

Tomasz Litwin, Marika Litwin, Joanna Seniów

Afazja poudarowa – farmakologiczne wspomaganie terapii zaburzeń językowych

Poststroke aphasia – pharmacological supporting of speech therapy

II Klinika Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Zaburzenia językowe o typie afazji występują u około jednej czwartej populacji chorych po udarach mózgu, drastycznie pogłębiając inwalidztwo i pogarszając rokowanie co do wyzdrowienia. Standardowe postępowanie terapeutyczne zwykle ogranicza się do terapii logopedycznej. W artykule przedstawione są zagadnienia teoretyczne oraz wstępne kliniczne efekty farmakologicznego wspierania rehabilitacji chorych z afazją.

Summary

Aphasia occurs in about 25% poststroke patients. It worsens outcome and increases disability. Typical rehabilitation of patients with aphasia is limited to speech therapy. In this article authors presented efficiency of pharmacological supporting such therapy.

Słowa kluczowe: afazja, udar mózgu, rehabilitacja

Key words: aphasia, stroke, rehabilitation

Afazja jest częstą konsekwencją udaru mózgu i według różnych statystyk występuje u około 21–38% tej populacji pacjentów (9). Zaburzenia afatyczne z definicji dotyczą systemu językowego, nie są zatem utrudnieniem motorycznej realizacji czynności mowy i należy je odróżniać od dyzartrii. Chory z afazją może ujawniać trudności z formułowaniem językowych wypowiedzi (począwszy od morfemów do bardziej złożonych jednostek językowych, a więc fraz, zdań itd.) i/lub mieć trudności z ich odbiorem, zarówno w zakresie percepcji, jak i interpretacji znaczenia. Zaburzenia obejmują – choć zwykle z różnym stopniem nasilenia – zarówno język mówiony, jak i pisany, a nawet kodowany gestowo.

Obraz kliniczny zespołów afazji zależy przede wszystkim od lokalizacji uszkodzenia mózgowego (korowego, jak i podkorowego). Choć u chorego z afazją dominują zaburzenia funkcji werbalnych, inne zdolności poznawcze (np. myślenie abstrakcyjne, spostrzeganie, uwaga, pamięć i uczenie się) są zwykle również osłabione. Szczegółowa ocena diagnostyczna chorego – przeprowadzana najczęściej przez neuropsychologa lub logopedę – jest podstawą do zaprojektowania zindywidualizowanego programu rehabilitacji.

Rutynowe postępowanie rehabilitacyjne w afazji ogranicza się zwykle do różnego typu ćwiczeń czynności językowych prowadzonych przez logopedę lub neuropsychologa.

W ostatnich latach w piśmiennictwie pojawiają się doniesienia o możliwościach farmakologicznego wspierania rehabilitacji chorych z zaburzeniami mowy (oraz z zaburzeniami ruchowymi) poprzez stymulację różnych układów neurotransmiterów wpływających na funkcjonalną reorganizację neuronalną. (1, 7, 8, 16). W tym celu próbuje się najczęściej stosować leki aktywujące – w różnych mechanizmach – korę przedczołową.

Ma to uzasadnienie m.in. ze względu na nadrzędną rolę tego obszaru mózgu w regulacji uwagi, organizacji i kontroli własnych działań, napędu i motywacji – a więc funkcji mających zasadniczy wpływ na efektywność rehabilitacji, opierającej się w dominującym stopniu na zdolności uczenia się.

Stymulowana lekami reorganizacja funkcjonalna dokonuje się poprzez tworzenie się nowych połączeń synaptycznych, zastępujących uszkodzone fragmenty neuronalnego układu funkcjonalnego dla określonej czynności (np. czynności nazywania, powtarzania, itd.). Intensywność tego procesu związana jest z działaniem poszczególnych układów neurotransmiterów, których wpływ na końcowy efekt przebudowy układów funkcjonalnych tłumaczony jest różnorodnie.

