

Jacek Zaborski, Wojciech Wicha

Znaczenie farmakologii w rehabilitacji neurologicznej

Role of pharmacology in neurorehabilitation

II Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Okolo 90% pacjentów po przebytych udarze i urazie mózgu doświadcza utrwalonej niesprawności. Zasadniczą metodą usprawniania po uszkodzeniu układu nerwowego są: fizjoterapia i terapia neuropsychologiczna. Jednakże ich skuteczność jest w pewnym stopniu ograniczona. Dlatego od wielu lat prowadzone są próby zwiększenia efektywności rehabilitacji poprzez dodatkowe podawanie leków.

W oparciu o badania eksperymentalne wykazano, że stymulacja układu adrenergicznego może się przyczyniać do poprawy neuronalnej reorganizacji korowej (plastyczność mózgu).

Uzyskane dotychczas wyniki badań doświadczalnych i klinicznych są nie jednoznaczne. W części z nich wykazano pozytywne oddziaływanie leków zwiększających stężenie monoamin: amfetaminy i jej pochodnych, lewodopy, modafinyli.

Innym problemem klinicznym są leki, które w istotny sposób mogą zakłócić proces usprawniania. Należą do nich: benzodiazepiny, neuroleptyki, agoniści układu adrenergicznego (prazosyna, doksazosyna) oraz większość leków przeciwpadaczkowych.

Summary

After stroke and brain trauma approximately 90% of patients experience some persistent neurological disability. A main role in rehabilitation play physiotherapy and neuropsychological therapy. For many years due to limited effectiveness of rehabilitation, pharmacological methods to enhance results are researched.

Now days is supposed that main role in enhance of brain plasticity plays activation of alfa-adrenergic system as results of increased level of norepinephrine, dopamine and serotonin. On the theoretical backgrounds the possibility of use selected drugs in clinical practice to enhance effectiveness of neurorehabilitation could be possible. Those drugs may potentially promote recovery when added to a regimen of physiotherapy. The results of animal experiments and clinical trials remain unclear and now are not possible to recommended one drug to enhance neurological rehabilitation. There are: stimulants as amphetamine and methylphenidate, as well as, levodopa, fluoxetine.

Other drugs, such benzodiazepines, antiepileptic drugs, neuroleptics and alfa agonists such doxazosine and prazosine may have determined effect on neurological improvement. Therefore clinicians should avoid prescribing these drugs in patients undergoing neurological rehabilitation.

Słowa kluczowe: farmakoterapia, udar mózgu, uraz mózgu, rehabilitacja
Key words: pharmacotherapy, stroke, brain trauma, rehabilitation

Wstęp

W krajach rozwiniętych udar mózgu stanowi trzecią przyczynę zgonów i pierwszą trwałego inwalidztwa u ludzi dorosłych. Jedynie 5% tych, którzy przeżyli udar odzyskuje wystarczającą sprawność kończyny górnej by móc kontynuować dotychczasową pracę zawodową. Jednakże, aż 25% z nich będzie trwale „przykuta” do wózka inwalidzkiego. W konsekwencji oznacza to, że aż do 90% „ofiar udarów” może doświadczać trwałego upośledzenia funkcji ruchowej prowadzącej do niesprawności i inwalidztwa (25). Stale wzrasta liczba wypadków, w czasie których dochodzi do urazu mózgu, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia liczby chorych wymagających rehabilitacji neurologicznej. Te dwie grupy: pacjentów po udarach mózgu i urazach ośrodkowego układu nerwowego stanowią większość leczonych w ośrodkach rehabilitacji neurologicznej i to oni właśnie „mogą potrzebować” zwiększenia efektywności procesu usprawniania.

Poprawa warunków opieki nad chorymi z udarem: szybka hospitalizacja większości pacjentów w „oddziałach udarowych”, leczenie trombolityczne we wczesnej fazie udaru oraz szeroko stosowana prewencja wtórna spowodowały paradoksalnie wzrost liczby chorych wymagających rehabilitacji poudarowej. Dlatego zwiększenie efektywności rehabilitacji pacjentów z nabytym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego ma aspekt nie tylko medyczny, ale również społeczny i ekonomiczny.

