



## Ictus, farmaci e riabilitazione: interazione, non solo coesistenza

di Stefano Paolucci e Daniela Morelli

s.paolucci@hsantalucia.it

L'utilizzo di farmaci nella riabilitazione è stato limitato per anni al trattamento delle patologie associate o al trattamento sintomatico delle complicanze che si possono osservare durante il trattamento stesso.

Negli ultimi anni si stanno sperimentando varie proposte di trattamento farmacologico, specialmente nei postumi dei traumatismi cranici e delle malattie cerebrovascolari, direttamente al fine di promuovere, accelerare e/o migliorare il recupero funzionale e di evitare nel contempo l'utilizzo di sostanze potenzialmente dannose per il recupero stesso<sup>1,2</sup>. Il razionale di questi trattamenti è l'ipotesi che l'introduzione di un farmaco in grado di migliorare la concentrazione di uno specifico neurotrasmettitore possa migliorare la funzionalità cerebrale, compromessa in seguito ad uno specifico squilibrio neuro-trasmittitoriale provocato dalla lesione.

Come evidenziato in Tabella 1, nel campo degli studi sul recupero post-ictale sono state sperimentate varie proposte farmacologiche.

Le molecole psicostimolanti sono

quelle più studiate. Le prime comunicazioni risalgono a circa 10 anni fa quando fu segnalato che le amfetamine, agendo sul circuito noradrenergico, nei ratti erano in grado di migliorare il recupero motorio dopo ischemia focale<sup>3</sup>. Queste segnalazioni hanno stimolato alcune sperimentazioni cliniche negli anni successivi. Queste hanno sollevato problematiche etico-legislative e prodotto risultati contraddittori. Da una parte alcuni studi hanno evidenziato come le amfetamine possano migliorare il recupero motorio e del linguaggio di pazienti post-ictali in riabilitazione<sup>4,5</sup>, e dall'altra studi più recenti non hanno confermato quest'azione positiva<sup>6,7</sup>. Una recente revisione Cochrane sottolinea la necessità di ulteriori studi per dirimere i dubbi tuttora presenti<sup>8</sup>.

Esistono segnalazioni anche sul ruolo positivo del *metilfenidato*, il quale stimola la liberazione noradrenergica e dopaminergica<sup>9</sup>. In questi anni il farmaco è stato al centro di discussioni per il suo impiego nel disturbo da deficit d'attenzione/iperattività. Anche in questo caso si ripropongono, come nel caso delle amfetamine, problematiche etico-legislative e i dati a disposizione sono troppo esigui perché si possano trarre conclusioni.

Sono stati proposti altri farmaci ad azione psicostimolante. Tra questi sembrano avere un ruolo promettente i farmaci antiparkinsoniani che influenzano il circuito dopaminergico. La *levodopa*, farmaco basilare nel trattamento della

*Segue a pag. 2*

malattia di Parkinson, in aggiunta al trattamento riabilitativo può favorire il recupero motorio, sia nelle prime settimane di trattamento che nel follow-up<sup>10</sup>. I risultati, anche se sono stati conseguiti dopo uno studio metodologicamente corretto (trial randomizzato in doppio cieco), dovranno essere confermati da ulteriori studi. In un altro studio la stessa levodopa ha migliorato le pre-

stazioni funzionali in 3 pazienti su 4 con emidisattenzione spaziale<sup>11</sup>. Tuttavia le esigue dimensioni della casistica permettono di classificare questo lavoro soltanto come un'interessante ipotesi da verificare. Tra gli altri farmaci anti-parkinsoniani il più utilizzato è il dopamino-agonista *bromocriptina*. Anche in questo caso i risultati sono non univoci, o addirittura contrastanti. Infatti un trat-

**Tabella 1**

**Trial farmacologici in riabilitazione.**

autore	farmaco	obiettivo	Tipo studio	n. pz	risultato
Walker-Batson <sup>4</sup>	d.anfetamina	funzione motoria	R. vs placebo	10	positivo
Walker-Batson <sup>5</sup>	d.anfetamina	linguaggio	DC, R. vs placebo	21	positivo
Sonde <sup>6</sup>	d.anfetamina	funzione motoria	R. vs placebo	39	negativo
Treig <sup>7</sup>	d. anfetamina	funzione motoria	R. vs placebo	24	negativo
Grade <sup>9</sup>	metifenidato	stato funzionale	R. vs placebo	21	positivo
Mukand <sup>11</sup>	levodopa	disabilità e neglect	aperto	4	positivo
Scheidtmann <sup>10</sup>	levodopa	funzione motoria	DC, R. vs placebo	53	positivo
Bragoni <sup>12</sup>	bromocriptina	linguaggio	DC	11	positivo
Berthier <sup>17</sup>	donepezil	linguaggio	aperto	10	positivo

