

Η Φαρμακευτική Θεραπεία των ανοιών

Σωκράτης Γ. Παπαγεωργίου

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Τμήμα Νοητικών και Εξωπυραμιδικών Διαταραχών

1^η Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Εισαγωγή

Παρότι συχνά άνοια και νόσος του Alzheimer θεωρούνται συνώνυμα, η άνοια δεν είναι νόσημα αλλά μία παθολογική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από επίκτητη και σοβαρή έκπτωση των νοητικών λειτουργιών που προκαλείται από την βλάβη του εγκεφάλου από διάφορα αίτια.

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

Για τις εκφυλιστικές άνοιες προς το παρόν δεν υπάρχει αιτιολογική θεραπεία. Όμως, παρά τον καθαρά συμπτωματικό της χαρακτήρα και τη μικρή σε έκταση βελτίωση που προσφέρει στους ασθενείς, η σύγχρονη φαρμακευτική θεραπεία για τη νόσο του Alzheimer έχει καθιερωμένη αξία που είναι κλινικά σημαντική και ωφέλιμη.

Ο στόχος της φαρμακευτικής θεραπείας στην άνοια είναι η σταθεροποίηση των διαταραχών της νόησης, και η βελτίωση των διαταραχών της συμπεριφοράς και η αντιμετώπιση της κατάθλιψης που συχνότατα συνοδεύει την άνοια.

Πριν την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής σε έναν ασθενή με άνοια, θα πρέπει αυτός να υποβληθεί σε πλήρη έλεγχο για την ύπαρξη δευτεροπαθών, δυνητικά θεραπεύσιμων αιτιών, όπως είναι οι παθήσεις του θυρεοειδούς, η λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν δυσμενώς τις νοητικές λειτουργίες (π.χ. αντιχολινεργικά, β-αναστολείς), τα μεταβολικά νοσήματα (ΣΔ, έλλειψη B12, φυλλικού οξέος), τα συστηματικά νοσήματα, οι ενδοκρανιακές χωροκατακτητικές εξεργασίες (π.χ.

καλοήθη και κακοήθη νεοπλάσματα, χρόνιο υποσκληρίδιο αιμάτωμα) και η χρόνια υποξία (ΧΑΠ, υπνική άπνοια, καρδιακή ανεπάρκεια).

Μετά την ολοκλήρωση του παραπάνω κλινικοεργαστηριακού ελέγχου, η αιτιολογική διάγνωση στις εκφυλιστικές και την αγγειακή άνοια τίθεται με βάση τα καθιερωμένα διαγνωστικά κριτήρια. Στη διαφορική διάγνωση και τον καθορισμό της βαρύτητας της άνοιας, χρήσιμη είναι και η εκτίμηση των νοητικών λειτουργιών με ειδικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες (χορηγούμενες από ιατρό ή νευροψυχολόγο).

Ειδική θεραπεία των νοητικών διαταραχών στις άνοιες

Νόσος του Alzheimer

Οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης

Οι αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (ΑΑΧΕ): donepezil, ριβαστιγμίνη και γαλανταμίνη, έχουν ως στόχο τη σταθεροποίηση (μερικές φορές και την βελτίωση για ένα διάστημα μηνών) της νοητικής κατάστασης των ασθενών με νόσο του Alzheimer. Η εγκεκριμένη τους ένδειξη είναι για τη θεραπεία της ήπιας έως μέσης βαρύτητας νόσου του Alzheimer

Οι μελέτες σύγκρισης μεταξύ των 3 ΑΑΧΕ δεν έχουν δείξει υπεροχή καμιάς από τις 3 έναντι των άλλων. Ωστόσο, το ένα τρίτο περίπου των ασθενών με νόσο Alzheimer δεν φαίνεται να επωφελούνται από τη χολινεργική θεραπεία, ενώ μέχρι σήμερα δεν έχουν καθοριστεί ποια κλινικά χαρακτηριστικά θα μπορούσαν να προβλέψουν αν ένας ασθενής πρόκειται να επωφεληθεί από τη θεραπεία με έναν ΑΑΧΕ. Είναι σωστό να δοκιμαστούν και οι 3 ουσίες προτού να χαρακτηριστεί ο ασθενής ως μη ανταποκρινόμενος στους ΑΑΧΕ.