Ze względu na to, że dotychczasowe techniki rehabilitacyjne nie są wystarczająco skuteczne, stale prowadzone są badania, zarówno kliniczne, jak i eksperymentalne, mające na celu poprawę efektywności rehabilitacji chorych z nabytym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (udar, uraz). Zarówno nowe techniki fizjoterapii (np. terapia wymuszona koniecznością, PNF), jak również metody elektrofizjologiczne (np. przezczaszkowa stymulacja magnetyczna) mające poprawić „jakość” procesu usprawniania są stale badane. Do chwili obecnej nie wykazano, aby jakaś konkretna technika usprawniania była bardziej efektywna od innej. Dlatego też, ze względu na ograniczoną skuteczność rehabilitacji stale poszukuje się dodatkowych sposobów, by uczynić ten proces bardziej efektywnym. Do stosowanych wcześniej technik fizjoterapeutycznych zaczęto próbować dołączać leczenie farmakologiczne, mające na celu poprawę skuteczności procesu usprawniania (21, 23).

Przez wiele lat obowiązywała teoria, że neurony człowieka dorosłego nie są zdolne do znaczącej regeneracji, na tyle intensywnej, by pozwoliła odtworzyć utraconą funkcję. Jednakże wiele badań eksperymentalnych wykazało, że taka możliwość prawdopodobnie istnieje. Jest to plastyczność mózgu. Pod pojęciem tym rozumiemy zdolność neuronów do ulegania trwałym zmianom w wyniku procesu uczenia się oraz ich rozwoju i kompensacji występującej po uszkodzeniu mózgu. Współczesne techniki usprawniania chorych po udarze mózgu w znaczącej mierze opierają się o możliwości dokonywania zmian plastycznych w mózgu (1, 2, 20).

Farmakologiczna modulacja stosowana w przebiegu rehabilitacji pacjentów po nabytym uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego stała się w ostatnich latach przedmiotem wielu badań doświadczalnych i klinicznych. Coraz liczniejsze dane potwierdzają znaczenie „kontrolowanego wzmocnienia” (farmakologicznego) w zwiększeniu plastyczności mózgu, a co za tym idzie, nasileniu poprawy funkcjonalnej (8, 24). Mimo że, w chwili obecnej nie dysponujemy dostatecznymi podstawami teoretycznymi, które by w pełni tłumaczyły znaczenie wzmocnienia farmakologicznego w procesie usprawniania, wyniki kilku przeprowadzonych badań wydają się być zachęcające (2).

W wyniku uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego dochodzi m.in. do znacznego obniżenia stężenia niektórych neuroprzekazników: noradrenaliny, dopaminy i serotoniny, jak również wtórnej „nadprodukcji” aminokwasów pobudzających (kwas glutaminowy i asparaginowy). Prowadzi to do nadmiernego pobudzenia receptorów: AMPA, NMDA oraz dla kwasu kainowego, co wiąże się z masywną ucieczką jonów potasu z komórki oraz jonów wapniowych do komórki, przyczyniając się do jej dalszego uszkodzenia neuronów. „Nadprodukcja” aminokwasów pobudzających skutkuje również obniżeniem stężenia dopaminy i noradrenaliny. Zjawiska te powodują narastające uszkodzenie neuronów i upośledzenie procesu korowej reorganizacji neuronalnej (plastyczność mózgu). Wydaje się, że można temu próbować zapobiegać podając antagonistów receptora NMDA, agonistów dopaminy lub innych monoamin, np. noradrenaliny.

Wykazano, że zwiększenie stężenia monoamin, przede wszystkim noradrenaliny nasila procesy naprawcze. Jednym z prawdopodobnych mechanizmów odpowiedzialnych za to zjawisko jest wzrost stężenia białka GAP-43 w wyniku stymulacji adrenergicznej. Białko to nasila procesy sproutingu (tworzenie nowych wypustek międzyneuronalnych) oraz nasila wzrost neuronów. Innym białkiem, którego produkcja wzrasta pod wpływem stymulacji adrenergicznej jest synaptofizyna. Powoduje ona nasilenie synaptogenezy, jak również zjawiska sproutingu (2, 11, 23).

