

Farmakoterapia w rehabilitacji pacjentów po udarze mózgu

Pharmacotherapy in rehabilitation of stroke patients

Anna Członkowska, Marcin Leśniak

II Klinika Neurologiczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2010; 5, 3-4: 130–140

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Anna Członkowska
II Klinika Neurologiczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii
Al. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa
tel. +48 22 458 25 37, faks +48 22 842 40 23
e-mail: czlonkow@ipin.edu.pl

Streszczenie

Farmakoterapię stosuje się w przypadku pacjentów zdrowiejących z udaru mózgu w celu zapobiegnięcia wtórnym powikłaniom (np. powtórnemu udarowi, napadom padaczkowym) lub aby stymulować odbudowę funkcji. Niektóre leki mogą mieć jednak negatywny wpływ na reorganizację funkcjonalną mózgu. Niniejszy artykuł ma na celu przegląd stosowanych obecnie leków, które uważa się za stymulujące zdrowienie z ruchowych i poznawczych zaburzeń wynikających z przebytego udaru. Istniejące dane są niewystarczające, aby móc jednoznacznie stwierdzić istotny pozytywny wpływ farmakoterapii na efekty rehabilitacji. Jest natomiast coraz więcej dowodów na to, iż pewne substancje mogą zaburzać funkcjonalną reorganizację mózgu i spowalniać proces zdrowienia. Wśród leków o potencjalnie korzystnym działaniu na rehabilitację po udarze najbardziej obiecujące są te, które oddziałują na układ noradrenergiczny oraz dopaminergiczny, a także szereg czynników wzrostowych. Wpływ tych leków na wyniki rehabilitacji powinien być przedmiotem przyszłych prób klinicznych z randomizacją.

Słowa kluczowe: neurorehabilitacja, farmakoterapia, udar, odbudowa funkcji.

Wstęp

Farmakoterapia odgrywa ważną, choć często niedocenianą rolę w neurorehabilitacji. Osoby z nabytym uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego (OUN) cierpią często na różne współtowarzyszące dolegliwości (np. nadciśnienie, niewydolność krążenia, migotanie przedsionków, zaburzenia hormonalne, padaczka), które wymagają leczenia farmakologicznego. Z drugiej strony choroba neurologiczna sama w sobie może powodować wtórne komplikacje, takie jak spastyczność, zaburzenia oddawania moczu, zakrzepy żył głębokich czy depresja.

Abstract

Pharmacotherapy is commonly given to patients recovering from a stroke to prevent further complications (e.g. recurrent stroke, seizures) or enhance recovery. However, some drugs may have a negative impact on neuroplasticity. This review examines currently used drugs that are believed to promote recovery from motor and cognitive disturbances associated with stroke. The data on pharmacotherapy are insufficient to support a claim of significantly improved rehabilitation outcomes. Moreover, a growing body of evidence indicates that some agents can impair functional reorganization and slow the recovery process. However, a few chemicals are reported to be beneficial for stroke rehabilitation. The most promising are noradrenergic and dopaminergic agents, as well as several growth factors; these should be the future focus of extensive randomized clinical trials.

Key words: neurorehabilitation, pharmacotherapy, recovery, stroke.

Wszystkie one wymagają interwencji, która może utrudniać lub nawet uniemożliwiać proces rehabilitacji.

Celem terapii po udarze mózgu jest wzmocnienie strukturalnej i funkcjonalnej reorganizacji uszkodzonego mózgu (Chen i Chopp 2006). Dlatego poszukuje się skutecznych metod stymulowania naturalnego procesu zdrowienia z udaru. Obiecujące wydają się próby z wykorzystaniem powtarzalnej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (*repetitive transcranial magnetic stimulation* – rTMS) oraz stymulacji prądem stałym (*transcranial direct current stimula-*

tion – tDCS) (Hummel i Cohen 2005; Wagner i wsp. 2007; Cramer 2008).

Ostatnio obserwujemy wzrost zainteresowania farmakoterapią mogącą zmaksymalizować wyniki rehabilitacji. Termin „farmakologia rehabilitacyjna” określa metody, które mogą stymulować naturalną neuroplastyczność oraz wspomagać odbudowę zaburzonych funkcji. Jak wiadomo, do mechanizmów plastyczności OUN należy odmaskowanie latentnych połączeń, rozgałęzianie się (*sprouting*) aksonów i synaptogeneza (Seil 1997; Carmichael 2006). Zaawansowane metody neuroobrazowania [pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography* – PET), funkcjonalny rezonans magnetyczny (*functional magnetic resonance imaging* – fMRI), TMS] pozwoliły na ocenę *in vivo* stanu funkcjonalnego mózgu w trakcie reorganizacji po uszkodzeniu (Cramer 2008; Rossini i Pauri 2000; Rijntjes i Weiller 2002; Büttefisch i wsp. 2006). Przedmiotem intensywnych badań są też mechanizmy biochemiczne będące podstawą procesu reorganizacji. Ich znajomość może dostarczyć wiedzy na temat czynników mogących wpływać na zdrowienie, co z perspektywy klinicznej jest kluczowym zagadnieniem. Eksperymenty na zwierzętach wskazują na istnienie w OUN wielu endogennych substancji mogących stymulować aktywność gleju i neuronów, głównie za sprawą modulacji neurotransmisji. Prawdopodobnie substancje te wpływają na przeżycie komórek, indukują długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (*long-term potentiation* – LTP – istotne dla uczenia się), stymulują rozgałęzianie lub nawet torują neurogenezę (Taupin 2008).

Leczenie farmakologiczne we wczesnej fazie udaru (pierwsze godziny i dni) jest nastawione na neuroprotekcję i polega na zmniejszeniu ekscytotoksyczności oraz innych patologicznych mechanizmów wywołanych niedokrwieniem (STAIR 1999; O’Collins i wsp. 2006; Członkowski i wsp. 2007; Muresanu 2007; Donnan 2008). Należy przy tym pamiętać, że miejsce uszkodzenia nie jest jedynym czynnikiem, który bierze się pod uwagę. W wyniku ogniskowego uszkodzenia mózgu zmiany metaboliczne mogą pojawić się w miejscu uszkodzenia, w okolicy z nim sąsiadującej oraz w rejonach odległych (diaschiza) (Cramer 2008; Rijntjes 2006). Zmiany te nie muszą być związane z uszkodzeniem strukturalnym. Okolice te w trakcie zdrowienia wykazują podwyższoną pobudliwość, która może być reakcją kompensacyjną na diaschizę (Rijntjes 2006). Bliskie powiązania z uszkodzonymi strukturami wska-

zują na możliwy wpływ czynności tych oddalonych okolic na proces odbudowy zaburzonych funkcji. Dlatego też większość badań koncentruje się na interwencjach, które opierają się na modulacji neurotransmiterów i których celem jest aktywacja wszystkich okolic połączonych funkcjonalnie z uszkodzonymi strukturami. Takie podejście wsparte zostało wynikami badania Büttefisch i wsp. (2003), wskazującymi na zwiększoną pobudliwość korową u pacjentów, u których obserwowano lepsze zdrowienie. Inne dane sugerują jednakże związek słabego zdrowienia z poudarowym zaangażowaniem przeciwnych do uszkodzenia lustrzanych okolic funkcjonalnych (Baron 2005). Alternatywną metodą jest więc tłumienie hamowania międzypółkulowego (np. wykorzystując rTMS), co ma umożliwić bardziej intensywny przebieg procesów samonaprawczych w uszkodzonej półkuli (Rijntjes 2006). W badaniach eksperymentalnych wykazano, że stymulacja reakcji kompensacyjnej OUN może spowolnić proces zdrowienia w miejscu uszkodzenia (Seitz i wsp. 1999; Kreisel i wsp. 2006). Dlatego, jak podsumowuje Goldstein (1997), terapia musi być rozpoczęta we właściwym czasie, aby uzyskać zamierzony efekt, tzn. pobudzenie zdrowienia.