Έναρξη της θεραπείας: η χρήση αυτών των φαρμάκων πρέπει να γίνεται μόλις τεθεί η διάγνωση της ΝΑ. Γενικά, οι ΑΑΧΕ εισάγονται στη μικρότερη δοσολογία και στη συνέχεια η δοσολογία αυξάνεται σε μηνιαία μεσοδιαστήματα ως τη μέγιστη καλά ανεκτή δόση. Τα φάρμακα αυτά έχουν επίσης αποδεδειγμένη ευεργετική επίδραση στις διαταραχές της συμπεριφοράς (ιδίως στην απάθεια, την ευερεθιστότητα και το άγχος) αλλά και στη βελτίωση της καθημερινής λειτουργικότητας των ασθενών.

Οι παρενέργειες αυτών των φαρμάκων είναι δόσοεξαρτώμενες και είναι συνήθως χολινεργικού τύπου: κοιλιακά άλγη, ανορεξία, ναυτία, έμετος, διάρροια, βραδυκαρδία, συγκοπτικά επεισόδια, τρόμος, απώλεια βάρους, παθολογικά όνειρα, ζάλη, κεφαλαλγία, αϋπνία, κράμπες, περιφερικό οίδημα, και κόπωση. Σε ασθενείς με καρδιολογικό ιστορικό ή βραδυκαρδία, θα πρέπει να γίνεται έλεγχος με ΗΚΓ γράφημα πριν τη χορήγησή τους.

Η συγχορήγηση περισσότερων του ενός ΑΑΧΕ ταυτόχρονα, δε συνίσταται καθότι η πιθανότητα επαγωγής χολινεργικών παρενεργειών είναι σημαντικά μεγαλύτερη. Οι ενδείξεις για τη μετάβαση από έναν ΑΑΧΕ σε κάποιον άλλο περιλαμβάνουν την εμφάνιση μη αντιμετωπίσιμων παρενεργειών, ή την αποτυχία επιβράδυνσης της προόδου της νοητικής έκπτωσης, μετά από δοκιμή θεραπείας, διάρκειας τουλάχιστον 3 όμως μηνών.

Ανταγωνιστές γλουταμινικού

Η μεμαντίνη, ένας μερικός ανταγωνιστής των υποδοχέων NMDA, έχει επίσημη ένδειξη χορήγησης για την αντιμετώπιση της μέτριας έως βαριάς νόσου Alzheimer. Τα ευεργετικά της αποτελέσματα είναι στις νοητικές λειτουργίες, στις διαταραχές της συμπεριφοράς και την καθημερινή λειτουργικότητα των ασθενών.

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

Συγχορήγηση: Οι μελέτες συγχορήγησης της μεμαντίνης με έναν ΑΑΧΕ έχουν δείξει αντικρουόμενα μέχρι στιγμής αποτελέσματα. Έτσι, η «διπλή θεραπεία» δεν είναι, προς το παρόν τουλάχιστον, ενδεδειγμένη.

Οδηγίες χορήγησης της ειδικής φαρμακευτικής αγωγής για τη νόσο του Alzheimer με βάση την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων ανάλογα με το στάδιο της νόσου (Με βάση τις ενδείξεις χορήγησης από την ΕΜΕΑ)

- **Νόσος Alzheimer ήπιου σταδίου (MMSE > 20): χορήγηση ενός ΑΑΧΕ (δονεπεξίλη, ριβαστιγμίνη, γαλανταμίνη)**
- **Νόσος Alzheimer μέσου σταδίου (10 < MMSE < 20): χορήγηση ενός ΑΑΧΕ ή της μεμαντίνης**
- **Νόσος Alzheimer προχωρημένου σταδίου (MMSE < 10): χορήγηση της μεμαντίνης**

Διακοπή της θεραπείας: Στο πολύ προχωρημένο στάδιο της νόσου (MMSE<2) και όταν ο ασθενής φαίνεται να μην έχει πλέον συνειδητή επικοινωνία με το περιβάλλον μπορεί να κανείς να δοκιμάσει τη διακοπή χορήγησης της ειδικής φαρμακευτικής αγωγής.

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

Αγγειακή Άνοια

Η αντιμετώπιση των αγγειακών παραγόντων κινδύνου (ιδίως της υπέρτασης, του ΣΔ και της υπερχοληστεριναιμίας) και των καρδιακών παθήσεων είναι καθοριστικής σημασίας για την πρόληψη της εξέλιξης της νόσου. Η συνύπαρξη εγκεφαλικών βλαβών αγγειακής αιτιολογίας και νόσου του Alzheimer είναι ιδιαίτερα συχνή και δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χορήγηση ειδικής αγωγής για τη νόσου του Alzheimer. Όμως, η ειδική θεραπεία με ΑΑΧΕ ή μεμαντίνη δεν έχει αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα για την αντιμετώπιση της άνοιας με αμιγώς αγγειακή αιτιολογία.