Abbreviazioni: R= randomizzato; DC = doppio cieco  
Non evidenziate in tabella le revisioni Cochrane

tamento con bromocriptina ad alte dosi può migliorare le prestazioni linguistiche in afasici cronici in logoterapia ma a prezzo di rilevanti effetti collaterali<sup>12</sup>. Nel contempo il farmaco può migliorare o anche peggiorare le prestazioni di pazienti con emidisattenzione spaziale<sup>13,14</sup>.

Certezze non si possono avere neanche sul ruolo del *piracetam*, farmaco ad azione nootropica, oggetto di due revisioni Cochrane. Nella prima non si ha evidenza dell'efficacia del farmaco nella riduzione della disabilità nelle fasi acute dell'ictus<sup>15</sup>; nella seconda, invece, ne è stata evidenziata la sua utilità nel trattamento dei disturbi afasici<sup>16</sup>.

Il 2003 è stato l'anno dei primi dati sull'utilizzo di nuovi farmaci anti-Alzheimer, gli *inibitori dell'acetilcolinesterasi*, per favorire il recupero post-ictale. I dati attualmente disponibili evidenziano che il *donepezil* è in grado di migliorare sia le prestazioni linguistiche in afasici cronici, sia la mobilità<sup>17,18</sup>. Tuttavia anche in questo caso i dati non sono ancora generalizzabili a causa di marcate problematiche metodologiche (il primo studio citato era in aperto, e il secondo era un caso-singolo). Pertanto saranno necessari trial clinici metodologicamente e numericamente adeguati per ottenere evidenze sul ruolo di queste molecole.

Un ruolo rilevante hanno anche gli antidepressivi che si sono dimostrati in grado di aumentare la probabilità di sopravvivenza<sup>19</sup> e di ridurre, ma non di annullare, l'impatto negativo della depressione post-ictale sul recupero funzionale<sup>20-22</sup>. I farmaci serotoninergici sembrano poter favorire il recupero anche indipendentemente dall'azione antidepressiva<sup>23,24</sup>. In particolare vi è chi ha segnalato che una singola dose di *fluoxetina* è in grado di migliorare la destrezza motoria e di attivare la corteccia motoria ipsilesionale in pazienti con postumi di ictus<sup>24</sup>.

Va prestata attenzione anche ai farmaci che invece possono ostacolare il recupero. Attualmente esistono evidenze come alcuni farmaci di uso comune (*clonidina*, *prazosin*, *fenobarbital*, *fenitoina*, *benzodiazepine* e *neurolettici*) siano dannosi per il recupero funzionale<sup>1</sup> e che riducano la risposta al trattamento riabilitativo<sup>2</sup>. Da queste osservazioni nasce la necessità di poter evitare nella corrente pratica clinica l'utilizzo di farmaci potenzialmente dannosi per il recupero.