Obserwowane w badaniach doświadczalnych: wzrost liczby neuronów, zwiększenie liczby oraz gęstości połączeń międzyneuronalnych, mogą stanowić racjonalne podstawy do stosowania leków w procesach naprawczych, jednakże całość mechanizmów procesu naprawczego nie została dotychczas w pełni wytłumaczona.

W tym momencie należy zastanowić się: czy i na ile można dane uzyskane w badaniach eksperymentalnych „mogą być przeniesione” do praktyki klinicznej? Obecnie uważa się, by jakieś postępowanie terapeutyczne mogło uzyskać rekomendacje, by stało się „standardem terapeutycznym” musi przejść długi i żmudny proces badań przedklinicznych i klinicznych. Rekomendacje mogą uzyskać jedynie te działania lecznicze, których skuteczność została potwierdzona przynajmniej w dwóch prawidłowo przeprowadzonych badaniach klinicznych (dostateczna liczebność grupy badanej, badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane, z losowym doбором uczestników). Na razie w rehabilitacji neurologicznej badań spełniających takie kryteria jest niewiele.

Dotychczas większość stosowanych procedur rehabilitacyjnych nie ma jeszcze wystarczającego potwierdzenia swojej skuteczności w badaniach klinicznych wymaganych przez EBM (*evidence base medicine* – medycyna oparta na faktach). Nie jest w pełni wiadomo: czy i na ile proces zdrowienia jest jedynie zjawiskiem spontanicznym, a na ile jest skutkiem stosowania procedur fizjoterapeutycznych? Dotychczasowe próby kliniczne były prowadzone przeważnie na małych grupach pacjentów ze stosunkowo krótkim okresem obserwacji. Jest to, między innymi, wynikiem zastrzeżeń natury etycznej. Wydaje się, że nie powinno się nikogo pozbawić dostępu do leczenia lub opóźnić jego stosowania. Jako, że w rehabilitacji wciąż nie ma „standardów postępowania”, dlatego nadal istnieje konieczność prowadzenia badań z grupą kontrolną nie poddawaną usprawnianiu. W większości prowadzonych badań w skład grupy kontrolnej wchodzi pacjenci oczekujący na rozpoczęcie terapii. Ocena skuteczności w rehabilitacji staje się wyjątkowo trudna, gdy chcemy równocześnie oceniać skuteczność działania podawanego dodatkowo preparatu. Wątpliwości może czasami budzić możliwość dokonania wiarygodnej i obiektywnej oceny uzyskanych wyników. Obecnie rehabilitacja „nie dorobiła się” jeszcze jednoznacznie zobiektywizowanej metody oceny swych działań. Wyniki uzyskane z badań są jeszcze na tyle dalekie od doskonałości, by mogły się stać podstawą do tworzenia rekomendacji dla danej metody usprawniania.

W 2004 roku ukazał się w *Annals of Neurology* artykuł redakcyjny autorstwa Stevena Smalla, poruszający między innymi problem skuteczności wspomaganie farmakologicznego w rehabilitacji neurologicznej, zwłaszcza funkcji poznawczych. Autor zwraca uwagę, że dotychczas uzyskane wyniki prowadzonych badań klinicznych nie są zachęcające. Dla żadnego z badanych preparatów nie wykazano jednoznacznej przydatności we wspomaganie procesu rehabilitacji neurologicznej. Jest to między innymi wynikiem licznych ograniczeń metodologicznych przeprowadzonych dotychczas badań. Należą do nich: zbyt mała liczebność badanych grup i zbyt krótki okres obserwacji, jak również brak zobiektywizowanych narzędzi oceny skuteczności. Dlatego według autora, jest zbyt wcześnie, by tworzyć zalecenia terapeutyczne. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań (zgodnych z EBM). Pomimo tych wszystkich wątpliwości wydaje się, że farmakologiczne wspomaganie procesu rehabilitacji będzie miało swoją przyszłość. Według Smalla największe nadzieje należy upatrywać w pochodnych amfetaminy i innych lekach pobudzających układ adrenergiczny oraz agonistach receptorów dopaminergicznych (18).

