογή καθορίζεται τόσο από το παθολογικό προφίλ του ασθενούς όσο και από το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών του σκευάσματος.

I. Τυπικά αντιψυχωσικά

Με βάση τη βιβλιογραφία, τα συμπτώματα που ανταποκρίνονται καλύτερα στα τυπικά αντιψυχωσικά είναι η επιθετικότητα, οι ψευδαισθήσεις και η εχθρότητα, τα οποία συχνά συνυπάρχουν σε ασθενείς με άνοια^{5,6}.

Η μετα-ανάλυση των Schneider et al. (1990), που συμπεριέλαβε 7 μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, έδειξε μικρή αλλά στατιστικά σημαντική υπεροχή των αντιψυχωσικών. Χρησιμοποιήθηκαν σχετικά χαμηλές δόσεις φαρμάκων^{5,6}. Η σύγκριση της αλοπεριδόλης ή της θειοριδαζίνης με άλλα αντιψυχωσικά δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή μεταξύ των 2 αυτών σκευασμάτων και των υπολοίπων.

Μία άλλη μετα-ανάλυση (Lanctot et al. 1998) συμπεριέλαβε 16 μελέτες που χρησιμοποίησαν τυπικά αντιψυχωσικά⁶. Το 61% των ασθενών, που έλαβαν αντιψυχωσική αγωγή, έδειξε ανταπόκριση έναντι του 34% των ασθενών, που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι δόσεις των αντιψυχωσικών ήταν και πάλι σχετικά χαμηλές. Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά στην ανταπόκριση μεταξύ των διαφόρων σκευασμάτων αλλά παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, χωρίς όμως, σημαντικές διαφορές στο ποσοστό απόσυρσης.

Μία ανασκόπηση 5 μελετών (Lonergan et al. 2002), στις οποίες χρησιμοποιήθηκε αλοπεριδόλη για την αντιμετώπιση ανησυχίας/επιθετικότητας στην άνοια, έδειξε ότι η αλοπεριδόλη ήταν αποτελεσματική στη μείωση της επιθετικότητας αλλά όχι της ανησυχίας⁶. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά απόσυρσης μεταξύ αλοπεριδόλης και εικονικού φαρμάκου.

Οι Kindermann et al. (2002) σε μία ανασκόπηση μελετών, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν και άτυπα αντιψυχωσικά, ανέδειξαν ότι ο δείκτης μέσης βελτίωσης ήταν 61% για τα αντιψυχωσικά και 35% για placebo⁵.

Στις παραπάνω μετα-αναλύσεις και ανασκοπήσεις μελετών το μέτριο θεραπευτικό αποτέλεσμα, γενικά, συμβαδίζει με τα αποτελέσματα από κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο για τα άτυπα αντιψυχωσικά. Υπάρχουν λίγες μελέτες που να συγκρίνουν τυπικά και άτυπα αντιψυχωσικά⁶. Οι περισσότερες έχουν βρει αντίστοιχη αποτελεσματικότητα μεταξύ άτυπων και τυπικών, αν και μερικές αναφέρουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των άτυπων⁶. Τα άτυπα, ωστόσο, φαίνεται να έχουν συνδεθεί με μικρότερη εμφάνιση εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σχέση με τα τυπικά.

II. Άτυπα αντιψυχωσικά

Υπάρχουν αρκετές τυχαίοποιημένες, διπλά-τυφλές κλινικές μελέτες για ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη, αριπιπραζόλη και κουετιαπίνη σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους στη θεραπεία των ΣΨΣ σε ηλικιωμένους ασθενείς με νόσο Alzheimer και αρκετές μετααναλύσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις μελετών (Ballard and Waite, 2006; Schneider et al, 2006a; Lee et al, 2004; Herrmann and Lanctot, 2007; Sink et al, 2005b)⁶.

Η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μελέτη που έχει εξετάσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των άτυπων αντιψυχωσικών για τα ΣΨΣ είναι η CATIE-AD³⁰, στην οποία έγινε σύγκριση ρισπεριδόνης, ολανζαπίνης, κουετιαπίνης και εικονικού φαρμάκου για την αντιμετώπιση της ανησυχίας στη νόσο Alzheimer. Πρωταρχικός σκοπός ήταν ο χρόνος διακοπής της θεραπείας για οποιαδήποτε αιτία και βρέθηκε παρόμοιος και για τις τέσσερις ομάδες ασθενών, αν και συγκριτικά η ρισπεριδόνη και η ολανζαπίνη εμφάνισαν μικρότερα ποσοστά διακοπής λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας. Τα συμπτώματα που βρέθηκε ότι ανταποκρίνονταν καλύτερα ήταν: θυμός, επιθετικότητα, ψύχωση⁶.

Η ρισπεριδόνη σε δόση 1 mg ημερησίως βρέθηκε ανώτερη του εικονικού φαρμάκου και της αλοπεριδόλης, κυρίως για τα συμπτώματα της ψύχωσης και της επιθετικότητας⁶. Σε αυτή τη δοσολογία ήταν καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς, με προφίλ ασφάλειας παρόμοιο με του εικονικού φαρμάκου. Η μελέτη των Mintzer et al. (2006) δεν ανέδειξε υπεροχή της ρισπεριδόνης έναντι του εικονικού φαρμάκου ούτε η μελέτη των Deberdt et al. (2005), που συνέκρινε τη ρισπεριδόνη και την ολανζαπίνη με εικονικό φάρμακο⁶.

Μελέτες για την ολανζαπίνη έναντι εικονικού φαρμάκου είχαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι Street et al. (2000) ανέφεραν υπεροχή του φαρμάκου κυρίως για τη θεραπεία της ανησυχίας και της επιθετικότητας σε δόσεις 5-10 mg και, μάλιστα, η δόση των 5 mg βρέθηκε αποτελεσματικότερη, ενώ οι De Deyn et al. (2004) δεν ανέδειξαν στατιστικά σημαντική υπεροχή του φαρμάκου⁶.

Από τρεις μελέτες για την κουετιαπίνη, φαίνεται ότι στη μία από αυτές παρουσίασε υπεροχή έναντι του εικονικού φαρμάκου στη δόση των 200 mg, ενώ οι υπόλοιπες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν το παραπάνω αποτέλεσμα ούτε ανέδειξαν υπεροχή έναντι της αλοπεριδόλης και της ριβασιγμίνης⁶. Η κουετιαπίνη ήταν καλύτερα ανεκτή από την αλοπεριδόλη αλλά συνδέθηκε με μεγαλύτερη νοητική έκπτωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο⁶.

Δύο μελέτες για την αριπιπραζόλη ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο παρουσίασαν, επίσης, αντικρουόμενα αποτελέσματα⁶. Η μελέτη με τα θετικά αποτελέσματα ανέδειξε υπεροχή του φαρμάκου στη δόση των 10 mg, ενώ τα 2 mg και τα 5 mg κρίθηκαν αναποτελεσματικά. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Ανοιχτές κλινικές δοκιμές για τη ζιπρασιδόνη ανέφεραν υπεροχή του φαρμάκου, αν και συνδέθηκε με υψηλό ποσοστό εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών⁶.

Όσον αφορά στο απαιτούμενο χρονικό διάστημα λήψης των αντιψυχωσικών η υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν επαρκεί για πλήρη τεκμηρίωση. Ωστόσο, έχουν γίνει αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο σχετικά με την ασφαλή διακοπή των αντιψυχωσικών, που λαμβάνονται ήδη για μεγάλο χρονικό διάστημα⁶. Οι περισσότερες από αυτές έχουν δείξει ότι μετά τη διακοπή των αντιψυχωσικών, τα ΣΨΣ των ασθενών με άνοια ΝΑ παραμένουν σταθερά ή δεν επιδεινώνονται. Μία μόνο κλινική δοκιμή διήρκησε 6 μήνες και ανέδειξε ότι η διακοπή συνδέθηκε με μειωμένη θνητότητα. Προγνωστικοί παράγοντες επιτυχούς διακοπής αποτελούν η μικρή δόση ημερήσιας λήψης και η σοβαρότητα των συμπτωμάτων τη στιγμή της διάγνωσης⁶.

3.2.2.2 Αντικαταθλιπτικά

Η αναγνώριση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε ασθενείς με άνοια και η αντιμετώπισή της είναι πολύ σημαντική, καθώς η εμφάνιση της κατάθλιψης έχει συνδεθεί με υψηλότερα ποσοστά δυσλειτουργίας, πτωχότερη ποιότητα ζωής και αυξημένη θνητότητα⁵. Κατά τη διαγνωστική εκτίμηση αυτών των ασθενών, ο κλινικός ιατρός πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη χρονική διακύμανση των συμπτωμάτων καθώς και την έλλειψη ευχαρίστησης, την παρουσία εκνευρισμού, κοινωνικής απόσυρσης και απομόνωσης ως πιθανής μοναδικής συμπτωματολογίας, ενώ συμπτώματα όπως διαταραχές από το αυτόνομο, αυτοκτονικός ιδεασμός και παραλήρημα/ψευδαισθήσεις σύντονα με το συναίσθημα αναδεικνύουν πιο σοβαρή νόσο και απαιτούν διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η κατάθλιψη, επιπλέον, επιδεινώνει τη νοητική λειτουργία και ένας από τους βασικούς στόχους της αντιμετώπισής της σε ασθενείς με άνοια είναι η παράλληλη βελτίωση ή και ύφεση των νοητικών συμπτωμάτων⁵. Ωστόσο, είναι γεγονός ότι μεγάλο ποσοστό (έως και 50%) των ασθενών με κατάθλιψη αναπτύσσουν, τελικά, άνοια μέσα στα επόμενα 5 χρόνια⁵, οπότε κατά την πρώτη εκτίμηση ηλικιωμένων που εμφανίζουν καταθλιπτική συμπτωματολογία και διαταραχή της νοητικής κατάστασης (ιδιαίτερα στην περίπτωση που πρόκειται για πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο

σε μεγάλη ηλικία) υψίστης σημασίας αποτελεί ο αποκλεισμός υποκείμενης λανθάνουσας ανοϊκής διαταραχής.

Η επιτυχής αντιμετώπιση της κατάθλιψης στην άνοια συμβάλλει πολλές φορές στη βελτίωση και άλλων συνοδών ΣΨΣ, όπως άγχους, ανησυχίας, επιθετικότητας, απάθειας και ψύχωσης.

Τέλος, απαραίτητη θεωρείται η συνολική εκτίμηση του ασθενούς προς αποκλεισμό άλλων καταστάσεων, που μπορεί να προκαλούν ή να συνεισφέρουν στην εμφάνιση κατάθλιψης, όπως άλλες ψυχιατρικές διαταραχές (εξάρτηση από αλκοόλ ή άλλες ουσίες), νευρολογικές παθήσεις (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νόσος Parkinson), συστηματικά παθολογικά νοσήματα (θυρεοειδοπάθειες, καρδιοπάθειες, κακοήθειες) καθώς και η λήψη φαρμακευτικών σκευασμάτων (όπως για παράδειγμα κορτικοστεροειδή ή βενζοδιαζεπίνες).

I. Τραζοδόνη

Τόσο ανοιχτές μελέτες (open-label studies), όσο και κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (placebo-controlled trials) έχουν δείξει ότι, η τραζοδόνη μπορεί να έχει μέτρια αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και της ανησυχίας των ασθενών με άνοια ΝΑ, ενώ οι κατασταλτικές της ιδιότητες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση των διαταραχών ύπνου που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς⁶. Δε συνιστάται στη θεραπεία επιθετικότητας και ψυχωσικής συμπτωματολογίας λόγω ανεπαρκούς τεκμηρίωσης⁵.

II. Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης

Συμπεριφορικά και Ψυχολογικά Συμπτώματα στην άνοια ΝΑ: Μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο της σιταλοπράμης και της σερτραλίνης ανέφεραν μέτρια βελτίωση των ΣΨΣ, ενώ μία μικρή μελέτη με φλουοξετίνη είχε αρνητικά αποτελέσματα⁶. Κλινικές δοκιμές σύγκρισης σερτραλίνης και φλουοξετίνης με αλοπεριδόλη βρήκαν συγκρίσιμα αποτελέσματα μεταξύ των αντικαταθλιπτικών και καλύτερη ανεκτικότητα αυτών⁶. Πιο πρόσφατες μελέτες σύγκρισης της σιταλοπράμης με περφαιναζίνη και ρισπεριδόνη κατέληξαν σε αντίστοιχη αποτελεσματικότητα της σιταλοπράμης με τα αντιψυχωσικά όσον αφορά στα ΣΨΣ⁶. Ωστόσο, περισσότερες μελέτες χρειάζονται για επίσημη σύσταση αυτών στην καθημερινή κλινική πράξη για την αντιμετώπιση της ανησυχίας και της επιθετικότητας.

Κατάθλιψη στην άνοια ΝΑ: Μία τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ανέφερε ότι η παροξετίνη ήταν το ίδιο αποτελεσματική αλλά καλύτερα ανεκτή από την ιμιπραμίνη στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης σε ασθενείς με άνοια ΝΑ⁶. Η αρχική μελέτη DIADS³¹, έδειξε σημαντική αποτελεσματικότητα της σερτραλίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου στη θεραπεία της κατάθλιψης στην άνοια ΝΑ, αλλά μία μεταγενέστερη επανάληψη δεν επιβεβαίωσε το αποτέλεσμα⁶, ενώ και δεύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο απέτυχε να αναδείξει στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα για τη σερτραλίνη⁶. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου της φλουοξετίνης με εικονικό φάρμακο, η φλουοξετίνη δε φάνηκε αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης στην άνοια ΝΑ⁶.

III. Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης

Μία μελέτη, που συνέκρινε τη σερτραλίνη και τη βενλαφαξίνη σε ανοϊκούς ασθενείς με κατάθλιψη, ανέφερε παρόμοια αποτελεσματικότητα και για τα δύο φάρμακα⁵. Η κλινική εμπειρία όσον αφορά στη χρήση της ντουλοξετίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς με κατάθλιψη είναι περιορισμένη και δεν υπάρχουν μελέτες σε καταθλιπτικούς ασθενείς με άνοια⁵.

IV. Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

Σε μία μελέτη η ιμιπραμίνη δε φάνηκε να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης στην άνοια, ενώ η χλωριμιπραμίνη φάνηκε ανώτερη του εικονικού φαρμάκου⁶. Ωστόσο, τα

τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά εμφανίζουν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες (με σημαντικότερες τις καρδιαγγειακές και αντιχολινεργικές), ιδιαίτερα στους ανοϊκούς ασθενείς και η χρήση τους θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστώνται μόνο όταν άλλες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών αποτυγχάνουν ή αντενδείκνυται.

V. Άλλες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών

Η **μιρταζαπίνη**, ένα νοραδρενεργικό και ειδικό σεροτονινεργικό φάρμακο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια και κατάθλιψη, δεδομένης της κατασταλτικής και αγχολυτικής της δράσης⁶. Επιπλέον, η πρόσληψη βάρους, που δυνητικά προκαλεί, μπορεί να αποδειχτεί ευεργετική, ειδικά στα όψιμα στάδια της νόσου.