W niniejszej pracy, która w dużej mierze jest oparta na wcześniejszym artykule autorów opublikowanym w piśmie *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (Członkowska i Leśniak 2009), przedstawione zostaną kierunki badań z zastosowaniem leków farmakologicznych stosowanych w procesie rehabilitacji. Do tej pory w przypadku żadnego leku nie udowodniono jednoznacznie jego działania stymulującego odbudowę funkcji po udarze mózgu. Wiele z tych leków jest jednak stosowanych w praktyce klinicznej. Trzeba jednocześnie pamiętać, że udowodnienie skuteczności (lub braku skuteczności) wymaga przeprowadzenia wysokiej klasy badań klinicznych, a niektóre ze stosowanych leków wywołują poważne objawy niepożądane. Niemniej jednak niektóre substancje wydają się obiecujące.

Układ noradrenergiczny

Najwięcej badań doświadczalnych i klinicznych przeprowadzono z użyciem agonistów układu noradrenergicznego. U zwierząt po uszkodzeniu mózgu wykazano, że leki pobudzające układ noradrenergiczny poprawiają uwagę, czas reakcji na bodźce i inne funkcje poznawcze. W celu uzyskania poprawy ruchowej konieczne jest równoczesne prowadzenie

treningu (Beltran i wsp. 2010). Samo podawanie leku bez treningu może nawet pogorszyć sprawność motoryczną. Z kolei leki hamujące układ noradrenergiczny mogą niweczyć efekty rehabilitacji. Na przykład podanie klonidyny (agonisty receptora adrenergicznego α_2 , który zmniejsza ośrodkowe wydzielanie noradrenaliny) zwierzętom, które uzyskały już stan poprawy po uszkodzeniu mózgu, powoduje pogorszenie ich sprawności (Goldstein i Davis 1990). Podobnie, jednoczesne podanie haloperidolu (silnego antagonisty receptorów dopaminowych, ale także antagonisty receptorów adrenergicznych α_1) znosi efekt stymulacji noradrenergicznej (Goldstein 1995).

Amfetaminy

Amfetaminy zwiększają wydzielanie noradrenaliny, dopaminy i serotoniny w mózgu oraz blokują ich wychwyty zwrotne. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że amfetaminy podwyższają również gęstość synaps (Stroemer i wsp. 1998). Połączenie działania amfetaminy, aktywności ruchowej i stymulującego środowiska może prowadzić do trwałych zmian anatomicznych (rozrost aksonów) w mózgach zwierząt już po kilku tygodniach (Papadopoulos i wsp. 2009). Najczęściej stosuje się deksamfetaminę (dekstroamfetaminę) – najsilniejszy ze stymulantów OUN, D,L amfetaminę (forma racemiczna) i metamfetaminę (najsłabszy) (Martinsson i wsp. 2008).

Poprawa zależy również od miejsca uszkodzenia. Na przykład u szczurów z uszkodzeniem istoty czarnej amfetaminy mają ujemny wpływ na zdrowienie (Mintz i Tomer 1986).

Niestety, z wielu opublikowanych badań trudno wyciągnąć jednoznaczne wnioski ze względu na trudności z porównaniem, niewielkie grupy, zmienne warunki kliniczne, różne metody terapeutyczne lub niedokładne pomiary (Martinsson i Eksborg 2004; Sonde i Lökk 2007).

Najbardziej szczegółowy aktualny przegląd literatury pojawił się w *The Cochrane Library* (Martinsson i wsp. 2007, 2008), gdzie dokonano metaanalizy 10 badań z użyciem amfetamin w rehabilitacji. Ogółem przeanalizowano 287 przypadków, ale poszczególne badania były bardzo zróżnicowane metodologicznie. Okno terapeutyczne (tj. czas od wystąpienia udaru do początku terapii) wynosiło między 5 dni a 6 miesięcy. Większość pacjentów ($N = 226$) była leczona dekstroamfetaminą. We wszystkich badaniach leki (w dawce 2,5–10 mg dwa razy dziennie) podawano przed treningiem. Czas

między podaniem lekarstwa i początkiem terapii wahał się pomiędzy 30 i 180 min, natomiast czas treningu wynosił od 30 do 60 min. Cała kuracja trwała 3–12 tygodni. Badania *follow-up* przeprowadzono w ciągu 1 dnia do 12 miesięcy. Nie znaleziono dowodu na wpływ amfetaminy na redukcję liczby zgonów lub funkcjonalną zależność (OR 1,5; 95% CI 0,6–3,3). Obserwowano nawet tendencję do większej śmiertelności w leczonej grupie (OR 2,8; 95% CI 0,9–8,3), prawdopodobnie z powodu wywołanych lekiem zmian ciśnienia krwi i rytmu serca. Widoczna była jednak poprawa funkcji ruchowych między pierwszym badaniem a oceną *follow-up*. Niektórzy autorzy (Gladstone i wsp. 2006) sądzą, że obserwowana poprawa była raczej efektem treningu fizycznego niż wpływu leku.

W większości badań efekty leczenia oceniano na podstawie zmian w zakresie funkcji ruchowych. W przypadku afazji wyniki były równie nieprzekonujące. W badaniu (Walker-Batson i wsp. 2001) przeprowadzonym na 21 pacjentach (16–45 dni po udarze), części z nich podano 10 dawek dekstroamfetaminy (10 mg przez 3 dni z 4-dniową przerwą), natomiast innym placebo. Jednocześnie chorzy poddawani byli terapii językowej. Po tygodniu od zakończenia leczenia w leczonej grupie obserwowano wyższe wyniki. Po 6 miesiącach różnice między grupami nie były już jednak zauważalne.

Efektami ubocznymi stosowania amfetamin może być pobudzenie, zaostrzenie choroby afektywnej dwubiegunowej, bezsenność, halucynacje, tiki, zaburzenia zachowania, utrata apetytu, dzienne zmiany ciśnienia krwi, częstoskurcz, napady padaczkowe, atak porfirii i uzależnienie. Wszystkie mogą niekorzystnie wpływać na zdrowienie.

Podsumowując – nie ma dowodów, że rutynowe użycie amfetamin może przyspieszać zdrowienie po udarze, ale dalsze badania wydają się uprawnione.

Metylfenidat

Metylfenidat poprzez blokowanie wychwyty zwrotnego zwiększa stężenie endogennej noradrenaliny i dopaminy w czołowych i przedczołowych rejonach mózgu. Charakteryzuje się też krótkim czasem działania (Weikop i wsp. 2007). Stosowano go w leczeniu dzieci z ADHD.