1998 roku Goldstein oparciu zarówno o prace doświadczalne na zwierzętach, jak i dostępne dane kliniczne dokonał podziału leków, które mogą być stosowane w trakcie rehabilitacji poudarowej na trzy zasadnicze grupy (9):

1. leki o działaniu korzystnym
2. leki o działaniu zdecydowanie niekorzystnym
3. leku bez istotnego wpływu na proces usprawniania.

Poszczególne grupy leków podane są w tabeli 1.

Tabela 1. Zestawienie leków mogących mieć pozytywny wpływ na skuteczność procesu rehabilitacji neurologicznej (wg Goldsteina) (9)

Oddziaływanie pozytywne	Oddziaływanie negatywne
Aminy katecholowe i ich pochodne <ul style="list-style-type: none"> ● noradrenalina ● amfetamina ● metylfenidat 	Inhibitory receptora $\alpha 1$ -adrenergicznego <ul style="list-style-type: none"> ● prazosyna ● doksazosyna
Dopamina i jej analogi <ul style="list-style-type: none"> ● lewodopa ● bromokryptyna 	Agonisci receptora $\alpha 2$ -adrenergicznego <ul style="list-style-type: none"> ● klonidyna
Antagoniści receptora NMDA <ul style="list-style-type: none"> ● amantadyna ● memantyna 	Neuroleptyki <ul style="list-style-type: none"> ● promazyna ● haloperidol
Inhibitory wychwytu wstecznego noradrenaliny <ul style="list-style-type: none"> ● reboksetyna 	Leki przeciwdepresyjne <ul style="list-style-type: none"> ● trazodon ● amitryptylina
Inhibitory wychwytu wstecznego serotoniny <ul style="list-style-type: none"> ● fluoksetyna 	Leki przeciwpadaczkowe <ul style="list-style-type: none"> ● fenytoina ● pochodne kw. walproinowego ● benzodiazepiny ● barbiturany
	Anksjolityki <ul style="list-style-type: none"> ● buspiron ● benzodiazepiny

LEKI O POZYTYWNYM ODDZIAŁYWANIU NA PROCES REHABILITACJI

Do grupy o pozytywnym oddziaływaniu na proces zdrowienia po nabytym uszkodzeniu układu nerwowego, zaliczono przede wszystkim monoaminy, ich prekursorów i agonistów receptorów dla monoamin oraz leki zwiększające ich stężenie. Zasadniczym miejscem produkcji noradrenaliny jest jądro miejsca sinawego w pniu mózgu, a dopaminy jądra podstawy (przede wszystkim istota czarna). Finalnym metabolitem dopaminy jest również noradrenalina (5% dopaminy ulega konwersji do noradrenaliny). W wyniku stymulacji układu α -adrenergicznego nasilają się procesy korowej reorganizacji neuronalnej w obu półkulach mózgu, między innymi po przez zwiększenie liczby synaps międzyneuronalnych i nasileniu transmisji w już istniejących (8, 9, 20).

Leki o działaniu α -adrenergicznym

D-amfetamina, jak i jej główny metabolit metyloamfetamina w sposób bardzo istotny stymulują układ α -adrenergiczny. Dokładny mechanizm działania amfetaminy i jej pochodnych nie jest w pełni poznany. Wiadomo, że nasila ona wydzielanie

z zakończeń presynaptycznych monoamin (noradrenalina, dopamina, serotonina) oraz hamuje ich wychwyt zwrotny ze szczeliny synaptycznej. Przyczynia się to do zmniejszenia „depresji” czynnościowej neuronów w wyniku uszkodzenia, nasila procesy naprawcze m.in. po przez reorganizację neuronalną kory.

Zarówno w pracach eksperymentalnych, jak i w części opublikowanych badań klinicznych wykazano poprawę efektywności rehabilitacji po podaniu d-amfetaminy. Oddziaływanie to było widoczne zarówno przy podawaniu samego leku, jak i w skojarzeniu z fizjoterapią (3, 16, 20).

W dwóch badaniach kontrolowanych przeprowadzonych przez Crisostomo i wsp. (1988) oraz Walker-Batsona i wsp. (1995) na niewielkich grupach chorych (odpowiednio: 8 i 10 chorych po udarze niedokrwiennym mózgu) wykazano, że dodanie d-amfetaminy w trakcie prowadzonego usprawniania ruchowego, pozytywnie wpływa na sprawność ruchową ocenianą w skali Fugl-Meyer i wartości skali ADL (3, 23).