Η **μοκλοβεμίδη**, ένας αναστρέψιμος αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης A, έχει βρεθεί μέτρια αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης στους ανοϊκούς ασθενείς⁶, ωστόσο η χρήση της κατηγορίας αυτής των αντικαταθλιπτικών, όπως και των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω των αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Παρά τα αντικρουόμενα και ασαφή αποτελέσματα των μελετών σχετικά με την αντιμετώπιση της κατάθλιψης στην άνοια, ανοϊκοί ασθενείς με κλινικά σημαντική, επίμονη καταθλιπτική διάθεση δικαιούνται την έναρξη αντικαταθλιπτικής αγωγής^{5,6}. Γενικά, αν κάποιο αντικαταθλιπτικό πρόκειται να συνταγογραφηθεί, προτιμώνται οι SSRI's ως φάρμακα πρώτης εκλογής, καθώς φαίνεται πως γίνονται καλύτερα ανεκτοί σε σχέση με άλλες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών²⁷. Σε περίπτωση που η γρήγορη αποκατάσταση δεν είναι το άμεσο ζητούμενο, η δόση έναρξης πρέπει να είναι χαμηλή και η αύξηση αργή, καθώς αυξάνονται οι πιθανότητες για καλύτερη ανεκτικότητα. Σε μείζων καταθλιπτικό επεισόδιο, η αγωγή πρέπει να συνεχιστεί για 1-2 χρόνια για την αποφυγή υποτροπής³². Τα αντικαταθλιπτικά που θεωρούνται πιο ασφαλή λόγω μειωμένων αντιχολινεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών, μειωμένης αλληλεπίδρασης με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα και μεγαλύτερης ασφάλειας σε περίπτωση ηπατικής ή νεφρικής ανεπάρκειας είναι τα παρακάτω: σιταλοπράμη, εσιταλοπράμη, σετραλίνη, βενλαφαξίνη, μιρταζαπίνη⁶. Μετά από μακροχρόνια χορήγηση, η σταδιακή μείωση προς διακοπή του αντικαταθλιπτικού κρίνεται αναγκαία προκειμένου να αποφευχθούν συμπτώματα απόσυρσης. Επίσης, θα πρέπει να υπάρχει και τακτικός έλεγχος των επιπέδων Na, για να αποφευχθεί ο κίνδυνος υπονατριάμιας.

3.2.2.3 Φάρμακα ενισχυτικά της νοητικής ικανότητας (cognitive enhancers)

I. Αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης

Σε μία ανασκόπηση μελετών (Rodda et al, 2009), από τις 14 μελέτες που εντάχθηκαν, μόνο οι τρεις βρέθηκε ότι ανέδειξαν σημαντική αποτελεσματικότητα των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης στην αντιμετώπιση των ΣΨΣ στην άνοια⁶. Μία μετα-ανάλυση 9 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών υποστήριξε στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα των αναστολέων σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, αλλά τα αποτελέσματα έπαψαν να είναι στατιστικά σημαντικά όταν στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν μόνο οι μελέτες που εξέταζαν τη μέτριας βαρύτητας έως σοβαρή άνοια⁶.

Ωστόσο, μελέτες που εξέτασαν συγκεκριμένα ΣΨΣ και όχι το σύνολο αυτών, βρήκαν ότι η απάθεια, η παθολογική κινητική δραστηριότητα, οι ψευδαισθήσεις και το παραλήρημα, η κατάθλιψη και το άγχος δυνητικά ανταποκρίνονται καλύτερα σε αγωγή με αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης⁶.

Επιπλέον, η μελέτη των Holmes et al (2004) έκανε λόγο για πιθανή επιδείνωση των συμπεριφορικών και ψυχολογικών διαταραχών σε διακοπή του αναστολέα⁶.

II. Μεμαντίνη

Πληροφορίες σχετικά με την πιθανή επίδραση της μεμαντίνης στα ΣΨΣ παρέχονται από αναδρομικές αναλύσεις καθώς και από κλινικές δοκιμές, στις οποίες η επίδραση της μεμαντίνης

ήταν δευτερεύων στόχος⁶. Όπως προέκυψε από μία μετα-ανάλυση πέντε μελετών, η χρήση της είχε μέτρια αποτελεσματικότητα στα ΣΨΣ στην άνοια (μείωση κατά 2 βαθμούς του αποτελέσματος της διαγνωστικής κλίμακα NPI)⁶. Μελέτες, που εξέτασαν μεμονωμένα συμπτώματα, βρήκαν ότι καλύτερη ανταπόκριση παρουσίασαν οι ψευδαισθήσεις, το παραλήρημα, η ανησυχία, η επιθετικότητα και ο εκνευρισμός⁶. Στη μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες, η αποτελεσματικότητα της μεμαντίνης στην αντιμετώπιση της ανησυχίας βρέθηκε παρόμοια με αυτή των αντιψυχωσικών⁶, ενώ μία μεγάλη μελέτη παρατήρησης (observational study) στη Γαλλία ανέφερε μειωμένη συνταγογράφηση άλλων ψυχοτρόπων φαρμάκων με τη χρήση της μεμαντίνης⁶. Σε ορισμένες μελέτες, η μεμαντίνη συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο φάνηκε να καθυστερεί την εμφάνιση ΣΨΣ σε ανοϊκούς ασθενείς και ιδιαίτερα της ανησυχίας σε ασθενείς που δεν εμφάνιζαν το συγκεκριμένο σύμπτωμα κατά τη στιγμή της διάγνωσης⁶. Στο ίδιο αποτέλεσμα κατέληξε και μία μελέτη κατά την οποία η μεμαντίνη συγχωρηγήθηκε με δονεπεζίλη. Ωστόσο, πρόκειται για αναδρομικές, post-hoc αναλύσεις (retrospective, post-hoc analyses) και τα αποτελέσματά τους χρειάζεται να επιβεβαιωθούν σε ελεγχόμενες προοπτικές κλινικές δοκιμές (prospective controlled trials).

3.2.2.4 Αντιεπιληπτικά

Τα αντιεπιληπτικά σκευάσματα αποτελούν πιθανή εναλλακτική λύση σε περίπτωση που, δεν υπάρχει ανταπόκριση σε άλλη φαρμακευτική αγωγή. Τα περισσότερα δεδομένα προκύπτουν από ανοιχτές μελέτες (open-label studies) και τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (randomized controlled trials) και κυρίως για τα παλαιότερα φάρμακα, όπως η καρβαμαζεπίνη.

Αναφορές μεμονωμένων περιστατικών καθώς και προοπτικές, ανοιχτές μελέτες (open-label prospective studies) αναφέρουν ότι η **καρβαμαζεπίνη** μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αρκετά καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της επιθετικότητας, της ανησυχίας, μανιακόμορφων εκδηλώσεων και της σεξουαλικά ανάρμοστης συμπεριφοράς⁶. Ωστόσο, τα περιορισμένα δεδομένα καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου και οι αλληλεπιδράσεις του με άλλα σκευάσματα είναι δυνατό να περιορίσουν τη χρησιμότητά του και δε συνιστάται στην καθημερινή κλινική πράξη.

Δεδομένα από αναφορές μεμονωμένων περιστατικών, αναδρομικές αναφορές σειρών περιστατικών (retrospective case series), μικρής κλίμακας ανοιχτές μελέτες αλλά και 5 προοπτικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, «τυφλές» κλινικές δοκιμές (prospective, blinded, randomized controlled trials) σχετικά με τη χρήση του **βαλπροϊκού οξέος** στην αντιμετώπιση της επιθετικότητας, της ανησυχίας και των μανιακόμορφων συμπτωμάτων κυρίως στη νόσο Alzheimer έχουν υπάρξει αντιφατικά. Επιπλέον, υπάρχουν αναφορές για αυξημένο αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών, με αποτέλεσμα να μη συνιστάται η χρήση του βαλπροϊκού οξέος για την αντιμετώπιση των ΣΨΣ σε ασθενείς με άνοια.

Παρ' όλα αυτά η καρβαμαζεπίνη ή το βαλπροϊκό οξύ θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε μεμονωμένους ασθενείς, όταν για παράδειγμα δεν υπάρχει ανταπόκριση ή καλή ανεκτικότητα στα αντιψυχωσικά, οι ασθενείς έχουν σημαντικούς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου ή όταν εκδηλώνεται μέτριου βαθμού ανησυχία χωρίς ψυχωσική συμπτωματολογία^{5,27}. Με δεδομένη την πιθανή τοξικότητα των φαρμάκων αυτών, η χρήση τους θα πρέπει να συνοδεύεται από καθορισμό συγκεκριμένου συμπτώματος-στόχου, συχνές επανεκτιμήσεις του ασθενούς και διακοπή της αγωγής σε περίπτωση μη ανταπόκρισης.

Μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου με εικονικό φάρμακο (double-blind, randomized, placebo-controlled trial), που χρησιμοποίησε την **οξυκαρβαμαζεπίνη** δεν ανέφερε θετικά αποτελέσματα⁶.

Η επιτυχής χρήση της **γκαμπαπεντίνης** για την αντιμετώπιση της ανησυχίας, της υπερσεξουαλικότητας ή των διαταραχών ύπνου έχει αναφερθεί σε περιγραφή μεμονωμένων

περιστατικών και σειράς περιστατικών⁶, αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να τεκμηριωθεί. Επιπλέον, έχει αναφερθεί ότι δύο ασθενείς με άνοια με σωματία Lewy, που έλαβαν γκαμπαπεντίνη, παρουσίασαν σημαντική επιδείνωση της ασθένειας⁶.

Αναφορές μεμονωμένων περιστατικών και αναδρομικές ανασκοπήσεις μελετών (retrospective reviews) προτείνουν τη **λαμοτριγίνη** ως πιθανή θεραπεία των ΣΨΣ. Σε όλες τις μελέτες η λαμοτριγίνη ήταν καλά ανεκτή σε ημερήσιες δόσεις που ξεκινούσαν από 12,5-25 mg/ημ έως 300 mg/ημ (σε δύο δόσεις)⁶.

Η **τοπιραμάτη** μελετήθηκε σε μία ανοιχτή αναδρομική μελέτη (open-label retrospective study) με 15 ασθενείς με άνοια, ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματική θεραπεία, σε δόσεις 25-150 mg την ημέρα και οδήγησε σε σημαντική μείωση της ανησυχίας⁶.

Τέλος, σε μία ανοιχτή, αναδρομική μελέτη (retrospective, open-label study)⁶, η χρήση της **λεβετιρακετάμης** συνοδεύτηκε από βελτίωση μανιακόμορφων συμπτωμάτων (άρση αναστολών, συναισθηματική αστάθεια, εκνευρισμός, ανησυχία, επιθετικότητα), ανθεκτικών σε άλλες θεραπείες αλλά και από σημαντική μείωση των αποτελεσμάτων στο MMSE, λήθαργο και παράδοση αύξηση της ανησυχίας σε μία άλλη ανοιχτή, προοπτική μελέτη (open-label, prospective study)⁶.

3.2.2.5 Αγχολυτικά – Υπνωτικά φάρμακα

Οι **βενζοδιαζεπίνες**, δυνητικά, εμφανίζουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και μικρότερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τα αντιψυχωσικά, ωστόσο, περιστασιακά μπορεί να αποδειχθούν χρήσιμες στην αντιμετώπιση της ανησυχίας σε συγκεκριμένους ασθενείς με άνοια (για παράδειγμα, όταν τα περιστατικά ανησυχίας εμφανίζονται σποραδικά ή χρειάζεται να κατασταλεί ο ασθενής προκειμένου να πραγματοποιηθεί παρακλινικός έλεγχος, στον οποίο αντιδρά)⁵. Συνιστάται να χρησιμοποιούνται βραχυχρόνια και στις χαμηλότερες δυνατές δόσεις⁵. Οι βενζοδιαζεπίνες με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (λοραζεπάμη, οξαζεπάμη) προτιμώνται. Αν η χορήγηση παραταθεί χρονικά πέραν των 4-6 εβδομάδων, απαιτείται σταδιακή διακοπή προκειμένου να αποφευχθούν φαινόμενα απόσυρσης^{5,6}.

Διάφορες μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο έχουν αναδείξει ότι οι βενζοδιαζεπίνες, όταν χρησιμοποιούνται βραχυχρόνια, μειώνουν τις συμπεριφορές ανησυχίας και εκνευρισμού σε παραπλήσιο βαθμό με τα αντιψυχωσικά⁶. Μία μελέτη, που συνέκρινε IM ολανζαπίνη (2,5 mg ή 5 mg), λοραζεπάμη (1 mg) και εικονικό φάρμακο για την αντιμετώπιση οξείας ανησυχίας στην άνοια, έδειξε ότι τόσο η ολανζαπίνη όσο και η λοραζεπάμη οδήγησαν σε σημαντική μείωση της ανησυχίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, με παρόμοιο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών⁶.

Η **βουσπιρόνη** είναι ένας μερικός 5-HT_{1A} σεροτονινεργικός αγωνιστής και έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της ανησυχίας στην άνοια σε μεμονωμένα περιστατικά και μικρές ανοιχτές μελέτες με σχετικά αντιφατικά αποτελέσματα⁶. Η χρήση της συνεπώς δεν τεκμηριώνεται ακόμη βιβλιογραφικά.

3.2.2.6 Διεγερτικά του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος και Ντοπαμινεργικοί Αγωνιστές

Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές όπως τα διεγερτικά του ΚΝΣ (μεθυλφαινιδάτη, δεξτροαμφεταμίνη), η αμανταδίνη, η βρωμοκρυπτίνη και η βουπροπιόνη μπορούν να βελτιώσουν τη σοβαρή απάθεια στη ΝΑ. Τα διεγερτικά του ΚΝΣ, επίσης, έχουν χρησιμοποιηθεί και σε κλινικές δοκιμές αντιμετώπισης της κατάθλιψης σε ηλικιωμένους ασθενείς με σοβαρά παθολογικά προβλήματα και έχουν δείξει σχετικά καλά αποτελέσματα⁵.

3.2.2.7 Άλλα φάρμακα

Η **μελατονίνη** έχει προταθεί για την αντιμετώπιση της ανησυχίας και των διαταραχών ύπνου που εμφανίζουν οι ασθενείς με άνοια, κυρίως λόγω των δυσλειτουργιών στο κύκλωμα της μελατονίνης,

που συνοδεύουν τις ανοϊκές διαταραχές. Δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για την επίδραση του φαρμάκου στις νοητικές διαταραχές της νόσου. Αναφέρεται μέτρια αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση των ΣΨΣ⁶. Δύο μελέτες ελέγχου με εικονικό φάρμακο, όσον αφορά στην επίδραση της μελατονίνης στις διαταραχές του ύπνου στην άνοια, απέτυχαν να αναδείξουν στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα⁶.

Τα δεδομένα από μελέτες που έχουν δημοσιευθεί για τη χρήση του **λιθίου** στην αντιμετώπιση της ανησυχίας είναι λίγα, ανεπαρκή και αντικρουόμενα^{5,6}.