L'integrazione tra trattamento riabilitativo e farmacologico sta aprendo interessanti prospettive terapeutiche, ma sono necessari ulteriori studi per chiarire le molte questioni ancora insolute.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) GOLDSTEIN LB. *Potential effects of common drugs on stroke recovery*. **Arch Neurol** 1998; 55:454-456.
- 2) TROISI E, PAOLUCCI S, SILVESTRINI M, MATTEIS M, VERNIERI F, GRASSO MG, Caltagirone C. *Prognostic factors in stroke rehabilitation: the possible role of pharmacological treatment*. **Acta Neurol Scand** 2002; 105:100-106.
- 3) FEENEY DM, WEISEND MP, KLINE AE. *Noradrenergic pharmacotherapy, intracerebral infusion and adrenal transplantation promote functional recovery after cortical damage*. **J Neural Transplant Plast** 1993; 4:199-213.
- 4) WALKER-BATSON D, SMITH P, CURTIS S, UNWIN H, GREENLEE R. *Amphetamine paired with physical therapy accelerates motor recovery after stroke. Further evidence*. **Stroke** 1995; 26:2254-2259.
- 5) WALKER-BATSON D, CURTIS S, NATARAJAN R, FORD J, DRONKERS N, SALMERON E, LAI J, UNWIN DH. *A double-blind, placebo-controlled study of the use of amphetamine in the treatment of aphasia*. **Stroke** 2001; 32:2093-2098.
- 6) SONDE L, NORDSTROM M, NILSSON CG, LOKK J, VIITANEN M. *A double-blind placebo-controlled study of the effects of amphetamine and physiotherapy after stroke*. **Cerebrovasc Dis** 2001; 12:253-257.
- 7) TREIG T, WERNER C, SACHSE M, HESSE S. *No benefit from D-amphetamine when added to physiotherapy after stroke: a randomized, placebo-controlled study*. **Clin Rehabil** 2003; 17:590-599.
- 8) MARTINSSON L, WAHLGREN NG, HARDEMARK HG. *Amphetamines for improving recovery after stroke*. **Cochrane Database Syst Rev** 2003; CD002090.
- 9) GRADE C, REDFORD B, CHROSTOWSKI J, TOUSSAINT L, BLACKWELL B. *Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study*. **Arch Phys Med Rehabil** 1998; 79:1047-1050.
- 10) 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; 358:787-790.
- 11) MUKAND JA, GUILMETTE TJ, ALLEN DG, BROWN LK, BROWN SL, TOBER KL, VANDYCK WR. *Dopaminergic therapy with carbidopa L-dopa for left neglect after stroke: a case series*. **Arch Phys Med Rehabil** 2001; 82:1279-1282.
- 12) BRAGONI M, ALTIERI M, DI P, V, PADOVANI A, MOSTARDINI C, LENZI GL. *Bromocriptine and speech therapy in non-fluent chronic aphasia after stroke*. **Neurol Sci** 2000; 21:19-22.
- 13) HURFORD P, STRINGER AY, JANN B. *Neuropharmacologic treatment of hemineglect: a case report comparing bromocriptine and methylphenidate*. **Arch Phys Med Rehabil** 1998; 79:346-349.
- 14) BARRETT AM, CRUCIAN GP, SCHWARTZ RL, HELLMAN KM. *Adverse effect of dopamine agonist therapy in a patient with motor-intentional neglect*. **Arch Phys Med Rehabil** 1999; 80:600-603.
- 15) RICCI S, CELANI MG, CANTISANI AT, RIGHETTI E. *Piracetam for acute ischaemic stroke*. **Cochrane Database Syst Rev** 2000; CD000419.
- 16) GREENER J, ENDERBY P, WHURR R. *Pharmacological treatment for aphasia following stroke*. **Cochrane Database Syst Rev** 2001; CD000424.
- 17) BERTHIER ML, HINOJOSA J, MARTIN MC, FERNANDEZ I. *Open-label study of donepezil in chronic poststroke aphasia*. **Neurology** 2003; 60:1218-1219.
- 18) BERTHIER ML, PUJOL J, GIRONELL A, KULISEVSKY J, DEUS J, HINOJOSA J, SORIANO-MAS C. *Beneficial effect of donepezil on sensorimotor function after stroke*. **Am J Phys Med Rehabil** 2003; 82:725-729.
- 19) JORGE RE, ROBINSON RG, ARNDT S, STARKSTEIN S. *Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants*. **Am J Psych** 2003; 160:1823-1829.
- 20) GONZALEZ-TORRECILLAS JL, MENDLEWICZ J, LOBO A. *Effects of early treatment of poststroke depression on neuropsychological rehabilitation*. **Int Psychoger** 1995; 7:547-560.
- 21) GAINOTTI G, ANTONUCCI G, MARRA C, PAOLUCCI S. *Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery*. **J Neurol Neurosurg Psych** 2001; 71:258-261.
- 22) PAOLUCCI S, ANTONUCCI G, GRASSO MG, MORELLI D, TROISI E, COIRO P, DE ANGELIS D, RIZZI F, BRAGONI M. *Post-stroke depression, antidepressant treatment and rehabilitation results. A case-control study*. **Cerebrovasc Dis** 2001; 12:264-271.
- 23) DAM M, TONIN P, DE BONI A, PIZZOLATO G, CASSON S, ERMANI M, FREGO U, PIRON L, BATTISTIN L. *Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy*. **Stroke** 1996; 27:1211-1214.
- 24) PARIENTE J, LOUBINOUX I, CAREL C, ALBUCHER JF, LEGER A, MANELFE C, RASCOL O, CHOLLET F. *Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke*. **Ann Neurol** 2001; 50:718-729.