W badaniu otwartym przeprowadzonym przez Sawaki i wsp. (2002), brało udział 6 zdrowych ochotników. Oceny, po jednorazowym podaniu 10 mg d-amfetaminy, dokonywano z zastosowaniem przezczaszkowej stymulacji magnetycznej. U badanych oceniano poprawę szybkości przewodzenia w wyniku zaprogramowanego treningu po podaniu leku. Stwierdzono istotną poprawę wartości parametrów elektrofizjologicznych (ruchowych potencjałów wywołanych) mogących świadczyć o nasileniu procesu plastyczności (14).

Jednakże w dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych przez Sonde i wsp. (2001) i Treig i wsp. (2003) nie wykazano istotnego wpływu amfetaminy na poprawę procesu usprawniania (16, 19).

W pierwszym z nich brało udział 39 chorych po udarze niedokrwiennym, którzy otrzymywali 10 mg amfetaminy, co 4 dni przez 5 kolejnych tygodni lub placebo. Wszyscy mieli prowadzoną standardową fizjoterapię. Pacjentów oceniano w skalach Barthel oraz Rivermead. W drugim przeprowadzonym badaniu kontrolowanym w okresie 5 tygodni 39 pacjentów w trakcie prowadzonej fizjoterapii otrzymywało dodatkowo 10 dawek amfetaminy po 10 mg lub placebo. Oceniano zarówno wpływ na sprawność ruchową (skala Fugl-Meyer), jak i niezależność w czynnościach dnia codziennego (wskaźnik Barthel).

Dotychczas uzyskane wyniki są niejednoznaczne, ale mogą wydawać się obiecujące. Wymagają one jednak potwierdzenia w dużych kontrolowanych badaniach klinicznych.

Dodatkowo trzeba pamiętać, że ze względu na możliwość uzależnienia i możliwe działania niepożądane (skurcz naczyń wieńcowych, niestabilność ciśnienia tętniczego nadmierne pobudzenie psychoruchowe, halucynacje), w chwili obecnej stosowanie d-amfetaminy nie jest, poza badaniami klinicznymi, wprowadzone do szerszej praktyki klinicznej.

Innym lekiem nasilającym transmisję α -adrenergiczną, dla którego wykazano pozytywne oddziaływanie na proces zdrowienia po uszkodzeniu układu nerwowego jest **metylfenidat** (Ritalin[®]). Skuteczność metylfenidatu potwierdzili w swoich badaniach Grade i wsp. (1998) oraz Whyte i wsp. (2004) (10, 24). W pierwszym

badaniu ocenie poddawano 21 pacjentów po udarze niedokrwiennym mózgu. Otrzymywali oni metylfenidat przez 3 kolejne tygodnie w dawce wzrastającej (od 5 do 30 mg/dobę). Obserwowano poprawę zarówno w sferze ruchowej (w skali Fugl-Meyer) i sprawności w czynnościach dnia codziennego (w skali Barthel), jak również obserwowano zmniejszenie liczby i nasilenia incydentów depresji (ocena w skali Hamiltona i skali Zunga). W drugim badaniu brało udział 34 pacjentów po urazach mózgu. Otrzymywali oni przez 6 tygodni metylfenidat w dwóch dawkach 0,3 mg/kg/dawkę lub placebo. Następnie po 6 tygodniach dokonano zamiany leczenia aktywnego (*crossover*). Wykazano istotny wpływ na poprawę deficytów poznawczych (zaburzenia koncentracji i uwagi, szybkości procesów myślenia).

Inną grupą leków nasilającą transmisję noradrenergiczną są wybiórcze **inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny** (np. reboksetyna). Skuteczność tej grupy leków nie została jeszcze potwierdzona w badaniach klinicznych. W dwóch, dotychczas przeprowadzonych badaniach, z udziałem zdrowych ochotników (grupy liczyły 18 i 15 badanych). Otrzymywali oni w pojedynczej dawce 4 mg lub 8 mg reboksetyny. Oceny dokonywano, po wykonaniu ściśle zaprogramowanego programu zadań ruchowych, z zastosowaniem przezczaszkowej stymulacji magnetycznej. Stwierdzono, w obu badaniach, poprawę niektórych parametrów ruchowych (ruchowe potencjały wywołane). Wydaje się, że uzyskane wyniki są obiecujące, jednakże brak badań na chorych wymaga dalszego potwierdzenia w kontrolowanych próbach klinicznych (13, 14).