Οι **β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές** (προπρανολόλη, μετοπρολόλη, πινδολόλη, πραζοσίνη) έχουν χρησιμοποιηθεί σε λίγες σχετικά μελέτες για την αντιμετώπιση της ανησυχίας και της επιθετικότητας (δύο μη ελεγχόμενες μελέτες, μία μικρή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, όπου χρησιμοποιήθηκε η προπρανολόλη και μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο όπου χρησιμοποιήθηκε η πραζοσίνη) και αναφορές μεμονωμένων περιστατικών με σχετικά καλά αποτελέσματα, αλλά χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την τεκμηριωμένη χρήσης τους^{5,6}. Οι περισσότεροι ασθενείς στα μεμονωμένα περιστατικά φαίνεται πως είχαν άτυπα κλινικά χαρακτηριστικά, γεγονός που δημιουργεί ερωτήματα για τη γενίκευση των συμπερασμάτων. Επιπλέον, μεγάλες δόσεις προπρανολόλης έχουν χρησιμοποιηθεί (200-300 mg/ημέρα) που δυνητικά μπορεί να προκαλέσουν την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (βραδυκαρδία, υπόταση, οργανικό ψυχοσύνδρομο) στους ηλικιωμένους ασθενείς⁵. Συνεπώς, η χρήση των β-αδρενεργικών ανταγωνιστών για την αντιμετώπιση της επιθετικότητας σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια δε συνιστάται στην καθημερινή κλινική πράξη.

Η **σελεγγιλίνη**, ένα φάρμακο με ντοπαμινεργική δράση, που χρησιμοποιείται στη νόσο Parkinson, σε χαμηλές δόσεις έχει δράση αναστρέψιμου αναστολέα της μονοαμινοοξειδάσης Β. Αν και μερικές μικρές, ανοιχτές μελέτες έδειξαν καλή αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε ασθενείς με άνοια, δύο μεγαλύτερες μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο είχαν αρνητικά αποτελέσματα^{6,11}.

3.2.2.8 Ηλεκτροσπασμοθεραπεία

Αναφορές μεμονωμένων περιστατικών, σειράς περιστατικών και προοπτικών μελετών αναφέρουν ότι η χρήση της ηλεκτροσπασμοθεραπείας σε περιπτώσεις σοβαρής μείζονος κατάθλιψης ή μη ανταποκρινόμενης στη φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με άνοια μπορεί να είναι αποτελεσματική και πολύ βοηθητική⁶. Γενικά, η χρήση της ηλεκτροσπασμοθεραπείας σε ανοϊκούς ασθενείς είναι περιορισμένη εξαιτίας της μεγάλης πιθανότητας εμφάνισης οξέος οργανικού ψυχοσυνδρόμου σε αυτό τον πληθυσμό. Η επιμήκυνση του διαστήματος μεταξύ των συνεδριών μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο⁶. Επιπλέον, η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων ετερόπλευρα θα μπορούσε να συνοδεύεται από μικρότερη διαταραχή των νοητικών λειτουργιών, αν και σε τέτοια περίπτωση απαιτούνται περισσότερες συνεδρίες σε σύγκριση με την αμφοτερόπλευρη τοποθέτησή⁶. Ένα ακόμη σημαντικό θέμα είναι η προσκόμιση της συγκατάθεσης του ασθενούς. Καλό θα είναι στην απόφαση αυτή να συμμετέχει και ο φροντιστής του ασθενούς.

3.3 Ασφάλεια – Ανοχή – Δοσολογικό εύρος

Οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν δυνητικά μειωμένη ηπατική και νεφρική λειτουργία, πολλαπλές συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις και λήψη άλλων φαρμακευτικών σκευασμάτων. Κατά συνέπεια, όλοι οι παραπάνω παράγοντες πρέπει να συνεκτιμηθούν κατά την έναρξη αγωγής σε ασθενείς με άνοια. Χαμηλές δόσεις έναρξης, σταδιακή προσαρμογή και μεγάλα διαστήματα μεταξύ των αλλαγών θεωρούνται απαραίτητα.

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) των πλέον χρησιμοποιούμενων σκευασμάτων σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια περιγράφονται στον **Πίνακα 3.3**^{5,6,26-28}.

Πίνακας 3.3

Φάρμακα	Ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ)
Αναστολείς Ακετυλχολινεστεράσης	Γαστρεντερικές δ/χές (ναυτία, έμετος, διαρροϊκές κενώσεις), βραδυκαρδία, μειωμένη όρεξη, απώλεια βάρους, αυξημένη έκκριση γαστρικού οξέος, μυϊκές κράμπες, πρόκληση ή επιδείνωση απόφραξης του ουροποιητικού συστήματος, επιδείνωση άσθματος και χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, επιληπτικές κρίσεις, πρόκληση ή επιδείνωση δ/χών ύπνου, επίταση της δράσης μυοχαλαρωτικών κατά την αναισθησία Τακρίνη: Ηπατοτοξικότητα
Μεμαντίνη	Σύγχυση, ζάλη, κεφαλαλγία, καταστολή, ανησυχία, πτώσεις, δυσκοιλιότητα
Τυπικά Αντιψυχωσικά	Εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ακαθησία, παρκινσονισμός, όψιμη δυσκινησία, αντιχολινεργική δράση (ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, δυσουρία, θάμβος όρασης), καταστολή, πτώσεις, ορθοστατική υπόταση, δ/χες στην καρδιακή αγωγιμότητα, ελάττωση του ουδού πρόκλησης επιληπτικών κρίσεων, κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο, delirium, ΑΕΕ, θάνατος
Άτυπα Αντιψυχωσικά	Δυσλιπιδαιμία, μικρή ανοχή στη γλυκόζη και κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ, πρόσληψη βάρους, πτώσεις, καταστολή, ορθοστατική υπόταση, υψηλός κίνδυνος ΑΕΕ και αγγειακών συμβαμάτων, πνευμονία, θάνατος Λιγότερο συχνά: δ/χές στην καρδιακή αγωγιμότητα, αντιχολινεργική δράση, εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ακαθησία, παρκινσονισμός, όψιμη δυσκινησία, κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο, delirium Ολανζαπίνη: μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους, δυσλιπιδαιμία, αντιχολινεργική δράση Ρισπεριδόνη: σε υψηλότερες δόσεις μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών, ορθοστατικής υπότασης, καταστολής Κουετιαπίνη: μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους, καταστολή, ορθοστατική υπόταση Ζιπρασιδόνη: επιμήκυνση του QTc Κλοζαπίνη: αντιχολινεργική δράση, ορθοστατική υπόταση, ακοκκιοκυτταραιμία
SSRIs	Ναυτία, έμετος, διαρροϊκές κενώσεις, υπονατριαιμία, σεξουαλική δυσλειτουργία, ανησυχία, άγχος, ακαθησία και παρκινσονική συμπτωματολογία, διαταραχές ύπνου, αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα (ειδικά σε περίπτωση συγχορήγησης αντιαιμοπεταλιακών σκευασμάτων), πτώσεις, σεροτονινεργικό σύνδρομο
SNRIs	Αρτηριακή υπέρταση σε υψηλές δόσεις
Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά	Καρδιοαγγειακές (ορθοστατική υπόταση, διαταραχές αγωγιμότητας) και αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες (θάμβος όρασης, ταχυκαρδία, ξηροστομία, δυσουρία, δυσκοιλιότητα, καταστολή, επιδείνωση νοητικών δυσλειτουργιών), delirium
MAOIs	Κίνδυνος υπερτασικής κρίσης με πρόσληψη τυραμίνης, σεροτονινεργικό σύνδρομο με συγχορήγηση SSRIs
Τραζοδόνη	Υπνηλία, ορθοστατική υπόταση, ξηροστομία, πιο σπάνια πριαπισμός
Μιρταζαπίνη	Καταστολή, πρόσληψη βάρους, πιο σπάνια ηπατοτοξικότητα και ουδετεροπενία

Αντιεπιληπτικά	<p>Καρβαμαζεπίνη: γαστρεντερικές δ/χές, αταξία, πτώσεις, υπνηλία, καταστολή, σύγχυση, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, ηπατοτοξικότητα, υπονατριαιμία, σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης, εξάνθημα που μπορεί να εξελιχθεί σε σύνδρομο Stevens-Johnson, παγκρεατίτιδα, επίδραση στην ταχύτητα αγωγής στο μυοκάρδιο, αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα μέσω της δράσης της στο κυτόχρωμα P450</p> <p>Βαλπροϊκό οξύ: καταστολή, υπνηλία, γαστρεντερικές διαταραχές, σύγχυση, αταξία, τρόμος, πτώσεις, καταστολή του μυελού των οστών, θρομβοπενία, υπονατριαιμία, ηπατοτοξικότητα, αύξηση βάρους</p> <p>Λαμοτριγίνη: ζάλη, καταστολή, υπνηλία, αταξία, αίσθημα κόπωσης, ψυχοκινητική επιβράδυνση, εξάνθημα που μπορεί να εξελιχθεί σε σύνδρομο Stevens-Johnson</p> <p>Γκαμπαπεντίνη: ζάλη, καταστολή, υπνηλία, αταξία, αίσθημα κόπωσης, ψυχοκινητική επιβράδυνση</p> <p>Τοπιραμάτη: ζάλη, καταστολή, υπνηλία, αταξία, αίσθημα κόπωσης, ψυχοκινητική επιβράδυνση, νεφρολιθίαση, δ/χές νοητικών λειτουργιών</p>
Βενζοδιαζεπίνες	Ανάπτυξη ανοχής, συμπτώματα απόσυρσης κατά τη διακοπή, ημερήσια υπνηλία, έντονη αϋπνία ως φαινόμενο ανάδρασης, καταστολή, αταξία, επιδείνωση νοητικών λειτουργιών, σύγχυση, άρση αναστολών, πτώσεις, delirium
Βουσπιρόνη	Κεφαλαλγία, ναυτία, ζάλη
B-ανταγωνιστές	Σε μεγάλες δόσεις βραδυκαρδία, αρτηριακή υπόταση, delirium
Λίθιο	Πολυουρία, πολυδιψία, γαστρική δυσφορία, διάρροια, τρόμος, κατακράτηση υγρών και αύξηση του βάρους, αίσθημα καταβολής, ήπια δ/χή των νοητικών λειτουργιών, ήπια αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων, σημεία τύπου υποκαλιαιμίας στο ΗΚΓ, υποθυρεοειδισμός, νεφρική ανεπάρκεια
Διεγερτικά του ΚΝΣ και ντοπαμινεργικοί αγωνιστές	Ταχυκαρδία, αρρυθμίες, αρτηριακή υπέρταση, ανησυχία, ακαθυσία, δ/χές ύπνου, ψύχωση, σύγχυση, δυσκινησίες, μείωση της όρεξης
Αμανταδίνη	Σημαντικές αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες

3.3.1 Αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης

Από τις πιο συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης αποτελούν οι γαστρεντερικές διαταραχές. Σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν σε ποσοστό 10%-20% των ασθενών που έλαβαν την αγωγή⁵. Η βραδυκαρδία εμφανίζεται πιο σπάνια, αλλά ήδη υπάρχον μειωμένος καρδιακός ρυθμός αποτελεί αντένδειξη για έναρξη της αγωγής⁵. Κύρια αντένδειξη για τη χρήση των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης είναι η ύπαρξη γνωστής υπερευαισθησίας στο φάρμακο. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ενεργοποίηση του χολινεργικού συστήματος τείνουν να απαλείφονται μέσα σε 2-4 ημέρες από την έναρξη της αγωγής.

Η donepezil χορηγείται μία φορά ημερησίως με δόση έναρξης 5 mg/ημέρα, η οποία μπορεί να αυξηθεί στα 10 mg/ημέρα, εφόσον είναι καλά ανεκτή. Μερικοί κλινικοί ψυχίατροι ξεκινούν την αγωγή με 2.5 mg/ημέρα σε ευάλωτους ή πολύ ευαίσθητους σε ανεπιθύμητες ενέργειες ασθενείς και αυξάνουν τη δόση κατά 2.5 mg τη φορά^{5,6}. Χαμηλότερη αποτελεσματική δόση είναι τα 5 mg/ημέρα.

Η γαλανταμίνη χορηγείται δύο φορές ημερησίως με δόση έναρξης 8 mg/ημέρα και μπορεί να αυξηθεί στα 16-24 mg/ημέρα, εφόσον είναι καλά ανεκτή, αν και μερικοί ασθενείς δύνανται να

ωφεληθούν από δόσεις μέχρι 32 mg/ημέρα^{5,6}. Χαμηλότερη αποτελεσματική δόση είναι τα 16 mg/ημέρα.

Η ριβαστιγμίνη χορηγείται δύο φορές ημερησίως με δόση έναρξης 3 mg/ημέρα και μπορεί να αυξηθεί στα 6-12 mg/ημέρα. Χαμηλότερη αποτελεσματική δόση είναι τα 6 mg/ημέρα^{5,6}.

Η αύξηση των δόσεων συνήθως γίνεται ανά 4 εβδομάδες, αν και η πιο αργή τιτλοποίηση βοηθάει στην αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών, εφόσον υπάρχουν. Σε ασθενείς, που δεν έχουν ωφεληθεί από τις χαμηλότερες δόσεις γίνεται προσπάθεια αύξησης του φαρμάκου προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητά της αγωγής⁵.

3.3.2 Μεμαντίνη

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι συνήθως ήπιες και όχι τόσο συχνές και περιγράφονται στον **Πίνακα 3.3**.

Η μεμαντίνη χορηγείται αρχικά σε δόση 5 mg μία φορά ημερησίως και αυξάνεται κατά 5 mg ανά εβδομάδα μέχρι τη δόση των 10 mg δύο φορές ημερησίως⁵. Το εύρος της θεραπευτικής δόσης δεν έχει ξεκαθαριστεί πλήρως. Μία μελέτη έδειξε αποτελεσματικότητα σε δόση 10mg/ημέρα⁵, ενώ δόσεις άνω των 20mg/ημέρα δεν έχουν μελετηθεί. Επειδή αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς, η προσαρμογή της δόσης σε χαμηλότερα επίπεδα (10 mg/ημέρα) συνιστάται σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Πίνακας 3.4

	Δοσολογικό Εύρος (mg/ημ)	Συνήθης δόση (mg/ημ)
<i>Αναστολείς Ακετυλχολινεστεράσης</i>		
Δονεπεζίλη	2,5-10	5-10
Ριβαστιγμίνη	8-32	16-24
Γαλανταμίνη	3-12	6-12
<i>NMDA ανταγωνιστής</i>		
Μεμαντίνη	5-20	10

3.3.3 Αντιψυχωσικά

Ο κλινικός ιατρός οφείλει να είναι πολύ προσεκτικός με την έναρξη της αντιψυχωσικής αγωγής σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια λόγω των πολλαπλών και δυνητικά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, που μπορεί να εμφανιστούν (**Πίνακας 3.3**). Η έναρξη σε χαμηλές δόσεις, η συχνή επανεκτίμηση του ασθενούς και η μείωση των δόσεων σε περίπτωση εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβάνονται στη συνήθη κλινική πρακτική. Μέγιστο χρονικό διάστημα λήψης είναι συνήθως οι 12 εβδομάδες⁵. Εάν στις 4-6 εβδομάδες λήψης επαρκούς δόσης αντιψυχωσικού δεν έχει υπάρξει καμία βελτίωση στη συχνότητα ή σοβαρότητα της νευροψυχιατρικής συμπτωματολογίας μπορεί να γίνει δοκιμή άλλου αντιψυχωσικού σκευάσματος⁵. Τα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά σκευάσματα είναι πιο αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των ψυχωσικών συμπτωμάτων (παραλήρημα, ψευδαισθήσεις) καθώς και της ψυχοκινητικής ανησυχίας και της επιθετικότητας. Καλό είναι να χρησιμοποιούνται όταν η συμπτωματολογία είναι έντονη και δεν έχει ανταποκριθεί σε μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις ή όταν άλλα φάρμακα δεν ενδείκνυνται. Δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως πρωταρχική θεραπεία σε διαταραχές ύπνου ή αγχώδεις εκδηλώσεις⁵. Επίσης, αντιψυχωσικά, που προκαλούν έντονες αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες, χρειάζεται να αποφεύγονται.