Pomimo braku danych klinicznych, lek jest często używany u pacjentów po urazach czaszkowo-mózgowych w celu leczenia zaburzeń świadomości, deficytów pamięci, dysfunkcji

wykonawczych oraz depresji. Niewielkie badanie z udziałem 21 pacjentów po udarze (Grade i wsp. 1998) wykazało, że lek ten w dawce 5–30 mg, podawany przez 3 tygodnie, poprawia chód pacjenta. W grupie leczonej rzadziej też występowała depresja. Metylfenidat w przeciwieństwie do amfetaminy nie powoduje uzależnienia, a przy dawkach nie większych niż 40 mg u dorosłych nie prowadzi do utraty łaknienia i bezsenności. Jako skutek uboczny jego stosowania może wystąpić nadciśnienie i tachykardia. Lek może okazać się szczególnie korzystny w chorobie Parkinsona, gdzie często współwystępują zaburzenia inicjacji ruchu i zaburzenia nastroju (Poewe 2008).

L-threo-3,4-dihydroxyphenylserina (L-DOPS)

Substancja ta jest prekursorem noradrenalin. W badaniu Nishino i wsp. (2001) dawka 300 mg była podawana 27 pacjentom w przewlekłej fazie udaru przez miesiąc. Obserwowano istotną poprawę w zakresie chodu i funkcji ręki (mierzone za pomocą skali Fugl-Meyer). Niezbędne są dalsze badania w celu oceny działania tego leku.

Układ dopaminergiczny

Dopamina jest obecna we wszystkich strukturach OUN, jednak największą gęstość połączeń dopaminergicznych obserwuje się w istocie czarnej i podwzgórzu. Najprawdopodobniej jest bardzo istotnym neurotransmiterem dla pamięci, wzbudzenia i funkcji wykonawczych. Zmniejszenie stężenia dopaminy w płatach czołowych jest częstym skutkiem uszkodzenia mózgu; efekt ten może się utrzymywać przez wiele tygodni (Yan i wsp. 2002).

Lewodopa

Ten prekursor dopaminy jest metabolizowany w mózgu, dostarczając w 95% dopaminę oraz w 5% noradrenalinę (Nutt 2008). Lewodopę podaje się łącznie z inhibitorem dekarboksylazy (karbidopa, benserazyd), aby uniknąć jej eliminacji, zanim dotrze do mózgu. Jest wykorzystywana w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona, ale podaje się ją również dzieciom z zaburzeniami uwagi oraz tikami.

W badaniu na 40 zdrowych osobach (Knecht i wsp. 2004) lewodopa w istotny sposób zwiększyła tempo uczenia się nowych słów. Efekt utrzymywał się do miesiąca po podaniu. Badani otrzymywali 100 mg lewodopy i odpoczywali 90 min. Następnie uczestniczyli w treningu

pamięci trwającym 30 min. Procedura powtórzana była przez 5 kolejnych dni.

Lewodopa przyspieszała również poprawę w badaniu z placebo na 53 osobach (Scheidtmann i wsp. 2001) po udarze. Pacjenci byli w okresie zdrowienia między 3 tygodniami i 6 miesiącami od udaru. Otrzymywali oni 100 mg lewodopy przed ćwiczeniami fizjoterapeutycznymi przez 3 tygodnie. Metoda okazała się zarówno efektywna, jak i bezpieczna. Wydaje się, że jedynie wielokrotne podanie leku może uruchomić zmiany reorganizacyjne w korze, ponieważ pojedyncza dawka lewodopy nie powoduje żadnych istotnych zmian w funkcjach ruchowych lub pobudliwości kory (Restemeyer i wsp. 2007). Wcześniejsza praca Floel i wsp. (2005) sugerowała jednak możliwość zwiększenia dzięki lewodopie zdolności zapamiętywania elementarnych ruchów kończyn u pacjentów w przewlekłym stanie po udarze.

Mukand i wsp. (2001) opisali 4 chorych z zespołem zaniedbywania poddawanych kuracji lewodopą (100 mg 3 razy w tygodniu). Troje z nich wykazywało bardziej dynamiczną poprawę w trakcie terapii.

W badaniu (Seniów i wsp. 2009) przeprowadzonym ostatnio w klinice autorów niniejszej pracy, 39 pacjentów z poudarową afazją otrzymywało 100 mg lewodopy lub placebo 30 min przed terapią językową. Terapia trwała 3 tygodnie (ogółem 15 sesji). Osoby z grupy leczonej wykazały większy stopień poprawy w Bostońskim Teście do Diagnozy Afazji, a największe różnice pomiędzy grupami dotyczyły fluencji słownej. Połączona terapia okazała się też bardziej skuteczna u osób z uszkodzeniem zlokalizowanym w przednim obszarze językowym. Wydaje się zatem, że lewodopa może wspomagać naturalny proces samonaprawy, szczególnie w płatach czołowych. Możliwe też, że lewodopa wpływa na procesy regulowane przez okolice przedczołowe, takie jak funkcje wykonawcze, uwagę, pamięć operacyjną i motywację. Stymulacja tego typu może więc wzmacniać zdolności uczenia się w trakcie rehabilitacji.

Bromokryptyna

Bromokryptyna jest agonistą receptora D2 dopaminy. Wykorzystuje się ją u pacjentów pourazowych z deficytem wzbudzenia, uwagi i motywacji. Do tej pory opublikowano 4 badania z randomizacją z udziałem chorych z poudarową afazją, w których wykorzystano dawkę 10 mg (Ashtary 2006), 15 mg (Gupta i wsp. 1995), 30 mg (Bragoni i wsp. 2000) lub 60 mg

(Sabe i wsp. 1995). Sugeruje się, że bromokryptyna może być najskuteczniejsza w przypadku transkoryowej afazji, jednak efekt jest niewielki. W badaniu z udziałem 38 pacjentów (Ashtary i wsp. 2006) nie wykazano różnic pomiędzy bromokryptyną a placebo. Działania niepożądane obejmują: sedację, zawroty głowy, ruchy mimowolne, zaparcia oraz wahania ciśnienia krwi.

Amantadyna

Amantadyna działa, blokując wychwyt zwrotny dopaminy i zwiększając jej wydzielanie (Mandel i wsp. 2003). Lek nie był testowany w badaniach klinicznych w populacji poudarowej. W niewielkim badaniu z udziałem 10 pacjentów pourazowych, dawkę 150 mg podawano dwa razy dziennie przez 2 tygodnie. Nie zaobserwowano poprawy funkcji poznawczych. Pomimo braku jakichkolwiek dowodów na jej skuteczność, amantadyna jest często wykorzystywana w rehabilitacji. Efekty niepożądane są rzadkie. Spośród nich najważniejszymi są: niedociśnienie, obrzęki, pobudzenie, zawroty głowy, bezsenność, depresja i halucynacje.

Układ serotonergiczny

Wpływ serotoniny na zachowanie jest dobrze udokumentowany. Badania doświadczalne i kliniczne wykazały, że serotonina ma również wpływ na funkcje motoryczne. Aktywacja receptorów serotoniny zwiększa koncentrację pozakomórkowej noradrenaliny. Leki hamujące wychwyt zwrotny serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI) w badaniu fMRI powodowały zwiększoną aktywację kory ruchowej w trakcie testu *finger tapping* u osób zdrowych (Gerdelat-Mas i wsp. 2005). Efekt ten mógł być spowodowany zwiększeniem stężenia noradrenaliny przez SSRI. Co więcej, wykazano, że agoniści serotoniny powodują hiperaktywność u zwierząt. Kilka badań sugerowało również, że zastosowanie agonistów receptorów serotoniny w krótkim czasie po uszkodzeniu ogranicza wielkość ogniska mózgowego u szczurów (Kline i wsp. 2002). Wyniki nie są jednak jednoznaczne.