Dopamina

Od wielu lat wiadomo, że – głównie poprzez receptory dopaminergiczne D1 – dopamina wpływa na aktywację kory przedczołowej, powodując poprawę funkcjonowania poznawczego i regulacji zachowania. Istotnym jest również fakt – ujawniony w badaniach i różnie interpretowany – że w stanie stresu następuje wzrost stymulacji dopaminergicznej struktur przedczołowych. W doświadczeniach na małpach, Arnsten, Goldman-Rakic i Murphy (2, 3, 4) stwierdzili, że hyperdopaminergiczne mechanizmy powodują znacznie większe uszkodzenie oraz same mogą powodować pogorszenie funkcji poznawczych. Ci sami autorzy opisywali również korzyści ze stosowania małych dawek agonistów receptorów D1 w modulowaniu funkcji kory przedczołowej.

Zrozumiałe, że wobec takich obiecujących informacji pojawiły się próby wykorzystywania stymulacji struktur przedczołowych w rehabilitacji chorych z ogniskowym uszkodzeniem mózgu, poprzez stosowanie małych dawek dopaminy (preparaty lewodopy), lub agonistów dopaminergicznych (bromokryptyna). Dotyczy to zarówno terapii zaburzeń ruchowych (12), jak i behawioralno-poznawczych (10).

Norepinefryna

W wielu badaniach wykazano, że poprzez receptory postsynaptyczne alfa-2 w korze przedczołowej noradrenalina (NA) wywiera pozytywny wpływ na funkcje poznawcze regulowane przez te regiony mózgu. W modelach zwierzęcych na

małpach Arnsten, Goldman-Rakic i Li (2, 3, 4) niezależnie stwierdzali poprawę pamięci dotyczącej prostych czynności wykonywanych wielokrotnie po podaniu agonistów alfa-2-adrenergicznych, przy zupełnym odwróceniu efektu po zastosowaniu alfa-antagonistów (prazosyna, yohimbina). Niestety substancje działające agonistycznie na alfa-2 receptory powodowały również szereg działań niepożądanych (hypotensję, nadmierną senność), zmniejszając tym samym możliwość stosowania ich u ludzi. Przyczynę występowania takich objawów ustalono po znalezieniu kilku podtypów receptorów alfa 2: A, B i C. Badając je stwierdzono, że stymulowanie receptorów alfa-2A daje zwiększoną aktywność elektrofizjologiczną kory przedczołowej bez objawów sedacji i spadków ciśnienia tętniczego, w przeciwieństwie do stymulacji receptorów alfa-2B i C. Ze względu na mechanizm działania, dość oczywistym staje się fakt zupełnego braku efektu stosowania agonistów alfa-2 w przypadku obustronnego uszkodzenia kory przedczołowej u małp (1, 2). Obserwacje te stały się punktem wyjścia do stosowania farmakologicznej stymulacji adrenergicznej w rehabilitacji chorych po udarze mózgu (klonidyna, guanfacyna, amfetamina).

Serotonina

Nie ma wielu badań dotyczących wpływu serotoniny (5HT) na modulowanie czynności kory przedczołowej, a dostępne dane są często sprzeczne. W modelach zwierzęcych (szczury) stosowanie antagonistów 5HT₃ nie wpływało na poprawę pamięci, a ubytek neuronów serotonergiczných w grzbietowo-bocznej części kory przedczołowej także nie powodował zaburzeń pamięci(1). U małp stosowanie antagonistów receptorów serotoninowych 5HT₃ nie wpływało na pamięć, ale poprawiało wzrokowe różnicowanie bodźców zależne od kory skroniowej (tylnej części) Na podstawie tych obserwacji stwierdzono, że wpływ 5HT dotyczy raczej funkcji związanych z tylnymi obszarami kory skroniowej tylko z możliwością minimalnego wpływu na korę przedczołową. Mimo to podjęto próby stosowania przedstawiciela SSRI (selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny) – fluoksetyny w rehabilitacji (8).

W badaniach tych Dam i wsp. (8) stwierdzili lepsze rokowanie dla pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu przyjmujących leki serotoniny.