Συνιστώνται χαμηλές δόσεις έναρξης (αλοπεριδόλη 0.25-0.5 mg/ημέρα, ρισπεριδόνη 0.25-1.0 mg/ημέρα, κλοζαπίνη 12.5 mg/ημέρα, ολανζαπίνη 1.25-5.0 mg/ημέρα, κουετιαπίνη 12.5-50 mg/ημέρα)⁵. Οι καλύτερες δόσεις έναρξης για την αριπιπραζόλη και τη ζιπρασιδόνη δεν είναι γνωστές. Από τη διαθέσιμη βιβλιογραφία, φαίνεται πως η αριπιπραζόλη σε δόση 5 mg/ημέρα είναι ασφαλής για τους περισσότερους ασθενείς⁵. Οι συνήθως χρησιμοποιούμενες μέγιστες δόσεις σε ασθενείς με άνοια είναι: αλοπεριδόλη 2 mg/ημέρα, ρισπεριδόνη 1.5-2 mg/ημέρα, κλοζαπίνη 75-100 mg/ημέρα, κουετιαπίνη 200-300 mg/ημέρα, ολανζαπίνη 10 mg/ημέρα και αριπιπραζόλη 15 mg/ημέρα⁵. Επιπλέον, η ρισπεριδόνη φαίνεται πως προκαλεί λιγότερες εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες στη δόση του 1 mg/ημέρα σχετικά με υψηλότερες δόσεις^{5,6}. Η μέγιστη χρησιμοποιούμενη δόση, ωστόσο, πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή. Γενικά, συνιστάται η αύξηση των δόσεων να γίνεται το πολύ μία φορά εβδομαδιαίως, εκτός εάν η σοβαρότητα των συμπτωμάτων απαιτεί πιο ταχεία αντιμετώπιση. Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να γνωρίζει ότι η εμφάνιση της αποτελεσματικότητας μπορεί να καθυστερήσει και ότι η γρήγορη αύξηση της δόσης μπορεί να οδηγήσει πιο συχνά σε εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών παρά σε καλύτερη αποτελεσματικότητα.

Νεότεροι και λιγότερο ευάλωτοι ασθενείς με άνοια, καθώς και ασθενείς με έντονη ψυχοκινητική ανησυχία μπορεί να ανεχθούν καλύτερα υψηλότερες δόσεις. Αντιθέτως, ασθενείς με άνοια και νόσο του Parkinson ή Lewy body είναι πιο ευαίσθητοι στην εκδήλωση εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργειών και τα αντιψυχωσικά πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή.

Επιδράσεις των τυπικών αντιψυχωσικών στη νοητική λειτουργία⁶: Θεωρείται πιθανό, η μακρόχρονη χρήση τυπικών αντιψυχωσικών, ενώ βελτιώνει τις διαταραχές συμπεριφοράς, να συνοδεύεται από επιδείνωση της νοητικής λειτουργίας και της λειτουργικότητας, γενικά. Θεραπεία με αλοπεριδόλη για χρονικό διάστημα άνω των 6-8 εβδομάδων συνοδεύτηκε από νοητική επιδείνωση (MMSE) (Devanand et al, 1989). Αρκετές μελέτες κάνουν λόγο για σύνδεση της εμφάνισης ψύχωσης ή ΣΨΣ στην άνοια με πιο γρήγορο ρυθμό νοητικής επιδείνωσης (McShane et al, 1997)⁶. Έως ένα βαθμό, αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη νοητική και λειτουργική επιδείνωση, που συνοδεύουν τη χρήση τυπικών αντιψυχωσικών, πιθανώς μέσω αντιχολινεργικών ανεπιθύμητων ενεργειών (McShane et al, 1997; Stern et al, 1987; Chui et al, 1994)⁶.

Θνητότητα και καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες⁵: Το 2005, ο οργανισμός FDA, στηριζόμενος σε μία μετα-ανάλυση 17 κλινικών δοκιμών άτυπων αντιψυχωσικών σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, που κατέδειξε άυξηση του κινδύνου θανάτου στο συγκεκριμένο πληθυσμό, κυρίως λόγω αγγειακών ή λοιμωδών αιτιών, εξέδωσε προειδοποίηση και απαγόρευση (black box warning) της χρήσης άτυπων αντιψυχωσικών σε ηλικιωμένους ανοϊκούς ασθενείς. Το 2008, η προειδοποίηση αυτή, συμπεριέλαβε και τα τυπικά αντιψυχωσικά, μετά από αναλύσεις σχετικών μελετών, που ανέδειξαν τον ίδιο ή και πιο αυξημένο κίνδυνο θανάτου.

Πίνακας 3.5

Αντιψυχωσικά	Δοσολογικό Εύρος (mg/ημ)
Ρισπεριδόνη	0,25-2
Ολανζαπίνη	1,25-10
Αριπιπραζόλη	5-15
Κουετιαπίνη	12,5-300
Αλοπεριδόλη	0,25-2
Κλοζαπίνη	12,5-100

3.3.4 Βενζοδιαζεπίνες

Η χρήση των βενζοδιαζεπινών σχετίζεται με την εμφάνιση περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών (Πίνακας 3.3) και μικρότερο όφελος σε σχέση με τα αντιψυχωσικά. Η μακροχρόνια χρήση τους καλό είναι να αποφεύγεται αλλά μπορούν να αποδειχτούν χρήσιμες στη συμπτωματική αντιμετώπιση ασθενών με σποραδικά επεισόδια έντονης ψυχοκινητικής ανησυχίας. Δεδομένου του κινδύνου εμφάνισης άρσης αναστολών και συνεπαγόμενης επιδείνωσης συγκεκριμένων συμπεριφορικών συμπτωμάτων, καταστολής, πτώσεων, παράδοξης αντίδρασης ή οργανικού ψυχοσυνδρόμου, καλό είναι η χρήση τους να είναι περιορισμένη, με μέγιστες δόσεις 1-3 mg/ημέρα λοραζεπάμης (ή άλλης ισοδύναμης βενζοδιαζεπίνης)⁵.

Πολλοί κλινικοί ιατροί χρησιμοποιούν κυρίως σκευάσματα όπως λοραζεπάμη ή οξαζεπάμη, που δεν έχουν ενεργούς μεταβολίτες. Η τεμαζεπάμη διαθέτει, επίσης, αυτή την ιδιότητα αλλά δεν προτιμάται λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής. Η λοραζεπάμη (από του στόματος ή ενδομυκικά σε περίπτωση επείγουσας ανάγκης) χορηγείται περιστασιακά σε δόσεις 0.5-1.0 mg κάθε 4-6 ώρες την ημέρα και συστηματικά (από του στόματος) σε δόσεις 0.5-1.0 mg, 1 έως 4 φορές την ημέρα⁵. Η οξαζεπάμη απορροφάται πιο αργά και έτσι η περιστασιακή χορήγηση δεν προτιμάται. Χορηγείται συστηματικά σε δόσεις 7.5-15.0 mg 1 έως 4 φορές την ημέρα⁵. Μερικοί κλινικοί ιατροί προτιμούν βενζοδιαζεπίνες μακράς δράσης, όπως κλοναζεπάμη σε δόσεις από 0.5 mg/ημέρα μέχρι 2 mg/ημέρα⁵, αλλά η χορήγησή τους πρέπει να γίνεται με προσοχή γιατί η επίτευξη σταθερών επιπέδων του φαρμάκου στον οργανισμό, κυρίως στους ηλικιωμένους, καθυστερεί. Σε περίπτωση χρήσης του, η δόση έναρξης πρέπει να είναι η χαμηλότερη δυνατή και η αύξηση της δόσης πολύ αργή.

Τέλος, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε τον κίνδυνο εμφάνισης εξάρτησης, οπότε σε περίπτωση που ένας ηλικιωμένος ασθενής με άνοια λαμβάνει ήδη μακροχρόνια βενζοδιαζεπίνες (περισσότερο από 4-6 εβδομάδες) επιβάλλεται η σταδιακή μείωση αυτών παρά απότομη διακοπή προς αποφυγή εμφάνισης συμπτωμάτων απόσυρσης.

Πίνακας 3.6

Βενζοδιαζεπίνες	Μη συστηματική χορήγηση	Συστηματική χορήγηση
Λοραζεπάμη	0,5-1 mg κάθε 4-6 ώρες	0.5-1 mg από 1 έως 4 φορές την ημέρα
Οξαζεπάμη	Δεν προτιμάται	7,5-15 mg από 1 έως 4 φορές την ημέρα

3.3.5 Αντιεπιληπτικά

Η καρβαμαζεπίνη χορηγείται από 2 έως 4 φορές την ημέρα με συνολική δόση έναρξης 50-100 mg/ημέρα και σταδιακή αύξηση ανάλογα με τη βελτίωση των συμπτωμάτων ή την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ή μέχρι τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα να φτάσουν τα 8-12 ng/ημέρα^{5,6}.

Το βαλπροϊκό οξύ χορηγείται σε 2 ή 3 δόσεις την ημέρα με συνολική δόση έναρξης 125-250 mg/ημέρα και σταδιακή αύξηση ανάλογα με τη βελτίωση των συμπτωμάτων ή την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών ή μέχρι τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα να φτάσουν τα 50-60 ng/ημέρα (ή πιο σπάνια 100 ng/ημέρα)^{5,6}.

Η λαμοτριγίνη φαίνεται να είναι καλά ανεκτή σε ημερήσιες δόσεις που ξεκινούν από 12,5-25 mg έως 300 mg (δύο φορές/ημ)⁶. Η τοπιραμάτη, που έχει μελετηθεί σε μία ανοιχτή προοπτική μελέτη

με 15 ασθενείς με άνοια ως μονοθεραπεία ή συμπληρωματική θεραπεία, χρησιμοποιήθηκε σε δόσεις 25-150 mg την ημέρα⁶.

Γενικά, όταν αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά σκευάσματα χορηγούνται σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή, καθώς ο συγκεκριμένος πληθυσμός μπορεί να είναι πιο ευάλωτος στην ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών, ενώ η ανίχνευση των πρώιμων σημείων και συμπτωμάτων τους γίνεται ακόμη πιο δύσκολη όταν η ικανότητα επαρκούς επικοινωνίας του ασθενούς διαταράσσεται.

3.3.6 Αντικαταθλιπτικά

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της τραζοδόνης περιλαμβάνουν ορθοστατική υπόταση, καταστολή και ξηροστομία, ενώ ο πριαπισμός εμφανίζεται πιο σπάνια. Η τραζοδόνη, συνήθως, χορηγείται πριν τη βραδινή κατάκλιση αλλά μπορεί να χωριστεί και σε 2 ή 3 δόσεις ημερησίως. Η δόση έναρξης είναι 25-50 mg/ημέρα με σταδιακή αύξηση στη μέγιστη δόση των 150-250 mg/ημέρα^{5,6}.

Σε σύγκριση με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και τους MAOIs, τα SSRIs τείνουν να επιδεικνύουν ένα καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως όσον αφορά στις εξωπυραμιδικές και καρδιαγγειακές ΑΕ. Ωστόσο, έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση ναυτίας και εμέτων, εκνευρισμού και ανησυχίας, σεροτονινεργικού συνδρόμου, ακαθής και εξωπυραμιδικής συμπτωματολογίας, σεξουαλικής δυσλειτουργίας, απώλειας βάρους, υπονατριαιμίας και ειδικά στους ηλικιωμένους με αυξημένο ποσοστό πτώσεων, ενώ μεγάλης σημασίας είναι και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις τους με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα εξαιτίας του μεταβολισμού τους στο κυτόχρωμα P450^{5,6}.

Η βενλαφαζίνη (SNRI) δεν παρουσιάζει σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα, αλλά έχει συνδεθεί με αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα σε μεγαλύτερες δόσεις⁵. Για το λόγο αυτό προτιμάται το σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης. Η κλινική εμπειρία όσον αφορά στη χρήση της ντουλοξετίνης (SNRI) σε ηλικιωμένους ασθενείς με κατάθλιψη είναι περιορισμένη και δεν υπάρχουν μελέτες με καταθλιπτικούς ασθενείς με άνοια⁵.

Η μιρταζαπίνη μπορεί να προκαλέσει καταστολή και αύξηση βάρους, ειδικά σε χαμηλότερες δόσεις, κάτι που δυνητικά μπορεί να ωφελήσει τους ασθενείς με διαταραχές ύπνου και όρεξης⁵. Πιο σπάνιες αλλά δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες της μιρταζαπίνης αποτελούν η ηπατοτοξικότητα και η ουδετεροπενία⁵. Χρειάζεται προσοχή κατά τη χορήγηση σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια καθώς και ασθενείς που εμφανίζουν σημεία λοίμωξης⁵.

Η βουπροπιόνη (NDRI) έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων, ειδικά σε μεγαλύτερες δόσεις, σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία ή νευρολογικές παθήσεις⁵.

Αν και τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή οι MAOIs μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης σε ασθενείς με άνοια όταν άλλες κατηγορίες αντικαταθλιπτικών δεν αποδεικνύονται αποτελεσματικές ή αντενδείκνυνται, ωστόσο, δεν αποτελούν πρώτη ή δεύτερη επιλογή λόγω των καρδιαγγειακών και αντιχολινεργικών ΑΕ που δυνητικά προκαλούν (**Πίνακας 3.3**)^{5,6}. Από τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά η νορτριπτιλίνη χρησιμοποιείται πιο συχνά, ενώ σκευάσματα, όπως η ιμιπραμίνη και η αμιτριπτιλίνη, καλό είναι να αποφεύγονται. Από τους MAOIs, μόνο η μοκλοβεμίδη έχει μελετηθεί σε καταθλιπτικούς ανοϊκούς ασθενείς⁶.

Όπως και με τα υπόλοιπα φάρμακα, **συνιστώνται οι χαμηλότερες δόσεις για την έναρξη της θεραπείας, σταδιακή προσαρμογή και μεγάλα διαστήματα μεταξύ των αλλαγών.** Η σιταλοπράμη χορηγείται με δόση έναρξης 5-10 mg/ημέρα και σταδιακή αύξηση μέχρι τη δόση των 40 mg/ημέρα. Η σερτραλίνη χορηγείται με δόση έναρξης 12,5-25 mg/ημέρα και σταδιακή αύξηση μέχρι τη δόση των 150-200 mg/ημέρα⁵.

