



Agata Szulc

Kierownik Kliniki
Psychiatrii Uniwersytetu
Medycznego
w Białymstoku,
kierownik Kliniki
Psychiatrycznej
Wydziału Nauki
o Zdrowiu
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego.
Główne zainteresowania
naukowe to
badanie struktury
i funkcjonowania mózgu
w schizofrenii oraz
innych zaburzeniach
psychicznych,
przy pomocy
nowoczesnych metod
neuroobrazowania,
w tym wpływ leków
przeciwpowrotkowych
na neurochemię mózgu
i funkcje poznawcze.

Leki przeciwpowrotkowe długo działające a funkcje poznawcze w schizofrenii

Long-acting antipsychotics and neurocognitive functions in schizophrenia

Agata Szulc

¹ Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

² Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii uważane są za kluczowy objaw choroby. Często występują już w fazie przedchorobowej i poważnie utrudniają funkcjonowanie pacjentów, zwłaszcza w sferze społecznej, a także ograniczają wgląd w chorobę i współpracę w leczeniu. Zaburzone są różne domeny poznawcze, ale przede wszystkim – funkcje wykonawcze, wiążące się z aktywnością płatów czołowych. Leki przeciwpowrotkowe, zwłaszcza II generacji, wydają się poprawiać funkcjonowanie poznawcze pacjentów, jednak wpływ ten jest raczej niewielki lub umiarkowany, może wiązać się z poprawą objawową, efektem uczenia się, ale też może odzwierciedlać neuroprotektoryjne działanie leków. Leki przeciwpowrotkowe długo działające II generacji były dotychczas badane pod tym względem w niewielkim zakresie, ale wyniki wydają się potwierdzać ich przewagę nad formą doustną leczenia. Może to być związane przede wszystkim z poprawą współpracy w przyjmowaniu leków, stosowaniem mniejszych dawek leków przeciwpowrotkowych, mniejszym ryzykiem pozapiramidowych działań ubocznych i mniejszą koniecznością podawania leków antycholinergicznymi.

Słowa kluczowe: schizofrenia, funkcje poznawcze, leki przeciwpowrotkowe długo działające

NAJWAŻNIEJSZE

Zaburzenia funkcji poznawczych są jednym z kluczowych objawów schizofrenii. Leki przeciwpowrotkowe atypowe, w tym długo działające, mogą korzystnie wpływać na powyższe zaburzenia.

HIGHLIGHTS

Neurocognitive impairment of a key symptom in schizophrenia. Atypical antipsychotics, including long-acting agents, may act beneficially in this domain.

ABSTRACT

Neurocognitive impairment is considered to be a core symptom in schizophrenia. It may occur in prodromal period, may persist or even get worse during the course of the disease and influence patients social functioning, disease insight and treatment adherence. Different cognitive domains can be affected, amongst them executive functions, which are connected with frontal dysfunction. Second generation antipsychotics seem to ameliorate neurocognitive functioning, however, the effect size is rather small or moderate. The improvement may be related to symptomatic change, practice effect or even neuroprotective properties of these agents. Long-acting second generation antipsychotics have not been extensively investigated, initial reports seem to confirm their advantage over oral formulation. It may reflect treatment adherence improvement, lower doses of antipsychotics used, lower risk of extrapyramidal symptoms and lower frequency of anticholinergic agents using.

Key words: schizophrenia, cognitive functions, long-acting antipsychotics

WSTĘP

Zaburzenia funkcji poznawczych uważane są za kluczową cechę schizofrenii. Według niektórych autorów objawy dotyczące tej sfery są wręcz jądrem schizofrenii. Opinie te uległy jednak pewnej modyfikacji w ostatnim czasie, kiedy okazało się, że zaburzenia funkcji poznawczych mogą być też obecne w zaburzeniach afektywnych – w chorobie dwubiegunowej czy w depresji, a ich nasilenie może dorównywać problemom występującym w schizofrenii.

Niezależnie od powyższych wątpliwości należy podkreślić, że zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii są bardzo poważne, wpływają także znacząco na funkcjonowanie pacjentów na różnych polach, w tym społecznym i zawodowym. Współpraca w leczeniu, uzyskanie wglądu w chorobę, a także utrzymanie trwałej remisji również zależą od funkcjonowania poznawczego pacjentów.