Leki przeciwdepresyjne

Depresja jest częstym powikłaniem po udarze i wpływa hamująco na proces zdrowienia. Zarówno leki z grupy SSRI, jak i z grupy trócyklicznych leków przeciwdepresyjnych wykazują dużą efektywność w leczeniu depresji

u pacjentów po udarze. Uważa się, że wydłużają ich oczekiwany okres życia i poprawiają stan funkcjonalny (Saxena i wsp. 2007). Ten pozytywny efekt może wynikać z poprawy nastroju lub ze zmiany w neurotransmisji niezwiązanej z depresją. Korzystny wpływ SSRI i ich dobra tolerancja sugerują, że właśnie leki z tej grupy powinny być stosowane jako pierwszoplanowe u osób po uszkodzeniach mózgu (Wiart i wsp. 2000; Arce i wsp. 2008; Paranthaman i Baldwin 2006; Fruehwald i wsp. 2003).

Sposób działania leków przeciwdepresyjnych jest szczególnie istotny. Na przykład amitrypylina jest silnym blokerem systemu α -adrenergicznego (zwiększa stężenie serotoniny oraz zmniejsza stężenie noradrenaliny) i wydaje się nieskuteczna lub nawet szkodliwa w leczeniu uszkodzeń mózgu (silny efekt antycholinergiczny, powodujący efekty uboczne). Z kolei leki przeciwdepresyjne zwiększające stężenie noradrenaliny mogą być korzystne. W badaniu Dam i wsp. (1996) 52 pacjentów ze znacznymi zaburzeniami ruchowymi podzielono na 3 grupy. Jedna otrzymywała 20 mg dziennie fluoksetyny (SSRI), druga leczona była 150 mg maprotiliny (inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny), a trzecia grupa otrzymywała placebo. Farmakoterapia trwała 3 miesiące i była połączona z fizjoterapią. Obserwowano poprawę we wszystkich grupach zarówno w zakresie sprawności ruchowej, jak i stanu funkcjonalnego. Najbardziej widoczną poprawę odnotowano w grupie przyjmującej fluoksetynę, a najmniejszą w grupie leczonej maprotiliną.

Podobne wyniki w badaniu z wykorzystaniem fluoksetyny otrzymali Pariente i wsp. (2001), wykazując jej modulujący wpływ na aktywację kory ruchowej. Modulacja wiązała się z poprawą funkcji ruchowych w ręce przeciwstronnej do uszkodzenia. Inne badania nie potwierdzają jednak tych wyników. W badaniu Robinsona i wsp. (2000) porównano 3 grupy pacjentów z depresją lub zdrowiejących z udaru. Jedna grupa otrzymywała 100 mg nortryptyliny, druga 40 mg fluoksetyny, trzecia placebo. Nie wykazano różnic w poprawie funkcji ruchowych pomiędzy grupami. Nortryptylina miała za to najlepsze efekty w leczeniu depresji. W innym badaniu z udziałem 50 pacjentów (Fruehwald i wsp. 2003) leczenie z użyciem fluoksetyny we wczesnej fazie po udarze nie wiązało się z większą poprawą funkcjonalną. Obserwowano jednak istotną redukcję objawów depresji w badaniu katamnesticznym.

Zittel i wsp. (2007) przeprowadzili pilotażowe badanie z użyciem reboksetyny (inhibitor

wychwytu zwrotnego noradrenaliny) na 10 pacjentach w przewlekłej fazie po udarze. Chorym podawano 6 mg reboksetyny lub placebo podczas dwóch tygodni fizjoterapii. Stosowanie leku wiązało się z poprawą w niektórych testach oceniających sprawność ręki. Inny środek z grupy SSRI, citalopram, był testowany w małym (8 pacjentów w przewlekłym okresie po udarze), przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, krzyżowym badaniu z placebo (Zittel i wsp. 2008). Wykorzystano pojedynczą dawkę (40 mg) leku, który wpłynął na poprawę sprawności niedowładnej ręki. Taki efekt może być związany z działaniem tego leku polegającym na modyfikacji pobudliwości korowej (Tallenti i Werring 2009), szczególnie w obrębie półkuli zdrowej. Dowodem na to może być badanie Acler i wsp. (2009) z udziałem 20 pacjentów po udarze, z których połowa otrzymywała dawkę 10 mg citalopramu, a połowa placebo. Leczenie z równoczesną rehabilitacją ruchową trwało 4 miesiące. Wyniki wskazywały na większą poprawę funkcji motorycznych w grupie eksperymentalnej. Tej poprawie towarzyszył powrót równowagi międzypółkulowej w zakresie pobudliwości korowej, mierzonej za pomocą TMS.

Lek przeciwdepresyjny z innej grupy leków, moklobemid (inhibitor MAO-A, zwiększający stężenie serotoniny i innych monoamin) był testowany na 90 pacjentach z poudarową afazją (Laska i wsp. 2005). Chorzy przyjmowali przez 6 miesięcy 600 mg moklobemidu albo placebo. Eksperymentalna terapia nie wpłynęła w istotny sposób na funkcje językowe.

Układ cholinergiczny

Acetylocholina występuje we wszystkich strukturach mózgu. Produkowana jest w jądrze Meynerta, jądrach nakrywki mostu i innych strukturach wysyłających projekcje do kory, hipokampa, ciała migdałowatego, podwzgórza, kory zakrętu obręczy i do wzgórza. Acetylocholina jest związana z plastycznością wywołaną doświadczeniem i umożliwia powstanie LTP. Inhibitory acetylocholinesterazy wykorzystywano podczas II wojny światowej do leczenia pacjentów z pourazową afazją. Tradycyjne leki (np. fizostygmina) powodowały jednak wiele efektów ubocznych. W badaniu Berthiera i wsp. (2003a) 11 pacjentów z chroniczną poudarową afazją było leczonych donepezilem (zwykle wykorzystywanym do leczenia pacjentów z chorobą Alzheimera). Badacze zaobserwowali pozytywny efekt leczenia w 4 spośród 9 ocenianych

domen językowych. W podobnym badaniu ci sami autorzy (Berthier i wsp. 2003b) odnotowali poprawę również w zakresie aktywności ruchowej.

Inne leki

Piracetam

Uważa się, że ten lek neotropowy jest aktywatorem procesów metabolicznych (Bakheit 2004). Zwiększa stężenie noradrenaliny, serotoniny i dopaminy poprzez blokowanie wychwyty zwrotnego. Hamuje również aktywność płytek krwi. Piracetam jest zwykle wykorzystywany jako środek neuroprotektyny we wczesnej fazie udaru. Nie ma jednak wystarczających dowodów na poparcie jego skuteczności. Wykazano natomiast, iż zwiększa on przepływ krwi w tych okolicach korowych, które są związane z funkcjami językowymi (Kessler i wsp. 2000). W badaniu Enderby i wsp. (1994) dawka 4800 mg piracetamu lub placebo była podawana 67 pacjentom z afazją przez 12 tygodni. Zaobserwowano poprawę ogólnej sprawności językowej, jednak nie udowodniono efektów długofalowych. Huber i wsp. (1997), stosując podobną dawkę w badaniu z randomizacją z placebo u 66 chorych (jedynie 50 włączono do ostatecznych analiz), wykazali minimalnie istotne różnice między grupami na korzyść piracetamu w 2 z 5 podtestów testu afazji Aachen.