Η βενλαφαξίνη χορηγείται σε δόση έναρξης 25 mg/ημέρα (σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης 37,5 mg/ημέρα) και σταδιακή αύξηση μέχρι τα 375 mg/ημέρα σε δύο δόσεις (σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης 225 mg/ημέρα). Η προσεκτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης του ασθενούς συνιστάται. Η ντουλοξετίνη χορηγείται με δόση έναρξης 20-40 mg/ημέρα και σταδιακή αύξηση μέχρι 60-80 mg/ημέρα σε δύο δόσεις (στην Ελλάδα διατίθενται τα σκευάσματα των 30 mg και 60 mg)⁵.

Η μιρταζαπίνη χορηγείται με δόση έναρξης 7.5 mg/ημέρα κατά τη βραδινή κατάκλιση και σταδιακή αύξηση (κατά 7.5 mg ή 15 mg) μέχρι τη δόση των 45-60 mg/ημέρα. Μικρότερη καταστολή επιτυγχάνεται κυρίως με δόσεις άνω των 15 mg⁵.

Η βουπροπρόνη χορηγείται σε δόση έναρξης 37.5 mg, 1 ή 2 φορές ημερησίως (σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης 100 mg/ημέρα) και αργή σταδιακή αύξηση μέχρι τα 300 mg/ημέρα σε δύο δόσεις (σκεύασμα βραδείας αποδέσμευσης 300 mg/ημέρα)⁵.

Πίνακας 3.7

Αντικαταθλιπτικά	Δοσολογικό Εύρος (mg/ημ)
Τραζοδόνη	25-300
Σιταλοπράμη	5-40
Σερτραλίνη	12,5-200
Βενλαφαξίνη	25-375
Μιρταζαπίνη	7,5-60
Ντουλοξετίνη	20-80
Βουπροπρόνη	37,5-300
Μοκλοβεμίδη	150-600

3.3.7 Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές

Γενικά, τα φάρμακα αυτά έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση ταχυαρρυθμιών, υπέρτασης, ανησυχίας, εκνευρισμού, διαταραχών ύπνου, ψυχωσικών συμπτωμάτων, σύγχυσης, δυσκινησίας και διαταραχής της όρεξης, ειδικά σε υψηλές δόσεις. Η αμανταδίνη, δυνητικά, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι δόσεις έναρξης της δεξτροαμφεταμίνης και της μεθυλφαινιδάτης είναι 2.5-5.0 mg μία φορά ημερησίως (πρωί) και η δόση αυτή μπορεί να αυξηθεί κατά 2,5 mg κάθε 2-3 ημέρες μέχρι τα 30-40 mg/ημέρα⁵.

3.4 Ειδικές Περιπτώσεις – Αντιμετώπιση των νοητικών και των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων στις άλλες άνοιες

Γενικά, δεν υπάρχει επιβεβαιωμένη φαρμακευτική αγωγή που να έχει πάρει έγκριση για τα νοητικά ή τα συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα των άλλων ανοϊκών διαταραχών.

3.4.1 Αγγειακή Άνοια και Μικτής Αιτιολογίας Άνοια

Κλινικές δοκιμές με αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης σε ασθενείς με αγγειακή και μικτή άνοια (αγγειακή άνοια και νόσο Alzheimer) αναδεικνύουν αντικρουόμενα και ανεπαρκή αποτελέσματα⁵. Επιπλέον, η χρήση των φαρμάκων αυτών στο συγκεκριμένο πληθυσμό εγείρει ανησυχίες για την ασφάλειά τους και υπόνοιες για αυξημένη θνητότητα⁵. Ως αποτέλεσμα, δε συνιστώνται στην καθημερινή κλινική πράξη αν και εξατομικευμένοι ασθενείς δύνανται να ωφεληθούν από τη χρήση τους¹¹.

Περισσότερες μελέτες χρειάζονται και για τη χρήση της μεμαντίνης⁵.

Συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις που θεωρούνται αγγειακοί παράγοντες κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση, αρρυθμίες, στένωση καρωτίδων, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική με σκοπό την πρόληψη από πιθανή περαιτέρω εγκεφαλική βλάβη¹¹. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι τα φάρμακα αυτά είναι αποτελεσματικά για την ήδη εγκατεστημένη νοητική έκπτωση.

3.4.2 Μετωποκροταφική Άνοια – Φλοιοβασική Εκφύλιση – Προϊούσα Υπερπυρηνική

Παράλυση

Καμία φαρμακευτική αγωγή δεν έχει πάρει έγκριση για κάποιον από τους υπότυπους της κατηγορίας αυτής. Παρά την έλλειψη βιβλιογραφικών τεκμηρίων, ωστόσο, μία μελέτη έδειξε ότι η χρήση των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης και μεμαντίνης στην καθημερινή κλινική πράξη δεν είναι ασυνήθης. Πέντε ανοιχτές μελέτες (τρεις, κάθε μία με έναν αναστολέα ακετυλχολινεστεράσης και δύο με μεμαντίνη) δεν κατάφεραν να αναδείξουν ισχυρές ενδείξεις για σημαντική αποτελεσματικότητα κάποιων από αυτά τα φάρμακα⁸. Ορισμένες έχουν αναφέρει ήπια βελτίωση των νοητικών συμπτωμάτων, αν και οι συμπεριφορικές διαταραχές μπορεί να επιδεινώνονται⁶. Μία ανοιχτή μελέτη με τη μεμαντίνη έκανε λόγο για νοητική και συμπεριφορική βελτίωση αλλά χρειάζονται περισσότερες κλινικές δοκιμές για να μη θεωρείται η χρήση τους αμφίβολης αποτελεσματικότητας⁶.

Μία ανασκόπηση μελετών ανέφερε ότι η χρήση αντικαταθλιπτικής αγωγής βελτίωσε σημαντικά τις συμπεριφορικές και ψυχολογικές διαταραχές, αλλά οι περισσότερες μελέτες ήταν μικρές και μη ελεγχόμενες⁸. Η αγωγή με SSRIs, που έχει μελετηθεί περισσότερο, έχει δείξει αντικρουόμενα αποτελέσματα στη συμπεριφορά αλλά κανένα αποτέλεσμα στη νοητική κατάσταση των ασθενών αυτών⁸. Το σκεύασμα, που αναδεικνύεται ως πιο αποτελεσματικό σε όλες τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, είναι η τραζοδόνη⁶. Η φλουοξετίνη και η σερτραλίνη συνοδεύονται από βελτίωση των συμπτωμάτων σε μη ελεγχόμενες μελέτες, ενώ για την παροξετίνη αναφέρονται μικτά αποτελέσματα⁶. Τα άτυπα αντιψυχωσικά αριπιπραζόλη, ολανζαπίνη και κουετιαπίνη έχουν δείξει κάποια οφέλη σε μεμονωμένα περιστατικά και ανοιχτές μελέτες⁶.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη φλοιοβασική εκφύλιση⁸.

Μία ανοιχτή μελέτη και μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή με δονεπεζίλη δεν ανέδειξαν σημαντικά αποτελέσματα για την προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση⁸.

3.4.3 Άνοια Νόσου Parkinson – Άνοια με σωματίδια Lewy

Οι ασθενείς με Άνοια με σωματίδια Lewy φαίνεται ότι ανταποκρίνονται στη θεραπεία με αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης, όσον αφορά τόσο στα νοητικά συμπτώματα όσο και στα ΣΨΣ⁸. Μία τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου με εικονικό φάρμακο ανέδειξε βελτίωση των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων με ριβασιγμίνη⁶. Οι δόσεις και η αύξηση αυτών είναι ίδια όπως και στη ΝΑ.

Ωστόσο, οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία στις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιψυχωσικών φαρμάκων με παρατηρούμενη σημαντική αύξηση νοσηρότητας και θνητότητας⁸. Αναφορές για τη χρήση ρισπεριδόνης έχουν υπάρξει αμφιλεγόμενες⁶. Η ολανζαπίνη σε δόσεις 5 mg και 10 mg έχει βρεθεί πιο αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των ΣΨΣ από το εικονικό φάρμακο και χωρίς να επιδεινώνει την κινητική λειτουργία των ασθενών^{5,8}. Η κουετιαπίνη έχει αναφορές για καλή αποτελεσματικότητα στην ψυχωσική συμπτωματολογία, αν και όχι από όλες τις μελέτες, αλλά επιπλέον κινητική επιδείνωση έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό ίσο με το 1/3 των ασθενών⁶.

Μία ανασκόπηση μελετών από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων Cochrane (Cochrane Library), σχετικά με τη χρήση των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης σε ασθενείς με Άνοια Νόσου Parkinson, συμπεριέλαβε μόνο τη μελέτη EXPRESS και κατέληξε ότι η ριβαστιγμίνη παρουσιάζει μέτρια αποτελεσματικότητα στα νοητικά συμπτώματα, αν και αναφέρθηκαν ανησυχίες για την ανεκτικότητα στις ανεπιθύμητες ενέργειες⁸. Η ριβαστιγμίνη είναι το μόνο φάρμακο που έχει πάρει έγκριση από τον FDA για την ήπια έως μέτρια Άνοια επί Νόσου Parkinson⁵. Επιπλέον, μία μελέτη με ριβαστιγμίνη έδειξε βελτίωση των ΣΨ⁵. Αν και εκφράζεται η άποψη ότι και οι άλλοι αναστολείς θα έχουν παρόμοιο όφελος, μία μελέτη με δονεπεζίλη απέτυχε να την υποστηρίξει⁵. Υπάρχουν 3 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες που χρησιμοποίησαν τη μεμαντίνη⁸. Στην πιο μικρή μελέτη, ένα σημαντικό μικρότερο ποσοστό των ασθενών με Άνοια Νόσου Parkinson που έλαβαν μεμαντίνη, συγκριτικά με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο, παρουσίασε επιδείνωση στο τέλος της θεραπείας⁸. Στις άλλες δύο μελέτες (μία με μέτριο δείγμα και μία με μεγάλο αριθμό αρρώστων), που συμπεριέλαβαν ασθενείς με Άνοια Νόσου Parkinson και Άνοια με σωματίδια Lewy, η μεμαντίνη εμφάνισε σημαντικά καλή αποτελεσματικότητα και στις δύο ομάδες⁸.

Η κλοζαπίνη είναι το φάρμακο που υποστηρίζεται περισσότερο για την ψυχωσική συμπτωματολογία σε ασθενείς με νόσο Parkinson. Γενικά για σοβαρά συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, χαμηλές δόσεις από τα νεότερα αντιψυχωσικά, όπως κουετιαπίνη 6,25 mg, ολανζαπίνη 2.5 mg ή κλοζαπίνη 6,25 mg μπορούν να χρησιμοποιηθούν, αλλά χρειάζονται συχνές επανεκτιμήσεις του ασθενούς για την αποφυγή ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών⁶.

3.4.4 Άνοια Νόσου Huntington

Μια ανασκόπηση μελετών από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων Cochrane (Cochrane Library), που συμπεριέλαβε 22 τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (συνολικά 1254 ασθενείς με άνοια νόσου Huntington), στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν διάφορες φαρμακευτικές αγωγές, κατέληξε ότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την αποτελεσματική αντιμετώπιση των νοητικών συμπτωμάτων στη ΝΗ⁸.

3.4.5 Νοσήματα που οφείλονται σε prions

Δεν υπάρχουν ανασκοπήσεις μελετών από την ηλεκτρονική βάση δεδομένων Cochrane (Cochrane Library). Μία συστηματική ανασκόπηση συγκέντρωσε 33 δημοσιευμένες μελέτες, που περιέγραφαν τη χρήση 14 φαρμάκων, τα 10 από τα οποία είχαν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές 3-4 ασθενών. Δεν υποστηρίζεται κάποια συγκεκριμένη θεραπεία που να συνιστάται κατά την παρούσα φάση για την κατηγορία αυτή των νοσημάτων⁸.

3.4.6. Ήπια Νοητική Έκπτωση

Δεν υπάρχουν φάρμακα που να έχουν λάβει έγκριση για την ΗΝΕ στην παρούσα φάση. Κλινικές δοκιμές με αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης, αν και έχουν συμπεριλάβει έναν πολύ πιο εξειδικευμένο ορισμό της νόσου από αυτόν που χρησιμοποιείται στην καθημερινή κλινική πράξη, δεν κατάφεραν να προσφέρουν ισχυρές ενδείξεις, που να υποστηρίζουν τη χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων⁵. Δεδομένης της έλλειψης έγκρισης και των δυνητικά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε αυτό τον πληθυσμό καμία συγκεκριμένη σύσταση δεν μπορεί να γίνει, αν και μεμονωμένοι ασθενείς δύνανται να ωφεληθούν από τη χρήση των αναστολέων⁵.

3.4.7 Ειδικές κατηγορίες Συμπεριφορικών και Ψυχολογικών Συμπτωμάτων στις άνοιες

I. Διαταραχές Ύπνου

Περίπου το 25%-50% των ασθενών με άνοια εκδηλώνουν διαταραχές ύπνου. Στις βασικές αιτίες συμπεριλαμβάνονται παθοφυσιολογικές διαταραχές που συνδέονται με την ηλικία, συνυπάρχουσες παθολογικές/ ψυχιατρικές καταστάσεις, ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, άλγος

που δεν έχει θεραπευθεί και κακή υγιεινή ύπνου. Είναι πολύ σημαντικό να αναφερθεί η υπνική άπνοια, καθώς εμφανίζεται σε σημαντικό ποσοστό (33%-70%) των ανοϊκών ασθενών⁵. Τα υπάρχοντα περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών προέρχονται από λίγες μελέτες που έχουν χρησιμοποιήσει συμπεριφορικές τεχνικές, περιβαλλοντικές παρεμβάσεις και φαρμακευτικές αγωγές⁵. Ο ψυχίατρος που καλείται να αντιμετωπίσει έναν ασθενή με άνοια και διαταραχές ύπνου πρέπει να συνυπολογίσει τις ανάγκες του ασθενούς και του φροντιστή, να εκτιμήσει τον ασθενή για συνυπάρχοντα παθολογικά / ψυχιατρικά προβλήματα ή φάρμακα που δυνητικά επιδεινώνουν τον ύπνο και να κάνει τις απαραίτητες παρεμβάσεις, να συνδυάσει μη φαρμακευτικές και φαρμακευτικές θεραπείες και να φροντίσει να αποφύγει την πολυφαρμακία. Βασικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν την προσπάθεια να υιοθετηθεί ο ασθενής συγκεκριμένη ώρα αφύπνισης και κατάκλισης, να μειώσει τις ώρες του ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας, να αποφεύγει τη λήψη υγρών πριν την κατάκλιση και να ασχολείται περισσότερο με σωματική και πνευματική άσκηση μέσα στην ημέρα. Αν το πλαίσιο μέσα στο οποίο ζει ο ασθενής επιτρέπει τη συνεχή επιτήρησή του και εφόσον δεν αποτελεί ενόχληση προς τρίτα άτομα μπορεί να υιοθετηθεί το πρόγραμμά του, δηλαδή έγερση τις νυχτερινές ώρες και κατάκλιση τις πρωινές⁵. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση ενδείκνυται όταν οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις έχουν αποτύχει. Σε περίπτωση που συνυπάρχει άλλο ΣΨΣ, το οποίο απαιτεί αγωγή με φάρμακο που έχει κατασταλτικές ιδιότητες τότε αυτό είναι προτιμότερο να λαμβάνεται, εφόσον είναι εφικτό, κατά τις βραδινές ώρες. Όσον αφορά στη φαρμακευτική αντιμετώπιση, μερικοί κλινικοί ιατροί προτιμούν την τραζοδόνη (25-100 mg) πριν την κατάκλιση, ενώ άλλοι χρησιμοποιούν τα μη βενζοδιαζεπινικά υπνωτικά, όπως τη ζολπιδέμη (5-10 mg) ή τη ζαλεπλόνη (5-10 mg) πριν την κατάκλιση⁵. Οι βενζοδιαζεπίνες (0,5-1 mg λοραζεπάμης ή 7,5-15 mg οξαζεπάμης) μπορούν να χρησιμοποιηθούν, αλλά γενικά συνιστώνται για βραχυχρόνια χρήση εξαιτίας της πιθανότητας ανάπτυξης ανοχής και των ανεπιθύμητων ενεργειών τους⁵. Έντονη αϋπνία ως φαινόμενο ανάδρασης και ημερήσια υπνηλία δυνητικά συνοδεύουν οποιοδήποτε από τα παραπάνω σκευάσματα.