Pogorszenie funkcji poznawczych często występuje niezależnie od objawów schizofrenii, chociaż bywa skorelowane z nasileniem objawów, głównie negatywnych. Różnie także kształtuje się ich związek z czasem trwania choroby – najwięcej danych przemawia za tym, że funkcje poznawcze pogarszają się już na początku choroby (lub nawet w okresie przedchorobowym), a następnie utrzymują się przez dłuższy czas na tym samym (gorszym niż przeciętnie) poziomie [1, 2]. Z drugiej strony, istnieje najprawdopodobniej grupa pacjentów, u których obserwuje się ciągle, stopniowe pogarszanie się funkcjonowania poznawczego [1].

W schizofrenii najczęściej obserwuje się zaburzenia w zakresie funkcji wykonawczych, tzn. trudności w planowaniu i rozwiązywaniu problemów oraz włączaniu nowych informacji w procesy decyzyjne. Poza tym występują zaburzenia pamięci, myślenia abstrakcyjnego, a także

zaburzenia funkcji uwagi. Co do intelektu, to dane są niejednoznaczne. U części pacjentów poziom IQ może być obniżony już w okresie przedchorobowym, niekiedy poziom intelektu może się też obniżyć wraz z czasem trwania procesu chorobowego. Inne zaburzenia obecne w schizofrenii to problemy w zakresie sprawności motorycznej, percepcji wzrokowej i koordynacji wzrokowo-ruchowej [2].

Charakterystyczne dla schizofrenii (i najprawdopodobniej specyficzne dla tej choroby) są zaburzenia funkcji językowych. Pacjenci wykazują zaburzenia fluencji słownej, w tym płynności wypowiedzi i zdolności do spontanicznego generowania informacji. Poza tym obserwuje się inne zaburzenia językowe, takie jak dezorganizacja mowy, zbaczanie wypowiedzi, uskokowość, rozkojarzenie, ubóstwo mowy i schizofazja.

Zakres zaburzeń funkcji poznawczych w schizofrenii, przedstawionych powyżej w dużym skrócie, powoduje, że są one celem interwencji, zarówno farmakologicznych, jak i nefarmakologicznych.

LEKI PRZECIWPASYCHOTYCZNE A FUNKCJE POZNAWCZE

W niniejszej pracy przedstawię podsumowanie danych na temat skuteczności leków przeciwpsychotycznych długo działających w terapii zaburzeń funkcji poznawczych w schizofrenii. Aby zarysować podstawy działania leków II generacji, przedstawię również najnowsze publikacje dotyczące formy doustnej leków.

W celu usystematyzowania przeglądu literatury zastosowano następującą metodę – do wyszukiwarki bazy Medline wprowadzono następujące słowa kluczowe:

„antipsychotics”, „cognitive functions” i „neurocognition”, zakres czasowy wyszukiwania ograniczono do ostatnich 5 lat (od 2007 r. do września 2013 r.). Odnalezione w ten sposób streszczenia przeanalizowano, a następnie przejrzano odpowiednie artykuły w całości.

Analizę dotyczącą leków przeciwpsychotycznych długo działających przedstawię w dalszej kolejności.

Większość publikacji dotyczących wpływu leków przeciwpsychotycznych na funkcje poznawcze dotyczy leków w formie doustnej. Uważa się, że leki przeciwpsychotyczne II generacji mają korzystniejsze działanie w tym zakresie niż leki I generacji. Wiązać się to może z ich wpływem nie tylko na receptory dopaminergiczne, ale także serotoninerdyczne i (co jest rzadziej podkreślane) cholinergiczne, a także glutaminergiczne. Dane te są jednak dość niejednoznaczne, a ostatnio zostały wręcz zakwestionowane. Przewaga leków przeciwpsychotycznych atypowych nad lekami I generacji prawdopodobnie jest umiarkowana (*effect size* raczej niewielki). Jeśli weźmiemy fakt, że chorzy na schizofrenię odznaczają się funkcjonowaniem poznawczym na poziomie 1–2 odchyłeń standardowych (SD) poniżej populacji zdrowej, poprawa na poziomie 0,5 SD jest niewielka, a niektórzy autorzy podkreślają, że porównywalna z efektem uczenia się widocznym u osób zdrowych [3–7].