Nie ma pewności, czy stosowanie piracetamu ma wpływ na odbudowę funkcji motorycznych, percepcyjnych, czy poprawę w zakresie codziennych aktywności. Sugeruje się również (De Deyn i wsp. 1997; Huber 1999), że działanie piracetamu może być większe, jeśli jest stosowany w ciągu 7 godzin po wystąpieniu udaru. Badanie potwierdzające (PASS II) nie zostało jednak nigdy opublikowane, a dane z niego są niedostępne (Ricci i wsp. 2006).

Ponadto, choć autorzy *The Cochrane Review* (Greener i wsp. 2001) sugerują, że piracetam może mieć właściwości zwiększające efekty terapii afazji, podkreślają jednocześnie słabość istniejących na to dowodów, gdyż wyniki nie zostały potwierdzone dotąd w większych badaniach.

Memantyna

Dotychczas lek ten wykorzystywano z dobrymi efektami w leczeniu choroby Alzheimera, wpływając zarówno na poprawę zdolności poznawczych, jak i na codzienne funkcjonowanie chorego. Jednocześnie lek okazał się bardzo

dobrze tolerowany przez pacjentów (Winblad i Poritis 1999; Reisberg i wsp. 2003; Doody i wsp. 2004). Berthier i wsp. (2009) wykazały, że podawanie memantyny w dawce 20 mg na dobę przez 16 tygodni wpłynęło na uzyskanie większej poprawy funkcji językowych mierzonych testem *Western Aphasia Battery* w porównaniu z grupą osób przyjmujących placebo. Terapia afazji, trwająca 2 tygodnie, wpłynęła dodatkowo na zwiększenie różnic w wynikach testów na korzyść grupy eksperymentalnej. W badaniu kontrolnym po 4 tygodniach od zakończenia procedury terapeutycznej wyniki testu uzyskane w grupie przyjmującej memantynę obniżyły się, jednak nadal były wyższe w porównaniu z grupą kontrolną.

Statyny

Statyny to leki zmniejszające stężenie lipidów rekomendowane w zapobieganiu powtórnego udaru (Duncan i wsp. 2005; Romano i Sacco 2008). Poza wspomnianym efektem działania mają też inne właściwości, takie jak przeciwzapalne, rozszerzające naczynia, przeciwzakrzepowe. Poza tym redukują ekscytotoksyczny efekt glutaminianu, stymulują angiogenezę, endogenną proliferację komórek oraz formowanie nowych synaps. Te plejotropowe działania wydają się istotne z punktu widzenia neuroprotekcji i regeneracji (Chen i wsp. 2003). Wycofanie statyn, które były wcześniej podawane pacjentom w fazie ostrej udaru, związane jest z gorszym rokowaniem w porównaniu z kontynuacją leczenia statynami, co można tłumaczyć utratą efektu neuroprotekcji (Blanco i wsp. 2007). Nie ma jednak klinicznych danych wskazujących na poprawę zdrowienia po udarze w dłuższej perspektywie czasowej.

Czynniki wzrostowe

Coraz więcej danych eksperymentalnych wskazuje, że neurogeneza jest możliwa nawet w mózgu dorosłych ssaków. Egzogenne podawanie czynników wzrostowych, komórek macierzystych czy komórek nerwowych stwarza możliwość naprawy uszkodzonych struktur. Wykazano w badaniach *in vitro* i *in vivo*, że terapia czynnikiem stymulującym wzrost koloni granulocytów (*granulocyte colony-stimulating factor* – G-CSF) może poprawić regenerację komórek mózgowych i zwiększyć zdolność komórek do nabywania własności neuronalnych. U szczurów G-CSF poprawiało wskaźniki przeżywalności i redukowało zasięg ogniska zawałowego

(Shyu i wsp. 2004; Zhao i wsp. 2007; Sehara i wsp. 2007).

Działanie neuroprotektoryjne erytropoetyny (EPO) zostało potwierdzone w eksperymentalnym modelu udaru. W badaniu Ehrenreich i wsp. (2002) 40 pacjentów po udarze było leczonych EPO. Wyniki badania wskazywały, że stosowanie tego leku u ludzi jest bezpieczne i wiąże się z poprawą stanu klinicznego.

Czynnik wzrostowy fibroblastów (*fibroblast growth factor* – FGF-2) oraz naskórka (*epidermal growth factor* – EGF) są nadal badane. Wykazano, że poziom czynnika wzrostowego pochodzenia mózgowego (*brain derived neurotrophic factor* – BDNF) jest wyższy w korze motorycznej po treningu ruchowym. Polimorfizm pojedynczych nukleotydów w genie *BDNF* powodującym zmianę waliny w metioninę w kodonie 66 (val66met) jest związany z nietypową morfologią kory mózgowej, zaburzeniami poznawczymi oraz zmniejszoną LTP po stymulacji neuronalnej. W grupie 17 osób z polimorfizmem BDNF val66met nie zaobserwowano zmian w odpowiedzi korowej lub mapie funkcji ruchowych po krótkim treningu ruchowym. Reorganizacja funkcjonalna kory mózgowej u osób z allelami BDNF val/val była natomiast znacząca po takich samych ćwiczeniach ruchowych (Kleim i wsp. 2006). Wydaje się, że w ostatnim przypadku produkcja BDNF jest większa, a poziom tego czynnika może zwiększyć potencjał samonaprawczy mózgu po udarze.

Komórki macierzyste

Przeszczep komórek macierzystych uważa się za obiecujący rodzaj terapii, który może wpłynąć na odbudowę funkcji po udarze. Neurony, glie i inne komórki przydatne do odbudowy tkanek mózgu można pozyskać z różnych źródeł komórek (embrionalne komórki macierzyste z blastocytów, neuronalne komórki macierzyste z mózgu embrionu, noworodka lub osoby dorosłej, komórki macierzyste z innej tkanki, jak szpik kostny, pępowina i śródbłonek). Komórki macierzyste mogą różnicować się w kierunku komórek funkcjonalnych oraz dodatkowo wytwarzać wiele czynników wzrostowych mogących pobudzać naturalną neuroplastyczność. Badania, które mają to potwierdzić, są jednak wciąż na poziomie eksperymentalnym i wykorzystują zwierzęcy model udaru (Lindvall i Kokaia 2004; Cairns i Finklestein 2003; Pastori i wsp. 2008).

Postuluje się (Sprigg i Bath 2005), aby w celu zwiększenia pozytywnego efektu dla regenera-

cji mózgu przeszczep komórek macierzystych był dodatkową formą leczenia po zastosowaniu czynników wzrostu.

Suplementy (odżywki)

Poza stosowaniem środków farmakologicznych podejmowane są próby wzbogacania lub zrównoważenia diety poprzez podawanie wysokokalorycznych, bogatych w białko odżywek. W niedawno przeprowadzonym badaniu z randomizacją z placebo (Rabadi i wsp. 2008) wzięło udział 116 pacjentów po udarze leżących w warunkach szpitalnych. Chorzy otrzymujący suplementy wykazywali lepszą sprawność ruchową (lecz nie poznawczą) przy wypisie w skali FIM niż pacjenci otrzymujący placebo. Większy odsetek osób z grupy eksperymentalnej kwalifikował się także do powrotu do domu.