II. Ανάρμοστη σεξουαλική συμπεριφορά

Στο πλαίσιο των κλινικών εκδηλώσεων της άνοιας είναι δυνατό να παρατηρηθεί ανάρμοστη σεξουαλική συμπεριφορά. Αρχικά χρειάζεται να διευκρινιστεί εάν πρόκειται για φυσιολογική σεξουαλική συμπεριφορά, η οποία όμως εκδηλώνεται σε πλαίσιο άρσης αναστολών και επηρεασμένης κριτικής ικανότητας του ασθενούς ή για υπερσεξουαλική συμπεριφορά⁶. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις από ανοιχτές μελέτες και περιγραφές μεμονωμένων περιστατικών που υποστηρίζουν τη χρήση των γκαμπαπεντίνης, καρβαμαζεπίνης, τραζοδόνης, παροξετίνης, σιταλοπράμης, και σιμετιδίνης για την αντιμετώπιση της πρώτης⁶ ενώ για την υπερσεξουαλική συμπεριφορά ανδρών ασθενών με άνοια φαίνεται ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μεδροξυπρογεστερόνη⁶.

3.5 Σύνοψη των ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων

Η ευρύτερη αντιμετώπιση του ασθενούς με άνοια εμπεριέχει και ένα σύνολο ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων, γενικών και ειδικών, που απευθύνονται τόσο στον ίδιο όσο και στους φροντιστές.

Οι γενικές ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν τη δημιουργία θεραπευτικής σχέσης με τον πάσχοντα και σχέσης εμπιστοσύνης και συμμαχίας με την οικογένεια, τη σαφή ενημέρωση σχετικά με την ασθένεια και την πορεία της, την αντιμετώπιση, τα αναμενόμενα αποτελέσματα, τις πιθανές παρενέργειες από τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής, την εκπαίδευση για αναγνώριση επικίνδυνων καταστάσεων, καθώς και για τα κέντρα στα οποία μπορούν να απευθυνθούν σε περίπτωση επείγοντος περιστατικού, την ψυχολογική υποστήριξη του πάσχοντα και της οικογένειάς του και τη διασφάλιση της καλύτερης ποιότητας ζωής αμφότερων.

Οι ειδικές ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες. Τις παρεμβάσεις που στοχεύουν στην αντιμετώπιση των προβληματικών συμπεριφορών (behavior oriented), τις

παρεμβάσεις που στοχεύουν στη βελτίωση του συναισθήματος και στην προσπάθεια διαχείρισης των απωλειών που συνοδεύουν την ασθένεια (emotion oriented: reminiscence therapy, validation therapy, supportive psychotherapy, sensory integration, simulated presence therapy), τις παρεμβάσεις που στοχεύουν στην ενδυνάμωση συγκεκριμένων νοητικών λειτουργιών (cognition oriented: reality orientation, cognitive training, skills training) και τέλος, τις παρεμβάσεις που στοχεύουν στη δημιουργία κινήτρων (stimulation oriented: recreational activities or therapies, art therapies, music therapies, pet therapies, exercise)⁵. Αν και διαφέρουν μεταξύ τους σε φιλοσοφία και μεθόδους, αποτελούν ωστόσο ανθρωποκεντρικές παρεμβάσεις που δίνουν σημασία στην κατανόηση του πάσχοντα και μοιράζονται τον κοινό στόχο της βελτίωσης τόσο της ποιότητας ζωής του ασθενούς όσο και της καθημερινής του λειτουργικότητας και πολλές από αυτές τον επιπλέον στόχο της ενίσχυσης των νοητικών λειτουργιών, της διάθεσης ή της συμπεριφοράς. Συνήθως λαμβάνουν χώρα σε καθημερινό ή εβδομαδιαίο πλαίσιο και μπορούν να παρασχεθούν περισσότερες από μία μαζί. Λίγες από αυτές τις παρεμβάσεις έχουν χρησιμοποιηθεί σε διπλά-τυφλές, τυχαιοποιημένες μελέτες⁵.

Οι συμπεριφορικές θεραπείες, που έχουν μελετηθεί σε μικρές κλινικές δοκιμές και μεμονωμένα περιστατικά, φαίνεται να έχουν βραχυχρόνια αποτελέσματα και όχι τόσο στη λειτουργικότητα του ασθενούς αλλά σε συγκεκριμένες προβληματικές συμπεριφορές⁵. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να αναδεικνύουν υπεροχή είτε των συμπεριφορικών είτε των φαρμακευτικών παρεμβάσεων⁵. Οι μελέτες συνδυασμού τους είναι ελάχιστες, ωστόσο στην καθημερινή κλινική πράξη συνδυάζονται συχνά.

Μία ανασκόπηση μελετών (Cochrane), που χρησιμοποίησαν παρεμβάσεις που στόχευαν στη βελτίωση του συναισθήματος, δεν ανέδειξε ως σημαντική την αποτελεσματικότητά τους⁵. Η υποστηρικτική ψυχοθεραπεία, κυρίως στα αρχικά στάδια της ανοϊκής διαταραχής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαχείριση των «απωλειών» που συνοδεύουν τη νόσο⁵.

Οι παρεμβάσεις που στοχεύουν στην ενδυνάμωση των νοητικών λειτουργιών φαίνεται να έχουν μέτρια αποτελεσματικότητα, αλλά χωρίς μακροχρόνια ισχύ⁵. Επιπλέον, σε μεμονωμένα περιστατικά έχουν συνοδευτεί από συναισθήματα θυμού, κατάθλιψης και απογοήτευσης⁵.

Για τις παρεμβάσεις που στοχεύουν στην κινητοποίηση του ασθενούς μέσω της προσφοράς κινήτρων, υπάρχουν ενδείξεις ότι η χρήση τους βελτιώνει τις προβληματικές συμπεριφορές και τη διάθεση των ασθενών⁵. Αλλά τα δεδομένα προέρχονται από λίγες μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών ή από μελέτες που συνδυάζουν διαφορετικές μορφές παρεμβάσεων με αποτέλεσμα η εξαγωγή γενικευμένων συμπερασμάτων να μην είναι ασφαλής.

4. Συζήτηση - Συμπεράσματα

4.1 Σύνοψη των κυριότερων ευρημάτων

4.1.1 Γενικές αρχές αντιμετώπισης των νοητικών συμπτωμάτων στην άνοια

- Η διάγνωση της ανοϊκής διαταραχής καλό είναι να γνωστοποιείται στον ασθενή και στην οικογένειά του και να συνοδεύεται από επαρκή ενημέρωση, καθοδήγηση και ψυχολογική υποστήριξη.
- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα, που να υποστηρίζουν τη χρήση φαρμακευτικής αγωγής με σκοπό την πρόληψη από τη νόσο. Οι αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης, η βιταμίνη E, το ginkgo biloba και τα οιστρογόνα δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με Ήπια Νοητική Έκπτωση.
- Σε ασθενείς με άνοια Νόσου Alzheimer, τα δεδομένα υποστηρίζουν την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής με αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης (δονεπεζίλη, ριβαστιγμίνη ή γαλανταμίνη) κατά τη διάγνωση, αφού ληφθεί υπόψη το αναμενόμενο θεραπευτικό όφελος σε συνδυασμό με την ασφάλεια του ασθενούς. Έχει φανεί ότι τα φάρμακα αυτά συμβάλλουν στη βελτίωση τόσο των νοητικών όσο και των συμπεριφορικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νόσο. Τα αναμενόμενα αποτελέσματα και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να συζητηθούν με τον ασθενή και τους φροντιστές.
- Σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή άνοια NA η χρήση της μεμαντίνης αποτελεί πιθανή επιλογή, αφού ληφθεί υπόψη το αναμενόμενο θεραπευτικό όφελος σε συνδυασμό με την ασφάλεια του ασθενούς. Έχει φανεί αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε νοητικά και συμπεριφορικά συμπτώματα. Τα αναμενόμενα αποτελέσματα και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να συζητηθούν με τον ασθενή και τους φροντιστές.
- Επιβάλλεται ο ασθενής να επανεκτιμάται σε συχνά και τακτά χρονικά διαστήματα για την ανίχνευση τόσο της αποτελεσματικότητας ή μη της αγωγής όσο και της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και για την εκτίμηση της προόδου της νόσου.
- Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη) δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία των ασθενών με άνοια NA, αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προφύλαξη σε ασθενείς με καρδιοαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Η βιταμίνη E δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία σε ασθενείς με άνοια NA. Δεν υπάρχει επαρκής βιβλιογραφική τεκμηρίωση για τη χρήση άλλων σκευασμάτων όπως αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, άλλων νοοτρόπων, σελεγγίνης, οιστρογόνων, στατινών για τη θεραπεία ή πρόληψη της NA.
- Παρεμβάσεις που στοχεύουν στην ενδυνάμωση των νοητικών λειτουργιών μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τη φαρμακευτική αγωγή, κυρίως σε ήπια και μέτρια νόσο.
- Η χρήση των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης ή των SSRIs σε οποιονδήποτε από τους υπότυπους του φάσματος της μετωποκροταφικής άνοιας, είναι, μάλλον, αναποτελεσματική για τα νοητικά συμπτώματα. Η χρήση των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης και της μεμαντίνης δε συνιστάται στη μετωποκροταφική άνοια. Υπάρχουν λίγα δεδομένα που υποστηρίζουν τη χρήση της ριβαστιγμίνης.
- Δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για τη χρήση οποιασδήποτε θεραπευτικής τεχνικής στη φλοιοβασική εκφύλιση.
- Η ριβαστιγμίνη έχει πάρει ένδειξη και συνιστάται στην Άνοια Νόσου Parkinson. Πιθανώς να είναι αποτελεσματική και στην Άνοια με σωματία Lewy. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση της γαλανταμίνης στην Άνοια Νόσου Parkinson και στην Άνοια με σωματία Lewy, ενώ η μεμαντίνη είναι πιθανό ότι είναι αποτελεσματική καθώς έχει αναφερθεί βελτίωση στη συνολική λειτουργικότητα των ασθενών.

4.1. 2. Γενικές αρχές αντιμετώπισης των συμπεριφορικών συμπτωμάτων στην άνοια

- Γενικά, οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις συνιστώνται ως πρώτη γραμμή αντιμετώπιση των ΣΨΣ που εκδηλώνονται στο πλαίσιο της κλινικής εικόνας της νόσου Alzheimer και των υπόλοιπων ανοιών.
- Το πρώτο βήμα στη διαχείριση των ΣΨΣ στην άνοια περιλαμβάνει την προσεκτική εκτίμηση και αντιμετώπιση των παραγόντων εκείνων (παθολογικών, ψυχιατρικών, ψυχοκοινωνικών ή περιβαλλοντικών) που δυνητικά συνεισφέρουν στην εμφάνιση, επιδείνωση ή διαιώνιση των εκάστοτε παρατηρούμενων διαταραχών συμπεριφοράς.
- Η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής ενδείκνυται για εκείνα τα ΣΨΣ που δεν ανταποκρίνονται σε μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, ή είναι μέτρια έως πολύ σοβαρά, ή θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς ή/και τρίτων ατόμων, ή/και επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής ή/και τη λειτουργικότητα του ασθενούς ή/και του/των φροντιστή/ών. Συχνά, η χρήση φαρμακευτικής αγωγής συνδυάζεται με την εφαρμογή μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων στο πλαίσιο μιας ολοκληρωμένης και πιο αποτελεσματικής αντιμετώπισης.
- Πριν τη λήψη της απόφασης σχετικά με την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής τα παρακάτω ερωτήματα χρειάζεται να έχουν απαντηθεί:
 1. Το συγκεκριμένο σύμπτωμα ή συμπεριφορά δικαιολογεί τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής και γιατί;
 2. Είναι πιθανό το συγκεκριμένο σύμπτωμα ή συμπεριφορά να ανταποκριθεί στη λήψη φαρμακευτικής αγωγής;
 3. Ποια κατηγορία φαρμακευτικών σκευασμάτων θεωρείται πλέον κατάλληλη για το συγκεκριμένο σύμπτωμα ή συμπεριφορά;
 4. Ποιες είναι οι αναμενόμενες και ποιες οι ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες της συγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής;
 5. Ποια θα πρέπει να είναι η διάρκεια της λήψης φαρμακευτικής αγωγής;
- Της έναρξης φαρμακευτικής αγωγής πρέπει να έχει προηγηθεί προσεκτική εκτίμηση του ασθενούς (παθολογικά, ψυχιατρική) και το συγκεκριμένο σύμπτωμα ή συμπεριφορά δεν πρέπει να έχει αποδοθεί σε: παθολογικό αίτιο, ανεπιθύμητη ενέργεια άλλης φαρμακευτικής αγωγής ή/και ψυχοκοινωνικούς, περιβαλλοντικούς παράγοντες, και θα πρέπει να μην έχει ανταποκριθεί σε μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις ή/και να έχει κριθεί κατάλληλο για φαρμακευτική αντιμετώπιση. Επιπλέον, πρέπει να έχει προηγηθεί εκτενής συζήτηση και ενημέρωση του ίδιου του ασθενούς ή/και του/των φροντιστή/ών σχετικά με τη αγωγή, τα αναμενόμενα κλινικά αποτελέσματα και την εμφάνιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών και να έχει ζητηθεί συναίνεση (προφορική/ γραπτή).
- Η δόση έναρξης του φαρμακευτικού σκευάσματος θα πρέπει να είναι μικρότερη της συνήθως χρησιμοποιούμενης σε νεότερους ασθενείς ή φυσιολογικούς ηλικιωμένους και η προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά και αργά με τακτική παρακολούθηση του ασθενούς. Γενικότερα, οι ηλικιωμένοι αποτελούν μία ετερογενή ομάδα πληθυσμού και συχνά απαιτείται η εξατομίκευση της φαρμακευτικής αγωγής.
- Όταν γίνεται χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων σε ασθενείς με άνοια ειδική προσοχή θα πρέπει να δοθεί στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική αυτών, στην κλινική και διατροφική κατάσταση του ασθενούς, στην ηπατική και νεφρική του λειτουργία καθώς και στις οποιοσδήποτε διαταραχές των παραπάνω λόγω ηλικίας ή νόσου.
- Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια παρουσιάζονται πιο ευαίσθητοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες πολλών φαρμακευτικών σκευασμάτων, ειδικά εκείνων που μπορούν να προκαλέσουν καταστολή, νοητική εξασθένηση, αντιχολινεργική δράση ή εξωπυραμική σημειολογία/συμπτωματολογία.
- Ειδικοί πληθυσμοί ηλικιωμένων ασθενών με άνοια, όπως στην Άνοια με Σωμάτια Lewy και στην Άνοια της νόσου Parkinson, εμφανίζουν δυνητικά αυξημένη ευαισθησία στα αντιψυχωσικά

φαρμακευτικά σκευάσματα (ειδικά στα τυπικά πρώτης γενεάς αντιψυχωσικά) που οφείλεται σε υποκείμενες διαταραχές του ντοπαμινεργικού νευρομεταβιβαστικού συστήματος.