W znanym badaniu CATIE oprócz innych parametrów oceniano też wpływ leczenia na funkcjonowanie poznawcze [8, 9]. Porównywano różne leki przeciwpsychotyczne II generacji i perfenazynę jako przedstawiciela leków I generacji. Ogólnie niewielka poprawa wystąpiła we wszystkich grupach pacjentów (z wyjątkiem grupy ziprasidonu), nie obserwowano różnic pomiędzy ocenianymi lekami (perfenazyna N = 261, olanzapina N = 338, kwetiapina N = 337, risperidon N = 341, ziprasidon N = 185). Badania potwierdziły, że największa poprawa funkcjonowania poznawczego występuje w pierwszych 2 miesiącach leczenia, na podobnym poziomie utrzymuje się też po 6 miesiącach. Natomiast po 18 miesiącach leczenia poprawa u pacjentów przyjmujących perfenazynę okazała się większa niż u pacjentów przyjmujących risperidon i olanzapinę. Co istotne, lepsze funkcjonowanie poznawcze na początku badania wiązało się z większą poprawą po 2 miesiącach obserwacji [8, 9]. Analizowano również wpływ różnych grup leków na tzw. poznanie społeczne w schizofrenii – dotychczasowe badania nie potwierdziły przewagi leków atypowych nad typowymi [9–11].

Guo i wsp. dokonali również obserwacji w grupie osób chorujących na schizofrenię krócej niż 5 lat (N = 698). Analizowali funkcje poznawcze po 6 i 12 miesiącach leczenia

roznymi lekami. Po 12 miesiącach poprawę obserwowano u wszystkich pacjentów, najwyższy wskaźnik poprawy uzyskali przyjmujący olanzapinę, a potem w kolejności – kwetiapinę, risperidon, aripiprazol, kłozapinę, sulpiryd i chlorpromazynę. Olanzapina i kwetiapina miały istotną przewagę nad sulpirydem i chlorpromazyną [12].

Najnowsza metaanaliza 13 badań (2059 pacjentów) porównujących różne aspekty działania leków pierwszej i drugiej generacji, w tym funkcjonowanie poznawcze, wykazała przewagę leków atypowych (istotna różnica – olanzapina, risperidon, połączone leki atypowe vs leki I generacji, jednak *effect size* był niewielki) [13].

Niejednoznaczne są także dane na temat skuteczności różnych leków atypowych. Potwierdzają to najnowsze publikacje, w tym porównania leków II generacji ze sobą. W jednym z nich [4] obserwowano, jak zmieniają się funkcje poznawcze w grupie pacjentów (N = 129) przyjmujących kwetiapinę, risperidon, olanzapinę i aripiprazol. U wszystkich badanych nastąpiła poprawa funkcjonowania poznawczego po 8 tygodniach, najbardziej korzystne działanie miała kwetiapina [4]. W innym badaniu, oceniającym wpływ aripiprazolu, olanzapiny i risperidonu na funkcjonowanie poznawcze w grupie 101 pacjentów po co najmniej 3 miesiącach terapii, najbardziej korzystnie wypadł aripiprazol [14].

Cuesta i wsp. w grupie pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii porównali olanzapinę (N = 44) z risperidonom (N = 55) pod względem wpływu na funkcje poznawcze. Poprawa była widoczna już po 4 tygodniach leczenia, niezależnie od leku, utrzymywała się też po 6 miesiącach leczenia (leki uległy zmianie, pozostały 3 grupy pacjentów – przyjmujący olanzapinę, N = 22, risperidon, N = 41, i inne leki atypowe, N = 16, a także 10 osób nieprzyjmujących leków, u których, co ciekawe, również utrzymywała się poprawa) [15].

W innej pracy analizującej pacjentów krótko chorujących na schizofrenię (czas trwania choroby < 5 lat, N = 400) oceniono wpływ olanzapiny, kwetiapiny i risperidonu na funkcje poznawcze w okresie 52 tygodni. Poprawa była widoczna już po 12 tygodniach leczenia i utrzymywała się po roku. Nie było różnic między stosowanymi lekami [16].

W pracy analizującej wpływ trzech neuroleptyków (molindon, olanzapina, risperidon) w grupie 116 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii o wczesnym początku, po 8 i 52 tygodniach leczenia zaobserwowano poprawę funkcji poznawczych w całej grupie, natomiast nie stwierdzono różnic między ocenianymi lekami [17].