W opublikowanym w 2000 roku badaniu klinicznym ocenie poddano dwa leki: floksetynę i nortryptylinę z kontrolą placebo. Badanie obejmowało 104 chorych w wieku 18–85 lat po udarze mózgu (w ciągu 6 miesięcy od udaru). Zostało one przeprowadzone metodą próby podwójnie ślepej z losowym doбором pacjentów. Oprócz redukcji objawów depresji (w ponad 50%), ocenianej w skali Hamiltona, uzyskano również poprawę sprawności pacjentów w czynnościach dnia codziennego ocenianych w skali FIM (*functional independence measurment*). Oddziaływania te były statystycznie istotniejsze w stosunku do nortryptyliny. Nie wykazano natomiast korzystnego oddziaływania na funkcje poznawcze i zachowania społeczne żadnego z badanych leków (15).

Leki o działaniu dopaminergicznym

Następną grupą leków, które prawdopodobnie w przyszłości znajdą zastosowanie we wspomaganiu rehabilitacji neurologicznej: jest **dopamina i inne leki o działaniu dopaminergicznym**.

W opublikowanym w 2001 roku badaniu Scheidtmanna i wsp. wykazano, że lewodopa, będąca prekursorem dopaminy, podawana w dawce 100 mg/dobę poprawia sprawność ruchową pacjentów (ocenianą w skali Rivermead). W tym kontrolowanym badaniu uczestniczyło 53 chorych po przebytych udarze niedokrwiennym mózgu. Otrzymywali oni lek lub placebo przez 3 tygodnie w trakcie standardowo prowadzonej fizjoterapii. Mimo zaprzestania przyjmowania leku efekt utrzymywał się w ciągu następnych 3 tygodni obserwacji (17).

W jednym niewielkim badaniu dotyczącym stosowania bromokryptyny u pacjentów z encefalopatią hipoksemiczno-ischemiczną wykazano, że może ona poprawiać procesy poznawcze (zwiększenie szybkości myślenia, poprawa koncentracji, zmniejszenie apatii) (5).

Leki o działaniu serotoninergicznym

Dam i wsp. w przeprowadzonym przez siebie badaniu klinicznym wykazali, że fluoksetyna podawana w dawce 20 mg/dzień może poprawiać sprawność ruchową. W badaniu uczestniczyło 53 chorych po udarze, u których wykluczono depresję. Otrzymywali oni lek lub placebo. W trzymiesięcznym okresie obserwacji stwierdzono, że grupa leczona aktywnie jest sprawniejsza w czynnościach dnia codziennego ocenianych w skali Barthel (4).

W innym badaniu oceniano wpływ pojedynczej dawki fluoksetyny (20 mg) na poprawę sprawności ruchowej po udarze niedokrwinnym mózgu. Oceny dokonano z zastosowaniem czynnościowego MRI. Stwierdzono, że pojedyncza dawka leku powoduje wzmożoną aktywację ipsilateralnych obszarów kory w trakcie wykonywania zadań ruchowych (12). Z teoretycznego punktu widzenia uzasadnione byłoby **podanie antagonistów receptora NMDA** (np. amantadyny lub memantyny), gdyż leki te zwiększają transmisję dopaminergiczną i dodatkowo zmniejszają negatywne oddziaływania aminokwasów pobudzających. Do chwili obecnej brak jest takich badań klinicznych (6, 11, 23).

LEKI O NEGATYWNYM ODDZIAŁYWANIU NA PROCES USPRAWNIANIA

Negatywne wpływ na proces usprawniania pacjentów z nabytym uszkodzeniem układu nerwowego ma kilka grup leków. Ich mechanizm działania jest przeciwnie odwrotny niż ten, który mają leki o działaniu pozytywnym.