Leki mogące utrudniać neurorehabilitację

Szereg obserwacji klinicznych (retrospektywnych i prospektywnych) wskazuje, że leki hamujące czynność OUN, takie jak neuroleptyki (Wilson i wsp. 2003), barbiturany, benzodiazepiny (Sims i wsp. 1990) i inne przeciwdrgawkowe, powodują powolniejsze zdrowienie lub wręcz cofają uzyskane efekty rehabilitacji.

Kliniczna ocena tych działań jest jednak trudna, gdyż dodatkowe leki podawane są zwykle chorym z cięższym uszkodzeniem mózgu, co samo w sobie wiąże się z gorszym rokowaniem.

Dopóki nie będzie dobrych badań klinicznych, podawanie tych leków należy ograniczyć tak dalece, jak to jest możliwe. Szczególnie stosowanie benzodiazepin (redukuja ogólną pobudliwość poprzez stymulację układu hamującego regulowanego przez GABA) powinno być ograniczone. Praca Lazara i wsp. (2003) ukazała niebezpieczeństwo nawrotu objawów ogniskowych u pacjentów z TIA, którzy byli leczeni benzodiazepiną. Lek ten ma również negatywny wpływ na funkcje poznawcze.

Leki redukujące spastyczność, takie jak baklofen (agonista receptora GABA₂) oraz benzodiazepiny (np. diazepam, tetrazepam), nie powinny być w ogóle stosowane lub, jeśli są konieczne, powinno się używać jak najmniejszych dawek. Tizanidynę (centralny agonista receptora adrenergicznego α_2) uważa się za lepszą niż ww. leki. Była ona testowana w badaniach wielośrodkowych, w których u chorych nie obserwowano efektów ubocznych w posta-

ci osłabienia lub splątania (Gelber i wsp. 2001; Bates i wsp. 2005).

Leki przeciwko nadciśnieniu przyjmuje większość pacjentów po udarze mózgu. Niestety uważa się, że środki zmniejszające stężenie noradrenaliny lub blokujące efekt postsynaptyczny noradrenaliny są niekorzystne dla reorganizacji mózgu po udarze. Klonidyna, stosowana w pierwszej dobie po uszkodzeniu kory ruchowej, spowalnia proces regeneracji (Goldstein i Davis 1990), podobnie jak prazosyna i fenoksybenzamina, które są antagonistami receptora adrenergicznego α_1 . Z drugiej strony klasyczne β -blokery (propranolol, metoprolol) nie powinny powodować negatywnych efektów (Goldstein 1998). Propranolol oddziałuje typowo na β_1 i β_2 , podczas gdy metoprolol jest bardziej selektywny (działa na β_1 , ale nie wpływa na receptory α). Nowe leki (labetalol, carvedilol, dilevalol) są również antagonistami receptorów adrenergicznych α_1 .

W eksperymentalnych badaniach na zwierzętach z uszkodzeniem mózgu wykazano, iż większość środków uspokajających, m.in. haloperidol czy leki z grupy butyrofenonów (np. droperidol), może zwiększać deficyty motoryczne (Hasselt 1973; Feeney i Westerberg 1990). Leki te, oprócz tego, że są silnymi antagonistami receptora dopaminergicznego, są również antagonistami receptorów adrenergicznego α_1 i serotonergicznego. Dlatego haloperidol i inni antagoniści receptora dopaminergicznego nie powinny być stosowane u pacjentów po udarze mózgu, jeśli nie jest to absolutnie konieczne. Nie dysponujemy wynikami potwierdzającymi podobnie negatywne efekty neuroleptyków nowej generacji.

Leki przeciwłękowe zwiększające stężenie GABA, jeśli były podawane w odległym czasie od udaru, wpływały niekorzystnie na poprawę ruchową. Anksjolityki, które nie działają poprzez układ GABA, wydają się lepszą opcją w przypadku stanów poudarowych (Goldstein 1998).

Zagadnienia związane z leczeniem depresji były poruszane już wcześniej, jednak z niekorzystnie oddziałujących na zdrowienie z udaru leków należy jeszcze wymienić dezypraminę i nortryptylinę, gdyż mają one negatywny efekt na transmisję noradrenergiczną oraz swoim działaniem antycholinergicznym powodują wiele efektów ubocznych.

Zarówno badania laboratoryjne, jak i kliniczne potwierdzają, że leki przeciwdrgawkowe, w szczególności stymulujące układ GABA, mogą negatywnie wpływać na powrót funkcji

ruchowych (Goldstein 1998). Dlatego też u chorych po udarze postuluje się użycie leków o innym mechanizmie działania (Rosser i Floel 2008).

Podsumowanie

Na zdrowienie po udarze ma wpływ wiele czynników. Są to m.in. cechy samego uszkodzenia, ciężkość zaburzeń, interwencje terapeutyczne, charakterystyki demograficzne, stan przed udarem oraz czynniki genetyczne. Interwencje w ostrej fazie udaru (np. tromboliza) mogą ograniczyć wielkość uszkodzenia mózgu, co zwiększa szanse pacjenta na niezależność po udarze. Aktualnie rehabilitacja jest jedyną metodą leczenia, którą uznaje się za skuteczny sposób wzmacniania procesu zdrowienia zarówno w okresie podostrym, jak i przewlekłym po incydentach naczyniowych. Wiele wysiłku włożono w poszukiwania leków mogących zwiększyć zdolność OUN do regeneracji i zmaksymalizować osiągnięcia rehabilitacji w wymiarze ruchowym i poznawczym. Wyniki uzyskane do tej pory nie są przekonujące. Istniejące dane wskazują na to, iż niektóre substancje mogą mieć wpływ na poprawę funkcjonowania po udarze, lecz zwykle w minimalnym stopniu. Inne powinny być stosowane ostrożnie ze względu na ich negatywny wpływ na zdrowienie. Wśród leków budzących największe zainteresowanie są amfetaminy, jednak ich wartość musi zostać potwierdzona w dalszych badaniach.