Z drugiej strony, inne badanie w grupie 32 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii o wczesnym początku wykazało, że zastosowanie risperidonu przyniosło tylko niewielką poprawę w zakresie wybranych funkcji poznawczych (funkcje wykonawcze). Wydaje się, że wpływ leków na funkcje poznawcze w schizofrenii u adolescentów może być mniej zaznaczony niż u osób dorosłych [18]. Potwierdzają to wyniki pracy Robles i wsp., analizującej również pacjentów ze schizofrenią o wczesnym początku. Oceniono wpływ kwetiapiny (24 pacjentów) i olanzapiny (26 pacjentów) na funkcje poznawcze w tej grupie. Po 6 miesiącach obserwacji w badaniu pozostało 32 pacjentów, nie zaobserwowano istotnej poprawy, jedynie niewielki trend w kierunku poprawy funkcji poznawczych w grupie leczonej olanzapiną [19]. Można jednak przypuszczać, że przyczyną różnych wyników opisywanych prac była liczebność badanych grup (116 osób w badaniu Frazier i wsp. vs 32 czy 50 w pozostałych badaniach).

Większość badań opisuje wpływ stosowania neuroleptyków przez co najmniej 2 miesiące. Jedno doniesienie przedstawia porównanie wpływu lurasidonu (N = 150) z wpływem ziprasidonu (N = 151), stosowanych przez 3 tygodnie, na funkcje poznawcze pacjentów ze schizofrenią. Lurasidon okazał się bardziej skuteczny pod względem poprawy funkcjonowania poznawczego [20].

W badaniach eksperymentalnych prowadzonych na zwierzętach wykazano korzystny wpływ na funkcje poznawcze (których pogorszenie wywoływano np. ketaminą, fencyklidyną lub stresem) takich leków, jak kwetiapina, aripiprazol, asenapina i sertindol, z reguły w krótkim okresie obserwacji (7–14 dni) [21–24]. W modelach zwierzęcych wykazano też korzystny wpływ klopazyny na funkcje poznawcze [5].

LEKI PRZECIWPASYCHOTYCZNE DŁUGO DZIAŁAJĄCE A FUNKCJE POZNAWCZE

Leki przeciwpsychotyczne długo działające nie były specjalnie badane pod względem wpływu na funkcje poznawcze w schizofrenii. Przegląd bazy Medline pod kątem użycia słów kluczowych: „long-acting antipsychotics”, „depot antipsychotic”, „cognitive functions”, „neurocognition”, przyniósł wynik w postaci 5 doniesień, kolejne zostało zidentyfikowane po przejrzeniu referencji w dostępnych artykułach.

Pierwszy artykuł pochodzi z 2001 r. i opisuje grupę 34 pacjentów z przewlekłą schizofrenią, którzy byli leczeni

lekami depot pierwszej generacji: perfenazyną (N = 15), flupentyksolem (N = 9), zuklopentyksolem (N = 4) i haloperidolem (N = 4). Obserwacja trwała 2 lata, pacjenci funkcjonowali poznawczo gorzej już na początku badania, w ciągu 2 lat nie zaobserwowano żadnych zmian w tym zakresie mimo poprawy objawowej. Pogorszenie funkcji poznawczych wiązało się z większym nasileniem objawów negatywnych i brakiem wglądu [25].

Kolejne prace pochodzą z roku 2009 i dotyczą leków przeciwpsychotycznych długo działających atypowych. Kim i wsp. obserwowali grupę pacjentów leczonych doustnymi lekami atypowymi (N = 36), którzy zostali przełączeni na iniekcje długo działającego risperidonu. Leki doustne, które przyjmowali przed włączeniem iniekcji, to: risperidon (N = 27), olanzapina (N = 3), amisulpryd (N = 2), kwetiapina (N = 2), aripiprazol (N = 1) i ziprasidon (N = 1) w średnich dawkach. Funkcje poznawcze oceniano po 12 i 26 tygodniach leczenia risperidonem długo działającym w zmiennych dawkach. Po leczeniu obserwowano kompleksową poprawę funkcji poznawczych, która (co istotne) nie wiązała się ze zmianami objawowymi [26].

W innej pracy z 2009 r. Pandina i wsp. analizowali grupę 284 dzieci i adolescentów z zaburzeniami zachowania, leczonych przez 6 miesięcy iniekcjami risperidonu długo działającego lub placebo. Poprawa w zakresie funkcji poznawczych nastąpiła częściowo w obu grupach i na podobnym poziomie. Wnioski z badania są następujące – risperidon nie powodował pogorszenia funkcji poznawczych w badanej grupie osób z niższym IQ (≥ 54) [27].