Do leków tych należą **neuroleptyki** działające przez receptor dopaminergiczny – przyczyniają się do spadku stężenia dopaminy w oon.

Podobne działanie ma część **leków przeciwdepresyjnych**. Poza tymi, które zwiększają stężenie noradrenaliny (np. dezimipramina, nortryptylina). Takie negatywne działanie wykazano między innymi w stosunku do: trazodonu, amitryptyliny (7, 8, 9).

Inhibitory receptora α 1-adrenergicznego stosowane w nadciśnieniu tętniczym i przeroście gruczołu krokowego nie powinny być stosowane u chorych w trakcie rehabilitacji (np. prazosyna, doksazosyna).

Negatywnie oddziałują na oon w trakcie rehabilitacji wszystkie pochodne **benzodiazepin** i leki **przeciwpadaczkowe** z wyłączeniem karbamazepiny. Dotyczy to szczególnie stosowanych dawniej powszechnie **pochodnych kwasu barbiturowego** (obecnie rzadko) (6, 7, 8, 9).

Wymienione leki w wyniku depresyjnego działania na oon powodują często nadmierną sedację chorych, co bardzo znacznie zaburza czynny ich udział w procesie

usprawnia. Mogą się również przyczyniać do częstszego występowania upadków (sedacja oraz spadki ciśnienia przy próbach pionizacji).

Ze względu na powszechność stosowania leków o działaniu negatywnym, bardzo istotne jest szczegółowe i możliwie dokładne przeanalizowanie wskazań dla poszczególnych preparatów. Np. pacjent ma leczone nadciśnienie z zastosowaniem antagonisty receptora adrenergicznego (np. doksazosyny). Warto zastanowić się czy to jest najlepszy i jedyny lek dla niego?

Trzeba również pamiętać, że oddziaływania farmakologiczne nie są jedynym, ale jednym z wielu czynników warunkujących skuteczność rehabilitacji neurologicznej. Do pozostałych należą: wiek, ciężkość uszkodzenia, czas od uszkodzenia, współistnienie deficytów neuropsychologicznych, depresja. W przypadku chorego z depresją szalenie ważny jest dobór leku. Wiemy również, że depresja nie leczona lub leczona nieskutecznie gorzej rokuje poprawę, co może być gorsze nawet niż negatywne działanie leku. W każdym takim przypadku bardzo istotne jest różnicowanie między depresją, a apatią, gdyż mechanizm obu objawów jest na tyle różny, że postępowanie winno być również odmienne.

Podsumowanie

Prawdopodobnie w ciągu najbliższych lat wejdą do szerokiej praktyki klinicznej nowe leki, lub też „stare leki” z nowymi wskazaniami terapeutycznymi, stosowane celem poprawy skuteczności rehabilitacji.

Być może te, których skuteczność nie została jeszcze potwierdzona w kontrolowanych badaniach klinicznych przyczynią się do „przełomu” w rehabilitacji neurologicznej. Trzeba jednak pamiętać, że wykazanie skuteczności danego preparatu jest bardzo trudne. Konieczny jest właściwy dobór narzędzi badawczych dostatecznie czułych i swoistych, by móc odrzucić to, co może być „rzekomym wpływem” leku, a to, co jest naturalnym procesem zdrowienia.

Na koniec jeszcze jedna istotna uwaga. Pacjenci po przebytych udarach mózgu są to przeważnie ludzie starsi ze zmienionym metabolizmem i obciążeni licznymi chorobami towarzyszącymi. Z tego powodu często zmuszeni do przyjmowania wielu różnych leków. Dlatego bardzo ważne jest ograniczenie ich liczby, jak i bardzo staranny dobór konkretnych preparatów z uwzględnieniem ścisłych wskazań terapeutycznych. Trzeba pamiętać, że podawanie większej liczby leków, prawie zawsze skutkuje występowaniem interakcji między poszczególnymi preparatami, czasami trudnymi do przewidzenia, co w konsekwencji, w sposób istotny może pogorszyć skuteczność prowadzonego procesu usprawniania.

Piśmiennictwo

1. Bracewell RM: Stroke: neuroplasticity and recent approaches to rehabilitation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1465.
2. Buetefisch CM: Plasticity in the human cerebral cortex: lessons the normal brain and from stroke. *Neuroscientist* 2004; 10: 163–173.