Άνοια με σωμάτια Lewy και Άνοια της νόσου του Parkinson

Αρκετές μέχρι σήμερα ελεγχόμενες μελέτες η ριβαστιγμίνη έχει δείξει ότι οι ΑΑΧΕ έχουν ευεργετική επίδραση και στην άνοια με σωμάτια του Lewy (expert opinion) και την άνοια της νόσου Parkinson, στις οποίες βελτιώνουν κυρίως τις διαταραχές της συμπεριφοράς και τις ψευδαισθήσεις. Επίσης, πολύ πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει θετική δράση της μεμαντίνης σε ασθενείς με τις προαναφερόμενες άνοιες (expert opinion).

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

Μετωποκροταφική εκφύλιση, Προϊούσα Υπερπυρηνική παράλυση,

Φλοι-βασική εκφύλιση

Δεν υπάρχει προς το παρόν καμία ενδεδειγμένη θεραπεία για την ειδική αντιμετώπιση αυτών των παθήσεων. Οι ΑΑΧΕ δεν έχουν θετικά αποτελέσματα στους ασθενείς με μετωποκροταφική εκφύλιση, στους οποίους συχνά επιβαρύνουν τις διαταραχές της συμπεριφοράς. Η θεραπεία με λεβοντόπα μπορεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών να βελτιώσει τα κινητικά συμπτώματα στους ασθενείς με Προϊούσα Υπερπυρηνική Παράλυση ή Φλοιο-βασική εκφύλιση. (expert opinion).

Θεραπεία των νευροψυχιατρικών διαταραχών (ΝΨΔ) στις άνοιες

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

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

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

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

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

Επειδή η χρήση των τυπικών αντιψυχωσικών (π.χ. χλωροπρομαζίνη, αλοπεριδόλη) συνοδεύεται συχνά από καταστολή, εξωπυραμιδικά συμπτώματα και πτώσεις, προτιμάται η χορήγηση των νεότερων άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων όπως η κουετιαπίνη, η κλοζαπίνη, η ρισπεριδόνη, η ολανζαπίνη, η ζιπρασιδόνη και η αριπιπραζόλη (expert opinion). (βλ. πίνακα 2). Αυτά προκαλούν σημαντικά λιγότερες παρενέργειες από το εξωπυραμιδικό σύστημα (δυσκαμψία, βραδυκίνησια, τρόμος, πτώσεις, όψιμη δυσκίνησια, νευροληπτικό σύνδρομο) σε σχέση με τα συμβατικά νευροληπτικά φάρμακα. Δεδομένου όμως ότι η χρήση τους φαίνεται ότι συνδέεται με αυξημένη

πιθανότητα καρδιαγγειακών επιπλοκών (ΑΕΕ, συγκοπή, αιφνίδιος θάνατος), τα αντιψυχωσικά φάρμακα πρέπει να χρησιμοποιούνται όσο το δυνατόν λιγότερο συχνά και στις χαμηλότερες δυνατές δόσεις. Παράλληλα πρέπει να καταβάλλονται προσπάθειες για τη μη φαρμακευτική αντιμετώπιση των ΝΨΔ και την ταχεία μείωση και διακοπή τους.

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

Τέλος, ειδικά στη μετωποκροταφική εκφύλιση όπου έχει φανεί ότι συμπτώματα όπως η άρση των αναστολών, η σφοδρή επιθυμία υδατανθράκων, οι ψυχαναγκασμοί, η ευερεθιστότητα και η παρορμητικότητα, που οφείλονται σε σεροτονινεργικό έλλειμμα, μπορεί να αποκρίνονται στους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) ή στην τραζοδόνη, έναν άτυπο σεροτονινεργικό παράγοντα. (expert opinion).

Όμως, οι βαριές ΝΨΔ της μετωποκροταφικής άνοιας, όπως η έντονη άρση αναστολών, και η επιθετικότητα, χρειάζονται θεραπεία με νευροληπτικά, κατά προτίμηση βέβαια με τα άτυπα.