Badacze próbowali też łączyć leki przeciwpsychotyczne z innymi w celu augmentacji. Lindenmayer i wsp. obserwowali 32 pacjentów leczonych długo działającym risperidonem i galantaminą (lub placebo, przez 6 miesięcy). Augmentacja galantaminą nie przyniosła poprawy funkcji poznawczych, a nawet spowodowała lekkie pogorszenie (w porównaniu z placebo) [28].

W innej pracy Suzuki i Gen oceniali, jak przestawienie z haloperidolu depot na długo działający risperidon wpływa na funkcje poznawcze. Badano 20 pacjentów przyjmujących haloperidol depot przynajmniej przez 6 miesięcy. 10 z nich zostało przestawionych na risperidon długo działający, a 10 pozostałych nadal otrzymywało haloperidol jako grupa kontrolna. Po 24 tygodniach otrzymujący risperidon cechowali się istotnie większą poprawą w zakresie funkcji poznawczych niż grupa kontrolna [29]. W innym badaniu ci sami autorzy oceniali, jak przełączenie z risperidonu doustnego na długo dzia-

łający wpływa na funkcje poznawcze. Zastosowali podobny schemat – z grupy 21 pacjentów przyjmujących risperidon doustny (stabilna dawka przez co najmniej 3 miesiące) 11 osób zostało przedstawionych na risperidon długo działający, a 10 nadal przyjmowało doustną formę leku, stanowiąc grupę kontrolną. Po 24 tygodniach zaobserwowano tylko częściową przewagę formy długo działającej (w zakresie pamięci i szybkości psychomotorycznej), poprawa objawowa była identyczna w obu grupach [30].

Przegląd doniesień na temat leków antypsychotycznych długo działających II generacji wydaje się potwierdzać ich przewagę nad formą doustną leków – najprawdopodobniej wiąże się to z utrzymaniem lepszej współpracy w leczeniu i w związku z tym – z lepszym efektem neuropoznawczym. Stosowanie formy długo działającej powoduje z reguły zmniejszenie koniecznej dawki leku, występuje po niej mniej działań ubocznych pozapiramidowych, a w konsekwencji mniejsza jest konieczność stosowania leków antycholinergicznyc.

OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOTYCHCZASOWYCH BADAŃ

Obserwowana w opisywanych publikacjach poprawa funkcji poznawczych może się wiązać z poprawą objawową. Jednak (co ciekawe) większość badań wykazuje brak zależności między funkcjami poznawczymi a objawami choroby, także jeśli się bierze pod uwagę wskaźniki poprawy. Wykazanie poprawy funkcji poznawczych po lekach antypsychotycznych atypowych może świadczyć o bezpośrednim wpływie tych leków na tę domenę choroby, niezależnie od poprawy objawowej.

Najbardziej istotnym ograniczeniem może się okazać efekt uczenia się i praktyki. Na przykład w jednym z badań, oceniającym augmentację leczenia przeciwpsychotycznego donepezilem lub placebo, pacjenci przyjmujący placebo uzyskali większą poprawę w zakresie funkcji poznawczych (*effect size* 0,45). Autorzy tłumaczą to właśnie efektem uczenia się (*practice effect*); zauważają też, że być może donepezil (podobnie jak galantamina w badaniu Lindenmayera i wsp.) powoduje nawet pogorszenie funkcjonowania poznawczego pacjentów [31]. Wpływ uczenia się jest coraz bardziej podkreślany, właśnie ze względu na porównywalne efekty stosowania leków i placebo obserwowane w różnych badaniach [6, 7]. Sprawę komplikuje także to, że *practice effect* u pacjentów ze schizofrenią może się kształtować w inny sposób niż u osób zdrowych [5].

Z drugiej strony, do badań można dobrać testy neuropsychologiczne w taki sposób, aby uniknąć tego efektu, np. metody angażujące ocenę szybkości motorycznej czy właśnie uczenia się w trakcie testu. Poza tym w opisywanych doniesieniach występują jednak różnice między poszczególnymi lekami czy placebo, a efekt uczenia się, jeśli występowałby, to w każdym przypadku.