Działanie to może być związane z wpływem serotoniny na reorganizację neuronalną – plastycznością mózgu, jakkolwiek bardziej prawdopodobny jest tu mechanizm działania przeciwdepresyjnego, ponieważ wystąpienie depresji znacznie pogarsza rokowanie rehabilitacji chorych po udarze mózgu.

Acetylocholina

Wpływ acetylocholinoj na aktywność kory przedczołowej jest nie do końca wyjaśniony. Brakuje przekonujących dowodów wyprowadzonych z badań na zwierzętach, z bezpośrednim podawaniem neuromodulatorów cholinergiczných do

kory przedczołowej. W modelach zwierzęcych stosowanie skopolaminy (antagonista receptorów muskarynowych) poprawiało funkcje pamięci u małp (5). Obserwacje te zostały również potwierdzone u ludzi (5). Opisywane wyniki związane były raczej z pozytywnym wpływem na hipokamp niż korę przedczołową. Wydaje się, że główne mechanizmy oddziaływania układu cholinergicznego na funkcje poznawcze (w tym pamięć) związane są z korą ciemieniową i hipokampem.

Perspektywy stosowania praktycznego neuromodulatorów

Na podstawie modeli zwierzęcych i w oparciu o teoretyczną wiedzę na temat możliwości farmakologicznego wspierania procesu rehabilitacji, podjęto próby kliniczne stosowania leków u chorych poddawanych terapii ruchowej i kognitywnej (11, 14). Praktyczne zastosowanie trzech głównych typów farmakologicznego wspomaganie rehabilitacji wymaga dokładniejszego przedstawienia klinicznych prób stymulacji noradrenergicznej (amfetamina), dopaminergicznej (lewodopa) i serotonergicznej (fluoksetyna).

- Badania z d-amfetaminą (16, 17) przeprowadzone zostały przez D. Walker-Batson i współpracowników na grupie 25 pacjentów z afazją (Broca, Wernickego, przewodzenia i globalną) po pierwszym udarze niedokrwiennym mózgu, z ogniskowym uszkodzeniem w obszarze unaczynienia przez tętnicę środkową lewą.

Pacjenci zostali zakwalifikowani do badania na podstawie ścisłych kryteriów włączenia (między innymi wiek: 41–71 lat, nasilenie afazji w skali PICA/*Porch Index of Communicative Abilities*/ pomiędzy 10–70 pkt. traktowane również jako stan wyjściowy w trakcie terapii afazji) i kryteriów wyłączenia (zaburzeniami kardiologicznymi i endokrynologicznymi). Pacjenci biorący udział w badaniu otrzymywali co 3–4 dni, przez pięć tygodni d-amfetaminę lub placebo w pojedynczej dawce 10 mg, na 30 minut przed rozpoczęciem terapii mowy. Następnie oceniani byli w skali PICA po tygodniu oraz po 6 miesiącach od początku terapii. Okazało się, że stosowanie d-amfetaminy powodowało znacznie szybszą poprawę czynności mowy, rejestrowaną już po tygodniu (wzrost wartości na skali PICA średnio o 16,7 pkt. w grupie przyjmującej lek oraz o 11,3 pkt. w grupie z placebo). Jeszcze bardziej widoczna była poprawa po 6 miesiącach (wzrost o 25,2 pkt. w grupie z lekiem oraz 17,7 pkt. w grupie z placebo). Najwyższe wskaźniki poprawy uzyskali pacjenci z afazją Broca i afazją przewodzenia. Mimo bardzo obiecujących rezultatów tej pracy, trudno oczekiwać powszechnego zastosowania d-amfetaminy, ze względu na uboczne skutki leku. Warto zauważyć, że w trakcie badania pilotażowego zanalizowano 850 pacjentów (w ciągu 4 lat), z których tylko 21 spełniało przyjęte kryteria wyłączenia i włączenia do próby. Uwarunkowane było to m.in. kryteriami wyłączenia związanymi z chorobami układu krążenia, które w wieku starszym występują bardzo często, co znacznie ogranicza możliwości zastosowania d-amfetaminy w rehabilitacji poudarowej. Przeprowadzono również badania z izomerami amfetaminy (formą lewoskrętną), jednak ze znacznie gorszymi wynikami.