Piśmiennictwo

1. Acler M, Robol E, Fiaschi A, Manganotti P. A double blind placebo RCT to investigate the effects of serotonergic modulation on brain excitability and motor recovery in stroke patients. *J Neurol* 2009; 256: 1152-1158.
2. Arce E, Simmons AN, Lovero KL, et al. Escitalopram effects on insula and amygdala BOLD activation during emotional processing. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 196: 661-672.
3. Ashtary B, Janghorbani M, Chitsaz A, et al. A randomized, double-blind trial of bromocriptine efficacy in nonfluent aphasia after stroke. *Neurology* 2006; 66: 914-916.
4. Bakheit AM. Drug treatment of poststroke aphasia. *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 211-217.
5. Baron JC. Stroke research in the modern era: images versus dogmas. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 154-163.
6. Bates B, Choi JY, Duncan PW, et al; US Department of Defense; Department of Veterans Affairs. Veterans Affairs/Department of Defense Clinical Practice Guideline for the Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: executive summary. *Stroke* 2005; 36: 2049-2056.
7. Beltran E, Papadopoulos C, Tsai S, et al. Long-term motor improvement after stroke is enhanced by short-term treatment with the alpha-2 antagonist, atipamezole. *Brain Research* 2010; 1346: 174-182.
8. Berthier ML, Hinojosa J, Martin Mdel C, Fernandez I. Open-label study of donepezil in chronic poststroke aphasia. *Neurology* 2003; 60: 1218-1219.
9. Berthier ML, Pujol J, Gironell A, et al. Beneficial effect of donepezil on sensorimotor function after stroke. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 725-729.
10. Berthier M, Green C, Lara J, et al. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia. *Annals of Neurology* 2009; 65: 577-585.
11. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007; 69: 904-910.
12. Bragoni M, Altieri M, Di Piero V, et al. Bromocriptine and speech therapy in non-fluent chronic aphasia after stroke. *Neurol Sci* 2000; 21: 19-22.
13. Bütefisch CM, Kleiser R, Seitz RJ. Post-lesional cerebral reorganisation: Evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation. *J Physiol Paris* 2006; 99: 437-454.
14. Bütefisch CM, Netz J, Wessling M, et al. Remote changes in cortical excitability after stroke. *Brain* 2003; 126: 470-481.
15. Cairns K, Finklestein S. Growth factors and stem cells as treatments for stroke recovery. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003; 14: 135-142.
16. Carmichael ST. Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: making waves. *Ann Neurol* 2006; 59: 735-742.
17. Chen J, Chopp M. Neurorestorative treatment of stroke: cell and pharmacological approaches. *NeuroRx* 2006; 3: 466-473.
18. Chen J, Zhang ZG, Li Y, et al. Statins induce angiogenesis, neurogenesis, and synaptogenesis after stroke. *Ann Neurol* 2003; 53: 743-751.
19. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke. II. restorative therapies. *Ann Neurol* 2008; 63: 549-560.
20. Cramer SC. Repairing the human brain after stroke: I. mechanisms of spontaneous recovery. *Ann Neurol* 2008; 63: 272-287.
21. Członkowska A, Leśniak M. Pharmacotherapy in stroke rehabilitation. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 1249-1259.
22. Członkowski A, Mirowska-Guzel D, Członkowska A. Therapy of stroke – from experimental studies to clinical trials. *Pharmacol Rep* 2007; 59 suppl. 1: 123-128.
23. Dam M, Tonin P, De Boni A, et al. Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 1996; 27: 1211-1214.
24. De Deyn PP, Reuck JD, Deberdt W, et al. Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. members of the piracetam in acute stroke study (PASS) group. *Stroke* 1997; 28: 2347-2352.
25. Donnan GA. The 2007 feinberg lecture: a new road map for neuroprotection. *Stroke* 2008; 39: 242.
26. Doody R, Wirth Y, Schmitt F, Möbius H. Specific Functional Effects of Memantine Treatment in Patients with Moderate to Severe Alzheimer's Disease. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders* 2004; 18: 227-232.
27. Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, et al. Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: a clinical practice guideline. *Stroke* 2005; 36: e100-143.
28. Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med* 2002; 8: 495-505.
29. Enderby P, Broeckx J, Hospers W, et al. Effect of piracetam on recovery and rehabilitation after stroke: a double-blind,

- placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17: 320-331.
30. Feeney DM, Westerberg VS. Norepinephrine and brain damage: alpha noradrenergic pharmacology alters functional recovery after cortical trauma. *Can J Psychol* 1990; 44: 233-252.
 31. Floel A, Hummel F, Breitenstein C, et al. Dopaminergic effects on encoding of a motor memory in chronic stroke. *Neurology* 2005; 65: 472-474.
 32. Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, Baumhackl U. Early fluoxetine treatment of post-stroke depression – a three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. *J Neurol* 2003; 250: 347-351.
 33. Gelber DA, Good DC, Dromerick A, et al. Open-label dose-titration safety and efficacy study of tizanidine hydrochloride in the treatment of spasticity associated with chronic stroke. *Stroke* 2001; 32: 1841-1846.
 34. Gerdelat-Mas A, Loubinoux I, Tombari D, et al. Chronic administration of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) paroxetine modulates human motor cortex excitability in healthy subjects. *Neuroimage* 2005; 27: 314-322.
 35. Gladstone DJ, Danells CJ, Armesto A, et al. Physiotherapy coupled with dextroamphetamine for rehabilitation after hemiparetic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke* 2006; 37: 179-185.
 36. Goldstein LB, Davis JN. Clonidine impairs recovery of beam-walking after a sensorimotor cortex lesion in the rat. *Brain Res* 1990; 508: 305-309.
 37. Goldstein LB. Common drugs may influence motor recovery after stroke. the sygen in acute stroke study investigators. *Neurology* 1995; 45: 865-871.
 38. Goldstein LB. Influence of common drugs and related factors on stroke outcome. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 52-57.
 39. Goldstein LB. Potential effects of common drugs on stroke recovery. *Arch Neurol* 1998; 55: 454-456.
 40. Grade C, Redford B, Chrostowski J, et al. Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 79: 1047-1050.
 41. Greener J, Enderby P, Whurr R. Pharmacological treatment for aphasia following stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD000424.
 42. Gupta SR, Mlcoch AG, Scolaro C, Moritz T. Bromocriptine treatment of nonfluent aphasia. *Neurology* 1995; 45: 2170-2173.
 43. Hasselt PV. Effect of butyrophenones on motor function in rats after recovery from brain damage. *Neuropharmacology* 1973; 12: 245-247.
 44. Huber W, Willmes K, Poeck K, et al. Piracetam as an adjuvant to language therapy for aphasia: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 245-250.
 45. Huber W. The role of piracetam in the treatment of acute and chronic aphasia. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32 Suppl 1: 38-43.
 46. Hummel FC, Cohen LG. Drivers of brain plasticity. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 667-674.
 47. Kessler J, Thiel A, Karbe H, Heiss WD. Piracetam improves activated blood flow and facilitates rehabilitation of post-stroke aphasic patients. *Stroke* 2000; 31: 2112-2116.
 48. Kleim JA, Chan S, Pringle E, et al. BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex. *Nat Neurosci* 2006; 9: 735-737.
 49. Kline AE, Yu J, Massucci JL, Zafonte RD, Dixon CE. Protective effects of the 5-HT1A receptor agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin against traumatic brain injury-induced cognitive deficits and neuropathology in adult male rats. *Neurosci Lett* 2002; 333: 179-182.
 50. Knecht S, Breitenstein C, Bushuven S, et al. Levodopa: faster and better word learning in normal humans. *Ann Neurol* 2004; 56: 20-26.
 51. Kreisel SH, Bazner H, Hennerici MG. Pathophysiology of stroke rehabilitation: Temporal aspects of neuro-functional recovery. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 6-17.
 52. Laska AC, von Arbin M, Kahan T, et al. Long-term antidepressant treatment with moclobemide for aphasia in acute stroke patients: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 125-132.
 53. Lazar RM, Fitzsimmons BF, Marshall RS, et al. Midazolam challenge reinduces neurological deficits after transient ischemic attack. *Stroke* 2003; 34: 794-796.
 54. Lindvall O, Kokaia Z. Recovery and rehabilitation in stroke. *Stem cells. Stroke* 2004; 35 [suppl 1]: 2691-2694.
 55. Mandel S, Grunblatt E, Riederer P, et al. Neuroprotective strategies in parkinson's disease : an update on progress. *CNS Drugs* 2003; 17: 729-762.
 56. Martinsson L, Eksborg S. Drugs for stroke recovery: the example of amphetamines. *Drugs Aging* 2004; 21: 67-79.
 57. Martinsson L, Hardemark HG, Eksborg S. Amphetamines for improving recovery after stroke (review). United States: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
 58. Martinsson L, Hardemark HG, Eksborg S. Should amphetamines be given to improve recovery after stroke? *Stroke* 2007; 38: 2400-2401.
 59. Mintz M, Tomer R. Exposure to amphetamine after substantia nigra lesion interferes with the process of behavioral recovery. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 25: 1307-1311.
 60. Mukand JA, Guilmette TJ, Allen DG, et al. Dopaminergic therapy with carbidopa L-dopa for left neglect after stroke: A case series. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 1279-1282.
 61. Muresanu DF. Neuroprotection and neuroplasticity – a holistic approach and future perspectives. *J Neurol Sci* 2007; 257: 38-43.
 62. Nishino K, Sasaki T, Takahashi K, et al. The norepinephrine precursor L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *J Clin Neurosci* 2001; 8: 547-550.
 63. Nutt JG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa. *Mov Disord* 2008; 23 Suppl 3: S580-584.
 64. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, et al. 1,026 experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol* 2006; 59: 467-477.
 65. Papadopoulos C, Tsai S, Guillen V, et al. Motor recovery and axonal plasticity with short-term amphetamine after stroke. *Stroke* 2009; 40: 294-302.
 66. Paranthaman R, Baldwin RC. Treatment of psychiatric syndromes due to cerebrovascular disease. *Int Rev Psychiatry* 2006; 18: 453-470.
 67. Pariente J, Loubinoux I, Carel C, et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann Neurol* 2001; 50: 718-729.
 68. Pastori C, Librizzi L, Breschi GL, et al. Arterially perfused neurosphere-derived cells distribute outside the ischemic core in a model of transient focal ischemia and reperfusion in vitro. *PLoS One* 2008; 3: e2754.
 69. Poewe W. Non-motor symptoms in parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15 Suppl 1: 14-20.
 70. Rabadi MH, Coar PL, Lukin M, et al. Intensive nutritional supplements can improve outcomes in stroke rehabilitation. *Neurology* 2008; 71: 1856-1861.
 71. STAIR [Stroke Therapy Academic Industry Roundtable]. Recommendations for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke* 1999; 30: 2752-2758.