- Τα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά σκευάσματα είναι πιο αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση των ψυχωσικών συμπτωμάτων (παραλήρημα, ψευδαισθήσεις) καθώς και της ψυχοκινητικής ανησυχίας και της επιθετικότητας. Καλό είναι να χρησιμοποιούνται όταν η συμπτωματολογία είναι έντονη και δεν έχει ανταποκριθεί σε μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις ή όταν άλλα φάρμακα δεν ενδείκνυνται.
- Τόσο τα τυπικά όσο και τα άτυπα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά σκευάσματα φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών συμβαμάτων και θνητότητα κατά τη χρήση τους σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια. Θα πρέπει να συνταγογραφούνται μόνο κατόπιν ενδελεχούς ενημέρωσης των πιθανών κινδύνων και ωφελειών και να γίνονται συχνές επανεκτιμήσεις του ασθενούς.
- Τα άτυπα αντιψυχωσικά έχουν συνήθως λιγότερες εξωπυραμιδικές ανεπιθύμητες ενέργειες και η χρήση τους προτιμάται σε σύγκριση με τα τυπικά στη φαρμακευτική αντιμετώπιση των ΣΨΣ της άνοιας.
- Τα αντικαταθλιπτικά φαρμακευτικά σκευάσματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αντιμετώπιση τόσο της κατάθλιψης όσο και της ψυχοκινητικής ανησυχίας στην άνοια.
- Οι αναστολείς της ακετυλχολινεστεράσης και η μεμαντίνη δυνητικά χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των ΣΨΣ στην άνοια εμφανίζοντας επιπλέον δράση και στη νοητική λειτουργία συγκριτικά με τα υπόλοιπα φαρμακευτικά σκευάσματα.
- Από τα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά σκευάσματα, η καρβαμαζεπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις ψυχοκινητικής ανησυχίας που δεν ανταποκρίνεται σε άλλη φαρμακευτική αγωγή, ενώ η σύγχρονη βιβλιογραφία δεν υποστηρίζει τη χρήση του βαλπροϊκού οξέος.

4.2 Μεθοδολογικοί περιορισμοί

Ένας μεθοδολογικός περιορισμός των παρόντων οδηγιών είναι ότι τα τεκμήρια δεν προέρχονται από τη λεπτομερή ανάλυση όλων των μελετών που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διαμόρφωση των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών.

4.3 Τοπικά προβλήματα και εμπόδια στην εφαρμογή των συστάσεων

Η τοπική εφαρμογή των παραπάνω συστάσεων συναντά διάφορα εμπόδια. Η ανεπάρκεια του συστήματος πρωτοβάθμιας περίθαλψης (απουσία εξειδικευμένων, επαρκώς καταρτισμένων ιατρών) τόσο στα μεγάλα αστικά κέντρα, όσο και στην επαρχία, η υποστελέχωση των εξειδικευμένων κέντρων καθώς και η έλλειψη αυτών, κυρίως στην ελληνική περιφέρεια, αποτελούν μερικά από τα πλέον σημαντικά προβλήματα. Χρειάζεται να υποσημειωθεί, επίσης, η απουσία ψυχογηριατρικής ειδικότητας στη χώρα μας και η έλλειψη επαγγελματιών υγείας εκπαιδευμένων σε μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις.

Η φροντίδα των ηλικιωμένων εξαρτάται σε μεγάλο ποσοστό από την οικογένεια και σε σημαντικό βαθμό από ανειδίκευτους, συνήθως αλλοδαπούς, επαγγελματίες βοηθούς στο σπίτι, ενώ οι δωρεάν υπηρεσίες είναι σαφώς λιγότερες όσον αφορά στις μονάδες μακράς φροντίδας για ασθενείς με άνοια. Επίσης, απουσιάζουν πλήρως δομές ανακουφιστικής φροντίδας ανοϊκών ασθενών στα τελευταία στάδια της νόσου, με αποτέλεσμα να νοσηλεύονται σε Μονάδες Φροντίδας Ηλικιωμένων - ΜΦΗ, σε παθολογικές κλινικές, ή ψυχιατρικές κλινικές.

Τα τελευταία χρόνια, στο πλαίσιο του προγράμματος Ψυχαργός, έχουν γίνει προσπάθειες δημιουργίας εξειδικευμένων δομών για τη διάγνωση της άνοιας και την παρακολούθηση των ασθενών καθώς και Κέντρων Ημέρας για την άνοια, στα οποία προσφέρονται πλήθος μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων στους ασθενείς και τους φροντιστές τους. Η πρόσφατη θέσπιση του

Εθνικού Σχεδίου Δράσης για την Άνοια αποτελεί ένα σημαντικό ελπιδοφόρο βήμα προς τη βελτίωση της παροχής υπηρεσιών τόσο στους ασθενείς όσο και στους φροντιστές τους.

4.4 Τελικά συμπεράσματα

- **Συστάσεις κατά EFNS-ENS**

Η διάγνωση της ανοϊκής διαταραχής πρέπει να γνωστοποιείται στον ασθενή και στην οικογένειά του (**Σύσταση Επιπέδου Β**) και να συνοδεύεται από επαρκή ενημέρωση, καθοδήγηση και ψυχολογική υποστήριξη (**Σύσταση Επιπέδου Α**).

Πρέπει να γίνονται συχνές επανεκτιμήσεις του ασθενούς, που να συμπεριλαμβάνουν και τη χρήση της κλίμακας «Βραχεία Εκτίμηση των Νοητικώνλειτουργιών – MMSE» για την ανίχνευση τόσο της αποτελεσματικότητας ή μη της αγωγής όσο και της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς και για την εκτίμηση της προόδου της νόσου (**Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – Good practice point**).

Ήπια Νοητική Έκπτωση

Δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για να υποστηριχθεί η χρήση οποιουδήποτε φαρμάκου στην πρόληψη της άνοιας. Οι αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης, η βιταμίνη Ε, το ginkgo biloba και η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα δε θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ήπια νοητική έκπτωση (**Σύσταση Επιπέδου Α**).

Άνοια Νόσου Alzheimer – Νοητικά συμπτώματα

Σε ασθενείς με άνοια ΝΑ, κατά τη διάγνωση, συνιστάται η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής με αναστολείς της ακετυλχολινεστεράσης (δονεπεζίλη, ριβαστιγμίνη ή γαλανταμίνη) λαμβάνοντας υπόψη την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (**Σύσταση Επιπέδου Α**). Θεραπευτικό όφελος τόσο στα νοητικά όσο και στα μη - νοητικά συμπτώματα έχει δειχτεί σε ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή νόσο (**Σύσταση Επιπέδου Α**). Το ρεαλιστικά αναμενόμενο κλινικό αποτέλεσμα καθώς και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να γνωστοποιούνται και να συζητηθούν με τον ασθενή και τους φροντιστές (**Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – Good practice point**).

Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή άνοια ΝΑ, ο κλινικός ιατρός πρέπει να σκεφτεί την πιθανότητα έναρξης φαρμακευτικής αγωγής με μεμαντίνη λαμβάνοντας υπόψη την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (**Σύσταση Επιπέδου Α**). Θεραπευτικό όφελος σε νοητικά και μη - νοητικά συμπτώματα έχει δειχτεί και φαίνεται ότι ορισμένα μη – νοητικά συμπτώματα (ψευδαισθήσεις, ανησυχία) ανταποκρίνονται καλύτερα (**Σύσταση Επιπέδου Β**). Το ρεαλιστικά αναμενόμενο κλινικό αποτέλεσμα καθώς και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να γνωστοποιούνται και να συζητηθούν με τον ασθενή και τους φροντιστές (**Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – Good practice point**).

Η ασπιρίνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαν θεραπεία της άνοιας ΝΑ (**Σύσταση Επιπέδου Α**), αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που έχουν άλλες ενδείξεις (όπως η προφύλαξη από καρδιαγγειακά επεισόδια). Η βιταμίνη Ε δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαν θεραπεία της άνοιας ΝΑ (**Σύσταση Επιπέδου Α**). Έως τώρα, υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τα σκευάσματα ginkgo biloba, σελεγγιλίνη, νοοτρόπα φάρμακα, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, στατίνες, πεντοξυφυλλίνη και ορμονική υποκατάσταση με οιστρογόνα και αντικρουόμενα αποτελέσματα για τα σκευάσματα EGb 761 και Cerebrolysin στη θεραπεία ή την προφύλαξη από τη νόσο (**Σύσταση Επιπέδου Α**).

Από τις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, η νοητική ενδυνάμωση ή η νοητική αποκατάσταση μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια άνοια ΝΑ (**Σύσταση Επιπέδου**

«Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – Good practice point). Η εργοθεραπεία φαίνεται ότι βελτιώνει τη λειτουργικότητα των ασθενών (**Σύσταση Επιπέδου B**).

Άλλες Άνοιες – Νοητικά συμπτώματα

Η χρήση των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης, της μεμαντίνης ή των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης σε οποιονδήποτε υποτύπο της μετωποκροταφικής άνοιας φαίνεται πως δε συνεισφέρει στη βελτίωση των νοητικών συμπτωμάτων (**Σύσταση Επιπέδου C**) και γι' αυτό δε συνιστώνται.

Η ριβαστιγμίνη αποτελεί τον αναστολέα ακετυλχολινεστεράσης, που έχει πάρει έγκριση για την αντιμετώπιση των νοητικών συμπτωμάτων της άνοιας επί νόσου Parkinson (**Κατηγορία I**). Η διάγνωση της άνοιας επί νόσου Parkinson δικαιολογεί τη χρήση της ριβαστιγμίνης (**Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – Good practice point**). Η ριβαστιγμίνη πιθανώς να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των νοητικών συμπτωμάτων στην άνοια με σωματία Lewy (**Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – Good practice point**). Δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για τη χρήση της γαλανταμίνης στην άνοια επί Νόσου Parkinson και στην άνοια με σωματία Lewy. Η μεμαντίνη φαίνεται να είναι αποτελεσματική τόσο στην άνοια νόσου Parkinson όσο και στην άνοια με σωματία Lewy σε επίπεδο συνολικής επίδοσης σε ψυχομετρικές δοκιμασίες αλλά όχι στα νοητικά συμπτώματα (**Σύσταση Επιπέδου B**).

Δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση για τη χρήση οποιουδήποτε φαρμάκου στην άνοια επί νοσημάτων που οφείλονται σε prions.

Δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση που να υποστηρίζει τη χρήση μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων.

Άνοια Νόσου Alzheimer – Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα

Το πρώτο βήμα στη διαχείριση των ΣΨΣ στην άνοια ΝΑ περιλαμβάνει την προσεκτική εκτίμηση και αντιμετώπιση των παραγόντων εκείνων (παθολογικών, ψυχιατρικών, ψυχοκοινωνικών ή περιβαλλοντικών) που δυνητικά συνεισφέρουν στην εμφάνιση, επιδείνωση ή διαιώνιση των εκάστοτε παρατηρούμενων διαταραχών συμπεριφοράς και όπου είναι δυνατό θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση φαρμακευτικής αγωγής (**Σύσταση Επιπέδου C**).

Τα αντιψυχωσικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για μέτρια έως σοβαρά ΣΨΣ, που δεν ανταποκρίνονται σε άλλες φαρμακευτικές (όπως αναστολείς ακετυλχολινεστεράσης) ή μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, ή όταν δεν ενδείκνυται η χρήση άλλων φαρμάκων, ή θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς ή/και τρίτων ατόμων, ή/και επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής ή/και τη λειτουργικότητα του ασθενούς ή/και του/των φροντιστή/ών (**Σύσταση Επιπέδου A**). Χαμηλές δόσεις άτυπων αντιψυχωσικών θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο αφού τα αναμενόμενα αποτελέσματα και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες συζητηθούν με τον ασθενή και τους φροντιστές (**Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – Good practice point**).

Τα άτυπα αντιψυχωσικά εμφανίζουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και δεν αποτελούν ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή αυξημένη θνητότητα από τα τυπικά (**Σύσταση Επιπέδου B**).

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης θα πρέπει να προτιμώνται στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης στην άνοια ΝΑ σε σχέση με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (**Σύσταση Επιπέδου B**).

Άλλες άνοιες – Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα

Τα αντιψυχωσικά τυπικά και άτυπα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πρακτική για την αντιμετώπιση της ανησυχίας, της επιθετικότητας και της ψύχωσης (**Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – Good practice point**). Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τις διαταραχές διάθεσης και τα συμπεριφορικά συμπτώματα (**Σύσταση Επιπέδου «Ενδεδειγμένης Πρακτικής» – Good practice point**).

Ωστόσο, τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά τεκμήρια δεν επαρκούν για ακριβείς συστάσεις.

- **Συστάσεις κατά WFSBP**

Άνοια Νόσου Alzheimer και άλλες άνοιες – Νοητικά συμπτώματα

Πρόληψη: Σε ασθενείς κάτω των 70 ετών, τα δεδομένα για τη χρήση των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης (δονεπεζίλη, ριβαστιγμίνη, γαλανταμίνη), μεμαντίνης και Ginkgo biloba στην πρόληψη της άνοιας NA και των άλλων ανοιών είναι ανεπαρκή (**Κατηγορία ΣΤ**). Σε ασθενείς άνω των 70 ετών, η χρήση του Ginkgo biloba προληπτικά έχει οδηγήσει σε αντιφατικά αποτελέσματα (**Κατηγορία Δ**). Ομοίως, για τα υπόλοιπα φαρμακευτικά σκευάσματα δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την προληπτική τους χρήση σε οποιαδήποτε μορφή άνοιας (**Κατηγορία ΣΤ**). Επιπλέον, οι μεθοδολογικοί περιορισμοί στις διάφορες μελέτες σχετικά με την πρόληψη της HNE δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Συνεπώς, η λήψη φαρμακευτικής αγωγής για την πρόληψη τόσο της άνοιας NA και άλλων ανοιών, όσο και της HNE δεν συνιστάται.

Ενδείξεις για θεραπεία: Δεν υπάρχουν φάρμακα που να χρησιμοποιούνται ή να συνιστώνται για την αιτιολογική θεραπεία ή την ανακοπή της πορείας της άνοιας NA, της αγγειακής άνοιας ή άλλων ανοιών νευροεκφυλιστικής αιτιολογίας.