Badania efektu stosowania lewodopy, w połączeniu z fizjoterapią, w rehabilitacji chorych z niedowładami po przebyłym udarze niedokrwiennym mózgu przeprowadził Scheidtmann i współpracownicy (13) w grupie 53 pacjentów. Oceniane były efekty rehabilitacji w okresie pomiędzy 3 tygodniami a 6 miesiącami, po pierwszym w życiu udarze mózgu. Pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymywali lewodopę 100 mg/d lub placebo w jednej dawce, 30 minut przed ćwiczeniami z fizjoterapeutą przez okres 6 tygodni. Sprawność motoryczna pacjentów była oceniana trzykrotnie w skali *Rivermead Motor Assessment (RMA)*, wyjściowo, po trzech i po sześciu tygodniach terapii. Wyniki ujawniły w obu grupach znaczącą statystycznie poprawę, jakkolwiek była ona większa w grupie z lewodopą. Pacjenci z grupy wspomaganej lekiem wcześniej zaczęli chodzić bez pomocy, w porównaniu do grupy z placebo. 50% chorych z grupy z lewodopą miało końcowe wyniki w skali RMA > 10, w porównaniu do 27% osób z takim wynikiem w grupie z placebo. Podobne różnice stwierdzano po zróżnicowaniu grup w zależności od stopnia wyjściowej niesprawności.

Znacznie mniejsze, w porównaniu z d-amfetaminą, ograniczenia przy stosowaniu lewodopy oraz korzystne rezultaty opisanej pracy eksperymentalnej zachęcają do dalszych badań nad efektem wspierającego leczenia lewodopą chorych po uszkodzeniu mózgu w okresie rehabilitacji.

● Stosowanie leków przeciwdepresyjnych jako stymulatorów zdrowienia w okresie rehabilitacji. Dam i współpracownicy (8) zbadali wpływ na proces zdrowienia inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny – fluoksetyny oraz wychwyty zwrotnego noradrenaliny – maprotyliny. Do badania włączono 52 pacjentów po przebyłym udarze niedokrwiennym mózgu z następczymi deficytami ruchowymi. Pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymywali: placebo, maprotilinę 150 mg/d lub fluoksetynę 20 mg/d, w połączeniu z klasyczną terapią ruchową i psychologiczną przez 3 miesiące. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniu oceniani byli wyjściowo oraz w trakcie badania w skalach Bartela (IB) oraz skali depresji HDRS (*Hamilton Depressive Rating Scale*). Uzyskane wyniki badania potwierdziły, że stosowanie fluoksetyny korzystnie wpływało na rehabilitację chorych po udarze mózgu, w przeciwieństwie do maprotyliny, której stosowanie dawało gorsze wyniki w porównaniu do placebo (poprawa oceniana w skali IB wynosiła 36% w grupie fluoksetyny – 21% w grupie placebo i tylko 16% w grupie maprotyliny). Badanie to potwierdziło korzystny wpływ wzmocnienia transmisji serotonergicznego na powrót utraconych funkcji po uszkodzeniu mózgu. Ujemny efekt działania maprotyliny (nasila transmisję noradrenergiczną) w terapii ruchowej autorzy tłumaczą równoczesnym działaniem antycholinergicznym tego leku. Pomimo obiecujących rezultatów, w przedstawionym badaniu, niestety zaobserwowano szereg efektów niepożądanych, związanych z działaniem leków przeciwdepresyjnych, a więc senność, wymioty, a nawet napady padaczkowe (leki przeciwdepresyjne obniżają próg drgawkowy), co znacznie ogranicza optymizm terapeutyczny wobec słuszności zastosowania tych leków we wspomaganie rehabilitacji.