3. Crisostomo EA, Duncan PW, Propst M, Dawson DV, Davis JN: Evidence that amphetamine with physical therapy promotes recovery of motor function in stroke patients. *Ann Neurol* 1988; 23: 94–97.
4. Dam M, Tonin P, De Boni A, Pizzolato G, Casson S, Ermani M, Freo U, Piron L, Battistin L: Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in post stroke hemiplegia patients: undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996; 27: 1211–14.
5. Debette S, Kozlowski O, Steinling M, Rousseaux M.: Levodopa and bromocriptine in hypoxic brain injury. *J Neurol* 2002; 249: 1678–82.
6. Ettlin T, Kaeser HE: *Neuropharmakologie – optionen und grenzen. Aktuelle Neurol* 2003; Sonderband: 604–607.
7. Goldstein LB.: Amphetamines and relates drugs in motor recovery after stroke. *Phys Med Rehabil Clin* 2003; 14: 125–134.
8. Goldstein LB.: *Restorative neurology. Advances in pharmacotherapy for recovery of stroke.* Futura Publi, New York, 1998.
9. Goldstein LB: Pharmacological approach to functional reorganization: the role of norepinephrine. *Revue Neurol* 1999; 155: 731–5.
10. Grade C; Redford B; Chrostowski J; Toussaint L; Blackwell B: Methylphenidate in early post-stroke recovery. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 1047–1050.
11. Johansson B: Brain plasticity and stroke rehabilitation. *Stroke* 2000; 31: 223–230.
12. Pariente J, Loubnoux I., Carel C: Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol* 2001; 50: 718–29.
13. Plewnia C, Hoppe J, Cohen L, Gerloff C: Improved motor skills acquisition after selective stimulation of central norepinephrine. *Neurology* 2004; 62: 2124–2126.
14. Plewnia C, Hoppe J, Hiemke C, Bartels M, Cohen L, Gerloff C: Enhancement of human cortico-mono-neuronal excitability by selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine. *Neuroscience Letters* 2002; 330: 231–234.
15. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopek T, Kosher T I wsp: Nortriptyline Versus Fluoxetine in the Treatment of Depression and in Short-Term Recovery After Stroke: A Placebo-Controlled, Double-Blind Study *Am J Psychiatry* 2000; 157: 351–359.
16. Sawaki MD, Cohen LG, Classen J, Davis BC, Buefisch CM: Enhancement of use-dependent plasticity by d-amphetamine. *Neurology* 2002; 59: 1262–1264.
17. Scheidtmann K, Fries W, Mueller F, Koenig E.: Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomized, double-blind study. *The Lancet* 2001; Sept 8: 787–790.
18. Small S.: Therapeutics in cognitive and behavioral neurology. *Ann. Neurol* 2004; 56: 5–6.
19. Sonde L, Nordstrom M, Nilsson CG: A double-blind placebo-controlled study of the effects of amphetamine and physiotherapy after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 253–7.
20. Stroemer RP, Kent TA, Hulebosch CE: Enhanced neocortical neural sprouting, synaptogenesis and behavioral recovery with d-amphetamine therapy after neocortical infarction in rats. *Stroke* 1998; 29: 2381–2395.
21. Taub E, Uswatte G, Elbert T: New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 228–36.
22. Treig T, Werner C, Sachse M, Hesse S: No benefit from D-amphetamine when added to physiotherapy after stroke: a randomized, placebo-controlled study. *Clinical Rehabilitation* 2003; 17: 590–99.
23. Walker-Baston D, Smith P, Curlis S.: Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. *Future evidence. Stroke* 1995; 26: 2254–2259.
24. Whyte J, Hart T, Vaccaro M, Grieb-Neff P, Risser A, Polansky M, Coslett HB: Effects of methylphenidate on attention deficits after traumatic brain injury: a multidimensional, randomized, controlled trial. *Am J Phys Med. Rehab* 2004; 83: 401–20.
25. Williams GR, Jiang JG, Matchar DB, Samsa GP: Incidence and occurrence of total (first-ever and recurrent) stroke. *Stroke* 1999, 30: 2523–8.