72. Reisberg B, Doody R, Stöfler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-1341.
73. Restemeyer C, Weiller C, Liepert J. No effect of a levodopa single dose on motor performance and motor excitability in chronic stroke. A double-blind placebo-controlled cross-over pilot study. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25: 143-150.
74. Ricci S, Celani MG, Cantisani AT, Righetti E. Piracetam for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD000419.
75. Rijntjes M, Weiller C. Recovery of motor and language abilities after stroke: the contribution of functional imaging. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 109-122.
76. Rijntjes M. Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insights, old questions and the meaning of therapies. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 76-83.
77. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, et al. 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.
78. Romano JG, Sacco RL. Progress in secondary stroke prevention. *Ann Neurol* 2008; 63: 418-427.
79. Rösser N, Flöel A. Pharmacological enhancement of motor recovery in subacute and chronic stroke. *NeuroRehabilitation* 2008; 23: 95-103.
80. Rossini PM, Pauri F. Neuroimaging integrated methods tracking human brain mechanisms of sensorimotor areas 'plastic' reorganisation. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 33: 131-154.
81. Sabe L, Salvarezza F, García Cuerva A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of bromocriptine in nonfluent aphasia. *Neurology* 1995; 45: 2272-2274.
82. Saxena SK, Ng TP, Koh G, et al. Is improvement in impaired cognition and depressive symptoms in post-stroke patients associated with recovery in activities of daily living? *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 339-346.
83. Scheidtmann K, Fries W, Müller 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: 787-790.
84. Sehara Y, Hayashi T, Deguchi K, et al. Potentiation of neurogenesis and angiogenesis by G-CSF after focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res* 2007; 1151: 142-149.
85. Seil F. Recovery and repair issues after stroke from the scientific perspective. *Curr Opin Neurol* 1997; 10: 49-51.
86. Seitz RJ, Azari NP, Knorr U, et al. The role of diaschisis in stroke recovery. *Stroke* 1999; 30: 1844-1850.
87. Seniów J, Litwin M, Litwin T, et al. New approach to the rehabilitation of poststroke focal cognitive syndrome: effect of levodopa combined with speech and language therapy on functional recovery from aphasia. *J Neurol Sci* 2009; 283: 214-218.
88. Shyu WC, Lin SZ, Yang HI, et al. Functional recovery of stroke rats induced by granulocyte colony-stimulating factor-stimulated stem cells. *Circulation* 2004; 110: 1847-1854.
89. Sims JS, Jones TA, Fulton RL. Benzodiazepines effects on recovery of function linked to transneuronal morphological events. *Soc Neurosci Abstr* 1990; 16: 342.
90. Sonde L, Lökk J. Effects of amphetamine and/or L-dopa and physiotherapy after stroke – a blinded randomized study. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 55-59.
91. Sprigg N, Bath P. Pharmacological enhancement of recovery from stroke. *Current Medical Literature – Stroke Review* 2005; 8: 33-39.
92. Stroemer RP, Kent TA, Hulsebosch CE. Enhanced neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery with D-amphetamine therapy after neocortical infarction in rats. *Stroke* 1998; 29: 2381-2393.
93. Tallelli P, Werring D. Pharmacological augmentation of motor recovery after stroke: antidepressants for non-depressed patients? *J Neurol* 2009; 256: 1159-1160.
94. Taupin P. Adult neurogenesis pharmacology in neurological diseases and disorders. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 311-320.
95. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 2007; 9: 527-565.
96. Walker-Batson D, Curtis S, Natarajan R, et al. A double-blind, placebo-controlled study of the use of amphetamine in the treatment of aphasia. *Stroke* 2001; 32: 2093-2098.
97. Weikop P, Yoshitake T, Kehr J. Differential effects of adjunctive methylphenidate and citalopram on extracellular levels of serotonin, noradrenaline and dopamine in the rat brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 658-671.
98. Wiart L, Petit H, Joseph PA, et al. Fluoxetine in early post-stroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 2000; 31: 1829-1832.
99. Wilson MS, Gibson CJ, Hamm RJ. Haloperidol, but not olanzapine, impairs cognitive performance after traumatic brain injury in rats. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 871-879.
100. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 135-146.
101. Yan HQ, Kline AE, Ma X, et al. Traumatic brain injury reduces dopamine transporter protein expression in the rat frontal cortex. *Neuroreport* 2002; 13: 1899-1901.
102. Zhao LR, Singhal S, Duan WM, et al. Brain repair by hematopoietic growth factors in a rat model of stroke. *Stroke* 2007; 38: 2584-2591.
103. Zittel S, Weiller C, Liepert J. Reboxetine improves motor function in chronic stroke. A pilot study. *J Neurol* 2007; 254: 197-201.
104. Zittel S, Weiller C, Liepert J. Citalopram improves dexterity in chronic stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2008; 22: 311-314.