Wpływ piracetamu na postępy w terapii afazji oceniano w badaniach Keslera i współpracowników (12). Analizowano proces zdrowienia 24 pacjentów z różnymi rodzajami afazji i o różnym nasileniu, w wieku 18–75 lat, włączonych do próby po 2 tygodniach od przebytego udaru niedokrwiennego. Pacjenci ci otrzymywali piracetam lub placebo w ilości 2400 mg/d w dwóch dawkach przez 6 tygodni w połączeniu ze standardową terapią mowy. Skuteczność leczenia afazji oceniana była na podstawie dwóch testów afazji (*Aachen Aphasia Test* oraz *Token Test*). Powrót funkcji na poziomie mózgowym monitorowano przy użyciu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). W końcowych wynikach testów neuropsychologicznych uzyskano znamiennej statystycznie poprawę w obu grupach, ale w grupie placebo efekt widoczny był tylko w pisaniu oraz rozumieniu mowy, natomiast w grupie otrzymującej piracetam poprawę udokumentowano w zakresie wszystkich ocenianych funkcji językowych. W neuroobrazowaniu metodą PET stwierdzono w grupie piracetamu – w porównaniu z placebo – większą aktywację struktur zakrętów skroniowego poprzecznego, tylnego-górnego oraz czołowego dolnego. W grupie placebo zwiększoną aktywacją obserwowano tylko w okolicy Broca. Ze względu na nieliczne przeciwwskazania (niewydolność nerek) piracetam wydawał się lekiem dość bezpiecznym we wspomaganiu rehabilitacji, ale czy wystarczająco skutecznym?

Między innymi na podstawie tych badań przeprowadzono duże wieloośrodkowe badania z zastosowaniem piracetamu w udarze niedokrwiennym mózgu – PASS I i PASS II (*Piracetam Acute Stroke Study*), które niestety nie potwierdziły obiecujących wyników z wcześniej cytowanych prac (9). We wnioskach PASS I stwierdzono, że piracetam nie wpływał na poprawę stanu neurologicznego i funkcjonalnego u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu. Zweryfikowało to obiecujące wcześniej obserwacje co do perspektyw stosowania piracetamu w neurorehabilitacji.

Inne, mniej spektakularne w efektach, próby stosowania leków wspomagających proces zdrowienia po uszkodzeniu mózgu dotyczyły:

- Donepezylu (Ariceptu) – Tanaka i współpracownicy (15) udowodnili poprawę niektórych funkcji językowych (nazywanie) przy stosowaniu cholinergicznej terapii wspierającej konwencjonalną rehabilitację chorych z afazją. Berthier i wsp. (6) również potwierdzili pozytywny efekt stosowania donepezylu u pacjentów z przewlekłą afazją poudarową, oceniając efekt stosowania leku przez 16 tygodni z znamiennej poprawą w skalach AQ (*Aphasia Quotient*) oraz WAB (*Western Aphasia Battery*).
- Bromokryptyny (Bromergonu) jako agonisty dopaminergicznego – Bragoni i współautorzy oraz Gold i współpracownicy (7, 10) wykazali korzystny efekt stymulacji dopaminergicznej w połączeniu z klasyczną terapią mowy w grupie chorych z afazją.

W podsumowaniu należy podkreślić, że mimo pozytywnych i obiecujących wyników badań z zastosowaniem amfetaminy i lewodopy, jako leków wspomagających