Κατάθλιψη

Η κατάθλιψη είναι ένα πολύ συχνό σύμπτωμα στις άνοιες και ειδικά στη ΝΑ παρατηρείται στο 20-40% των ασθενών. Συνδέεται δε με κυτταρική απώλεια στον υπομέλανα τόπο και με μειωμένο αριθμό θέσεων επαναπρόσληψης σεροτονίνης στο φλοιό. Για τη θεραπεία της κατάθλιψης στην άνοια προτιμώνται οι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) οι οποίοι έχουν λιγότερες παρενέργειες από τα τρικυκλικά φάρμακα τα οποία έχουν αντιχολινεργικές ιδιότητες και μπορεί να αυξήσουν τη νοητική και τη λειτουργική έκπτωση στους ανοϊκούς ασθενείς. Από τους SSRI, η σιταλοπράμη και η σετραλίνη είναι ιδιαίτερα καλά ανεκτές σε ασθενείς με άνοια και έχουν καλό αποτέλεσμα και στην αντιμετώπιση του άγχους. Μπορεί όμως επίσης να χορηγήσει κανείς εναλλακτικά και τα υπόλοιπα φάρμακα αυτής της κατηγορίας όπως παροξετίνη, φλουοξετίνη κ.λ.π. Σε περίπτωση όμως κατάθλιψης που ανθίσταται στα παραπάνω μπορεί να γίνει θεραπεία με έναν εκλεκτικό αναστολέα της επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης (SNRI) (μιρταζαπίνη, βενλαφαξίνη, ντουλοξετίνη) ή με την βουπροπιόνη. Τέλος στις

σπάνιες ανθιστάμενες στην παραπάνω θεραπεία περιπτώσεις, μπορεί να δοκιμαστεί η χορήγηση των τρικυκλικών φαρμάκων.

Ήπια Νοητική Έκπτωση (HNE)

Η κατάσταση αυτή αφορά ένα σημαντικό τμήμα του πληθυσμού των ηλικιωμένων (~10%) και αντιστοιχεί σε ένα μεταβατικό στάδιο μεταξύ του φυσιολογικού και της άνοιας. Χαρακτηρίζεται από ήπιου βαθμού έκπτωση της μνήμης (ή και άλλων νοητικών λειτουργιών) που δεν προκαλεί όμως έκπτωση στην καθημερινή λειτουργικότητα του ατόμου. Ο γενικός κλινικό-εργαστηριακός έλεγχος που πρέπει να γίνει, είναι ίδιος όπως αναφέρεται παραπάνω για τις άνοιες, για τον αποκλεισμό δευτεροπαθών-δυννητικά αναστρέψιμων αιτίων. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, η HNE εξελίσσεται μετά από διάστημα ετών στην κατάσταση της άνοιας (συνηθέστερα από τη νόσο του Alzheimer).

Δεν υπάρχει προς το παρόν καμία ενδεδειγμένη ειδική προφυλακτική θεραπεία για την αναστολή της εξέλιξης της HNE προς την άνοια. Οι μελέτες που έγιναν με αυτό το στόχο είχαν αρνητικά αποτελέσματα. Σε αυτές έχει δοκιμαστεί η χορήγηση πληθώρας παραγόντων: αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης, βιταμίνη E, σελεγγιλίνη, τα εκχυλίσματα του ginkgo biloba, πιαρακετάμη, ανιρασετάμη, ΜΣΑΦ, ορμόνες (DHEA και οιστρογόνα), στατίνες, ω3 λιπαρά οξέα.

Ορισμένοι από τους παραπάνω παράγοντες ενδέχεται να έχουν μικρή θετική επίδραση στην κατάσταση της HNE. Κανένας τους όμως δεν αποτελεί ενδεδειγμένη θεραπεία για την κατάσταση αυτή.

Πίνακας 1: δοσολογία, συχνότητα και τιτλοποίηση της συμπτωματικής θεραπείας ΝΑ

Ουσία	Δράση	εναρκτήρια δόση	τιτλοποίηση	Μέγιστη δόση	Μεταβολισμός
Δονεζεπίλη	AAXE	5 mg 1 X 1	αύξηση κατά 5 mg μετά από 1 μήνα	10 mg/ημ	ηπατικός, CYP2D6, CYP3A4
Ριβαστιγμίνη	AAXE και αναστολέας βουτυρυλχολινεστερράσης	1,5 mg 1X2 4,6 mg αυτοκόλλητο 1X1	αύξηση κατά 1,5 mg δις/ημ ημερησίως κάθε 1 μήνα 9,5 mg αυτοκόλλητο μετά 1 μήνα	12 mg 9,5 mg/ημ αυτοκόλλητο	νεφρική κάθαρση
Γαλανταμίνη	AAXE και τροποποιητής νικοτινικού υποδοχέα	8 mg: 1X1	αύξηση κατά 8 mg μετά από 4-6 εβδομάδες εφόσον είναι ανεκτό	24 mg/ημ	ηπατικός, CYP2D6, CYP3A4
Μεμαντίνη	ανταγωνιστής NMDA	5 mg: 1X1	αύξηση κατά 5 mg/ εβδομάδα εφόσον είναι ανεκτό	20 mg/ημ	κυρίως νεφρική κάθαρση