Στη συμπτωματική θεραπεία της άνοιας NA, η χρήση των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης, της μεμαντίνης και του Ginkgo biloba έχει δείξει μέτρια αποτελεσματικότητα αυτών και για περιορισμένο χρονικό διάστημα σε ένα τμήμα του συνόλου των ασθενών (**Κατηγορία Β**). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αναστολέων ακετυλχολινεστεράσης συνήθως δεν είναι πολύ σοβαρές, ενώ η μεμαντίνη και το Ginkgo biloba φαίνεται να εμφανίζουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (**Κατηγορία Β**). Συνεπώς, τα παραπάνω σκευάσματα συστήνονται για τη συμπτωματική θεραπεία της άνοιας NA (**Σύσταση Επιπέδου 3**).

Σε πολλές χώρες, τα φάρμακα που ενισχύουν τη νοητική ικανότητα δεν έχουν ένδειξη για την αγγειακή άνοια. Ωστόσο, σύμφωνα με τα υπάρχοντα επιστημονικά δεδομένα θα μπορούσαν να συσταθούν (**Σύσταση Επιπέδου 3**).

Στην άνοια με σωματία Lewy η ριβαστιγμίνη μπορεί να συσταθεί (**Σύσταση Επιπέδου 3**). Για τη χρήση άλλων φαρμάκων στην άνοια με σωματία Lewy και στη μετωποκροταφική άνοια τα δεδομένα είναι ανεπαρκή. Παρ' όλα αυτά, τα φάρμακα που ενισχύουν τη νοητική ικανότητα μπορούν να αποτελέσουν θεραπευτική επιλογή (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**).

Επιλογή φαρμάκου: Κάθε φαρμακευτικό σκεύασμα παρουσιάζει συγκεκριμένη αποτελεσματικότητα και συγκεκριμένο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών (**Κατηγορία Β**). Η επιλογή του φαρμάκου καλό είναι να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή ανάλογα με το είδος των συμπτωμάτων που εκδηλώνει, το στάδιο της νόσου και την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**).

Δόσεις: Οι θεραπευτικές δόσεις που συνιστώνται είναι οι εξής: δονεπεζίλη 10 mg/ημ, γαλανταμίνη 24 mg/ημ, ριβαστιγμίνη 12 mg/ημ (διαδερμικό επίθεμα 13,3 mg/ημ), μεμαντίνη 20 mg/ημ, Ginkgo biloba 240 mg/ημ (**Σύσταση Επιπέδου 3**). Ωστόσο, η εκδήλωση παρενεργειών από τη φαρμακευτική

αγωγή δύναται να μην επιτρέψει την επαρκή τιτλοποίηση των φαρμάκων από όλους τους ασθενείς (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**).

Μέγεθος Επίδρασης (Effect Size): Έχει φανεί ότι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις άνοιες εμφανίζουν, γενικά, μία μέση βελτίωση της τάξης των 2,3 βαθμών στην κλίμακα ADAS-cog-scale σε χρονικό διάστημα έξι μηνών (**Κατηγορία Β**). Η επίδραση αυτή θεωρείται μέτριου βαθμού βελτίωση για περιορισμένο χρονικό διάστημα σε ένα τμήμα του συνόλου των ασθενών.

Έναρξη, παρακολούθηση και τερματισμός της θεραπείας: Μετά τη διάγνωση της νόσου, πρέπει να καθορίζονται συγκεκριμένοι θεραπευτικοί στόχοι και να γίνεται έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**). Ο τερματισμός της θεραπείας, ωστόσο, αποτελεί μία απόφαση που εξατομικεύεται ανάλογα με τον ασθενή (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**). Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται στην περίπτωση εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ή μετά από συνεννόηση με τον ασθενή και τους φροντιστές (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**). Η συχνή παρακολούθηση του ασθενούς, κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής ή κάθε τροποποίηση της δόσης, θεωρείται αναγκαία (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**), όπως επίσης και η επανεκτίμηση της κατάστασής του μετά την πάροδο 3-6 μηνών λήψης της ανώτατης δόσης που συστήνεται και είναι καλά ανεκτή (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**). Σε περίπτωση σημαντικής επιδείνωσης της κατάστασης του ασθενούς, συνιστάται η επανεκτίμησή του προς επαναπροσδιορισμό της διάγνωσης ή ανίχνευση συνοδών νοσημάτων, αλλά όχι η άμεση διακοπή της αντιανοϊκής φαρμακευτικής αγωγής. Όλοι οι ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία πρέπει να επανεκτιμώνται τουλάχιστον κάθε έξι μήνες (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**).

Συνδυασμοί φαρμάκων: Υπάρχουν ευρήματα που συνηγορούν υπέρ της θεραπείας με συνδυασμό φαρμάκων που ενισχύουν τη νοητική ικανότητα, και τα οποία εμφανίζουν διαφορετικό μηχανισμό δράσης (**Κατηγορία Γ**). Λαμβάνοντας, πάντα, υπόψη τη σοβαρότητα της νόσου, η συνδυασμένη θεραπεία μπορεί να αποτελέσει σημαντική εναλλακτική επιλογή (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**).

Επιπρόσθετες Συστάσεις στην Αγγειακή άνοια: Η αρτηριακή υπέρταση, οι καρδιοαγγειακές διαταραχές, ο υψηλός αιματοκρίτης (>45%) και ο σακχαρώσης διαβήτης αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση τόσο αγγειακής άνοιας, όσο και αγγειακού εγκεφαλικού εμφράκτου (ΑΕΕ). Σε περίπτωση που υποκείμενη αγγειακή νόσος ή ΑΕΕ οδηγούν σε εκδήλωση άνοιας, τότε συνιστάται οποιαδήποτε πρωτοβάθμια ή δευτεροβάθμια πρόληψη της αγγειοεγκεφαλικής νόσου (**Σύσταση Επιπέδου 4**). Συνεπώς, εκτός από τη συμπτωματική αντιμετώπιση της αγγειακής άνοιας, η δευτεροβάθμια πρόληψή της αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο πεδίο (**Σύσταση Επιπέδου 4**).

Άνοια Νόσου Alzheimer και άλλες άνοιες – Συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα

Η εφαρμογή των παρακάτω συστάσεων προϋποθέτει ότι έχει προηγηθεί η χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων που ενισχύουν τη νοητική ικανότητα, όπως συστήνεται στο προηγούμενο κεφάλαιο.

Όταν κατά την πορεία της άνοιας εκδηλώνονται συμπεριφορικά και ψυχολογικά συμπτώματα, αρχικά θα πρέπει να ελεγχθούν παράγοντες που δυνητικά συνεισφέρουν στην πρόκληση τους (για παράδειγμα: συνυπάρχουσες νόσοι, βασικές ανάγκες όπως πείνα και δίψα, ψυχοκοινωνικά αίτια, όπως ανεπαρκής φροντίδα και προσοχή καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η θερμοκρασία περιβάλλοντος, (**Σύσταση Επιπέδου 3**) και θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια εξάλειψής τους, εφόσον υπάρχουν, και εφαρμογή ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων (**Σύσταση Επιπέδου 3**).

Σε περίπτωση που τα παραπάνω αποτύχουν, η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής αποτελεί την τελική επιλογή (**Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**), σε αυτή τη περίπτωση η πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη ώστε να ελαχιστοποιείται η χρήση των φαρμάκων (**Κατηγορία Α, Σύσταση Επιπέδου 1**).

Αν και ενδεδειγμένα φάρμακα για την ψυχοκινητική ανησυχία, εφόσον τηρούνται οι βασικές γενικές αρχές που διέπουν τη χορήγηση φαρμάκων σε ανοϊκούς ασθενείς με ΣΨΣ (τακτική παρακολούθηση του ασθενούς για την εμφάνιση παρενεργειών, διατήρηση χαμηλών δόσεων και όσο το δυνατό πιο μικρής χρονικής διάρκειας φαρμακευτική αγωγή, **Κατηγορία Γ, Σύσταση Επιπέδου 4**), είναι : ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, αριπιπραζόλη, σιταλοπράμη, τραζοδόνη και καρβαμαζεπίνη, η ψυχοκινητική ανησυχία, που περιλαμβάνει λεκτική και σωματική επιθετικότητα, συχνά δεν ανταποκρίνεται επαρκώς στη φαρμακευτική αγωγή (**Κατηγορία Γ**). Το βαλπροϊκό οξύ και το λίθιο δε συνιστώνται (**Κατηγορία Ε**). Σχετικά με την κατάθλιψη στην άνοια, δεν υπάρχει RCT που να αποδεικνύει ότι η χρήση των αντικαταθλιπτικών δεν είναι αποτελεσματική (**Κατηγορία Ε**). Οι αρχές που διέπουν την αντιμετώπιση της ψυχοκινητικής ανησυχίας ισχύουν και στην αντιμετώπιση των ψυχωσικών συμπτωμάτων, που μπορεί να εμφανιστούν στο πλαίσιο της άνοιας. Όσον αφορά στην απάθεια, δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα (**Κατηγορία ΣΤ**).

Γενικά, ο κλινικός ιατρός, ο οποίος έχει υπό την επίβλεψή του ασθενείς με άνοια πρέπει να προγραμματίζει τακτικές επανεκτιμήσεις (American Psychiatric Association 2002; Rosen et al. 2002) θέτοντας τους παρακάτω στόχους (Waldemar et al. 2000):

- Την προσπάθεια αντιμετώπισης των νοητικών και συμπεριφορικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων, που εκδηλώνονται στο πλαίσιο της άνοιας
- Την εκτίμηση και προσπάθεια κατάλληλης αντιμετώπισης πιθανών επιπλοκών της βασικής νόσου (άνοιας)
- Την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών και μη φαρμακευτικών παρεμβάσεων καθώς και των πιθανών παρενεργειών και την αντιμετώπιση αυτών
- Την παροχή συμβουλών και υποστήριξης τόσο στους ασθενείς όσο και στους φροντιστές
- Την ανεύρεση κατάλληλων φορέων παροχής φροντίδας και υποστήριξης, όταν αυτό χρειάζεται καθώς και την εφαρμογή ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων στους φροντιστές.

Βιβλιογραφία

1. Παπαδημητρίου ΓΝ, Λιάππας ΙΑ, Λυκουρας Ε. Σύγχρονη Ψυχιατρική. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις ΜΕΠΕ. Αθήνα 2013
2. Λύκουρας Ε, Πολίτης Α, Γουρνάλλης Ρ, Μαΐλλης Α. Στοιχεία Ψυχογηριατρικής. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις ΜΕΠΕ. Αθήνα 2011
3. DEMENTIA. The NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. Developed by: National Collaborating Centre for Mental Health and Royal College of Psychiatrists' Research and Training Unit. Commissioned by: Social Care Institute for Excellence and National Institute for Health and Clinical Excellence. Published by The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. Great Britain 2007
4. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013
5. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Alzheimer's Disease and Other Dementias. Work group on Alzheimer's Disease and other Dementias. American Psychiatric Association (APA). US 2007
6. The IPA Complete Guides to Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. The International Psychogeriatric Association (IPA). US 1998, 2002, 2010, 2012
7. Lyketsos CG, Rabins PV, Lipsey JR, Slavney PR. Ψυχιατρική των Νευρολογικών Παθήσεων. Πρακτικές προσεγγίσεις για τη φροντίδα του ασθενούς. Μετάφραση – Επιμέλεια Πολίτης ΑΜ. ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις ΜΕΠΕ. Αθήνα 2013
8. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. S. Sorbi, et al. European Journal of Neurology 2012, 19:1159-1179

9. Mumenthaler M, Mattle H. Νευρολογία. Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης Αναστασόπουλος Α. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε. Αθήνα 2006
10. Cerejeira J, et al. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Frontiers in Neurology*, May 2012, 3 (73)
11. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's Disease and other dementias. Ralf Ihl, et al. *The World Journal of Biological Psychiatry* 2011;12:2-32
12. Gauthier S, et al. Mild Cognitive Impairment. *Lancet* 2006;367:1262-70
13. Luck T, et al. Incidence of mild cognitive impairment: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;29:164-175
14. Panza F, et al. Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13(8):633-643
15. Portet F, et al. Mild cognitive impairment in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:714-718
16. Rice DP, et al. The economic burden of Alzheimer's disease care. *Health Affairs* 1993;12(2):164-176
17. Lopez-Bastida J, et al. Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in the Canary Islands, Spain. *Neurology* 2006;67:2186-2191
18. Sadik K, Wilcock G. The Increasing Burden of Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003;17, S75-S79
19. Moore MJ, Zhu CW, Clipp EC. Informal costs of dementia care: estimates from the National Longitudinal Caregiver Study. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences* 2001;56 (4): 219-228.
20. Knapp M, Prince M. Dementia UK: A Report to the Alzheimer's Society on the Prevalence and Economic Cost of Dementia in the UK Produced by King's College London and London School of Economics. Alzheimer's Society: London 2007.
21. Beerli MS, Werner P, Adar Z, Davidson M, Noy S. Economist cost of Alzheimer's disease in Israel. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2002;16 (2): 73-80.
22. Castro DM, Dillon C, Machnicki G, Allegri RF. The economic cost of Alzheimer's disease. Family or public-health burden?. *Dementia & Neuropsychologia* 2010;4(4):262-267.
23. Κυριόπουλος Ι., Βανδώρου Χ., Ζάβρας Α. και Δανιηλίδου Ν. Το κόστος της Άνοιας Τύπου Alzheimer στην Ελλάδα. Στο: Τσολάκη Μ. και Κάζης Α. (εκδ). Άνοια: Ιατρική και κοινωνική πρόκληση. University Studio Press, 2005;29-35
24. Καϊτελίδου Δ, Καλογεροπούλου Μ, Μούγιας Α και συν. Κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις της νόσου Alzheimer στην Ελλάδα: πιλοτική μελέτη. *Νοσηλεία και έρευνα* 2013;35: 72-82
25. Τριανταφύλλου Τ, Μεσθενέου Ε, Προύσκας Κ και συν. (2006). Eurofamcare. Η οικογένεια που φροντίζει Εξαρτημένα ηλικιωμένα άτομα. Περίληψη της ελληνικής έκθεσης
26. Recommendations for the diagnosis and management of AD and other disorders associated with dementia: EFNS guideline-2006
27. Guidelines for the diagnosis and management of AD (EFNS)-2010
28. Donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of AD (NICE)
29. Management of patient with dementia. A national clinical guideline (SIGN)
30. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Ryan JM, Stroup TS, Sultzer DL, Weintraub D, Lieberman JA; CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006, 12;355(15):1525-38.
31. Lyketsos CG, Sheppard JM, Steele CD, Kopunek S, Steinberg M, Baker AS, Brandt J, Rabins PV. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the Depression in Alzheimer's Disease study. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1686-1689.

32. Canadian Coalition for Senior's Mental Health. National Guidelines for Senior's Mental Health: The assessment and Treatment for Depression, 2006
33. Tan MS, et al. Efficacy and adverse effects of Ginkgo Biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 2015 Jan 1;43(2):589-603
34. Solfrizzi V, Panza F. Plant-based Nutraceutical Interventions against Cognitive Impairment and Dementia: Meta-analytic Evidence of Efficacy of a Standardized Ginkgo Biloba Extract. *J Alzheimers Dis*, 2015 Jan 1;43(2):605-11