jących proces skutecznej rehabilitacji chorych po uszkodzeniu mózgu, pamiętać należy, że zbyt krótki czas monitorowania oddziaływania leku oraz za mała liczba pacjentów biorących udział we wstępnych, na ogół tylko przesiewowych ocenach funkcjonowania badanych, znacznie ogranicza praktyczne wprowadzenie tych leków jako standardów farmakologicznych w rehabilitacji. Zniechęcają efekty uboczne i przeciwwskazania do podawania d-amfetaminy: nadciśnienie tętnicze > 160/100, zaburzenia rytmu serca, niestabilna choroba wieńcowa, stosowane leki alfa-adrenergiczne, czy też antydepresyjne. Biorąc pod uwagę, wzrastające z wiekiem, występowanie chorób układu krążenia, chorób wymagających stosowania leków adrenergicznych (np. przerost prostaty), czy też depresyjnych zaburzeń nastroju, możliwości zastosowania d-amfetaminy wydają się bardzo ograniczone. Pomimo dość wąskiej grupy pacjentów kwalifikujących się do przyjmowania d-amfetaminy, aktualnie w Stanach Zjednoczonych prowadzone jest pierwsze wielośrodkowe badanie z d-amfetaminą – AESR (*Amphetamine Enhanced Stroke Recovery Trial*) – w grupie 130 chorych z deficytami ruchowymi po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu. Na podstawie istniejących danych o wiele bardziej obiecującym w szerszym stosowaniu wydaje się preparat lewodopy, pozbawiony większości działań niepożądanych amfetaminy. Na razie jednak skuteczność i tego leku, jako przyspieszającego proces zdrowienia po uszkodzeniu mózgu, wymaga dalszych badań klinicznych o wymaganej najwyższej wiarygodności.

Piśmiennictwo

1. Altman H.J., Normile H.J., Galloway M.P., Ramirez A. i wsp. Enhanced spatial learning in rats following 5,7-DHT-induced serotonergic deafferentation of the hippocampus. *Brain Res.*, 1990, 518, 61–66.
2. Arnsten A.F.T.: Catecholamine regulation of the prefrontal cortex. *Journal of Psychopharmacology*, 1997, 11, 151–162.
3. Arnsten A.F.T., Cai J.X., Murphy B.L., Goldman-Rakic P.S.: Dopamine receptor D1 mechanisms in the cognitive performance of young adult and aged monkeys. *Psychopharmacology*, 1994, 108, 143–151.
4. Arnsten A.F.T., Cai J.X., Goldman-Rakic P.S.: The alfa-2 adrenergic agonist guanfacine improves memory in aged monkeys without sedative or hypotensive side effects. *Journal of Neuroscience*, 1988, 8, 4287–4298.
5. Bartus R.T., Johnson H.R.: Short-term memory in the rhesus monkey: disruption from anti cholinergic scopolamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1976, 5, 39–46.
6. Berthier M.L., Hinojosa J., Del Carmen M, Fernandez I.: Open-label study of donepezil in chronic poststroke aphasia. *Neurology* 2003, 60, 1218–1219.
7. Bragoni M., Altieri M., Di Piero V., Padovani I. i wsp.: Bromocriptine and speech therapy in non-fluent chronic aphasia after stroke. *Neuroscience* 2000, 21, 19–22.
8. Dam M., Tonin P., De Boni A., Pizzolato G. i wsp.: Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996, 27, 1211–1214.
9. De Deyn P., De Reuck J., Deberdt W., Vlietinck R i wsp.: Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. *Stroke* 1997; 28; 2347–2352.
10. Gold M., Van Dam D., Siliman E.R.: An open label trial of bromocriptine in nonfluent aphasia. *Brain and Language* 2000, 74, 141–156.

11. Johansson B.B.: Brain plasticity and stroke rehabilitation. *Stroke*, 2000, 31, 223–230.
12. Kessler J., Thiel A., Karbe H., Heiss W.D.: Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of post-stroke aphasic patients. *Stroke* 2000, 31, 2112–2116.
13. Scheidtmann K., Fries W., Muller F., Koenig E.: Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study. *Lancet* 2001, 358, 787–789.
14. Small S.L.: Pharmacotherapy of aphasia. *Stroke*, 1994, 25, 1282–1289.
15. Tanaka Y., Albert M.L. i wsp.: Cholinergic therapy for fluent aphasia. Paper presented at American Neurological Association meeting, Chicago, October 2001.
16. Walker-Batson D., Curtis S., Natarajan R. i wsp.: A double-blind, placebo controlled study of the use of amphetamine in the treatment of aphasia. *Stroke* 2001, 32, 2093–2098
17. Walker-Batson D., Smith P., Curtis S., Unwin H. I wsp.: Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke – further evidence. *Stroke*, 1995, 26, 2254–2259.