Oprócz opisywanego wyżej aspektu w dotychczasowych badaniach obserwuje się także wiele innych problemów metodologicznych – m.in. małą liczebność grup badanych, stosowanie różnych dawek leków, stosowanie leków antycholinergicznyc, brak grupy kontrolnej, stosowania metody podwójnie ślepej z użyciem placebo, brak korekcji statystycznej dla wielokrotnych porównań i użycie różnych metod pomiaru i testów neuropsychologicznyc w poszczególnych analizach [3, 5, 7].

W ocenie metodologii badań należy wziąć pod uwagę też badane grupy pacjentów – czy jest to schizofrenia przewlekła, pierwszy epizod choroby, schizofrenia o wczesnym początku, dzieci i młodzież. W tej ostatniej grupie poprawa funkcji poznawczych wydaje się mniejsza niż wśród dorosłych, a wyniki badań w pierwszym epizodzie nie są korzystniejsze niż w schizofrenii przewlekłej.

Istotny jest także czas obserwacji – krótki vs długi. Wydaje się, że im dłuższy czas leczenia, tym istotniejsza może być poprawa. W niektórych badaniach poprawa funkcji poznawczych była widoczna dopiero po 26 lub 52 tygodniach, co być może wiązało się z poprawą w zakresie objawów negatywnych [5], ale z kolei w innych doniesieniach poprawa widoczna była już po 2 miesiącach obserwacji [8].

MOŻLIWE MECHANIZMY WPŁYWU LEKÓW PRZECIWPYSYCHOTYCZNYCH NA FUNKCJE POZNAWCZE

Poprawa funkcji poznawczych po lekach antypsychotycznych atypowych, w tym długo działających, może być również wynikiem neuroprotektorynyc właściwośc leków i ich wpływu na strukturę oraz funkcjonowanie mózgu. Istnieją dane świadczące o tym, że leki antypsychotyczne II generacji mogą hamować utratę istoty szarej związaną z procesem chorobowym w schizofrenii i w ten sposób prawdopodobnie hamować procesy neurodegeneracji [32, 33].

Możliwe mechanizmy takiego działania leków na mózg to: po pierwsze stymulacja ścieżek zaangażowanych w plastyczność komórkową, a po drugie – działanie neuroprotektoryjne poprzez wzrost czynników neurotroficznych. Inne wytłumaczenie wiąże się z redukcją funkcji receptora glutaminergicznego NMDA w schizofrenii, co powoduje odblokowanie glutaminianu i uruchamia jego neurotoksyczne działanie w obwodach korowo-limbicznych. Neuroleptyki atypowe mogą działać w ten sposób ochronnie przeciw ekscytotoksycznemu działaniu glutaminianu.

Efekt neuroprotektoryjny może się wiązać z wpływem leków na ścieżki zaangażowane w neuroplastyczność i neuroprotekcję: MAPK/ERK (*mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-related kinase*), Akt kinase (*serine-threonine kinase*), Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*). Leki atypowe mogą powodować także wzrost ekspresji BDNF w mózgu i kulturach komórkowych oraz wpływać na neurogenezę [32, 33].

Natomiast jeśli chodzi o długo działające leki przeciwpsychotyczne II generacji, to jak dotąd niewiele jest danych na temat ich wpływu (neuroprotektoryjnego?) na mózg. W jedynym jak dotąd doniesieniu [34] opisywano korzystny wpływ risperidonu długo działającego na rozwój mieliny wewnątrzkorowej (w porównaniu z risperidonem doustnym, okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy, N = 45) [34].

WNIOSKI

Dostępne dane wydają się potwierdzać skuteczność leków przeciwpsychotycznych (z niewielką przewagą leków II generacji) w leczeniu zaburzeń poznawczych w schizofrenii. Z drugiej strony, obserwowana poprawa jest raczej niewielka i może być związana z różnymi czynnikami, niezależnie od bezpośredniego wpływu leków. Dotychczasowe doniesienia mają wiele ograniczeń metodologicznych, niewątpliwie konieczne są badania prospektywne, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, z użyciem grupy kontrolnej osób zdrowych. Okres obserwacji powinien być różny, potrzebne są badania krótko- i długoterminowe, a grupy pacjentów i metody badań neuropsychologicznych powinny być właściwie dobrane. Natomiast przyszłością badań wydaje się zastosowanie nowoczesnych metod neuroobrazowania w celu ilustracji wpływu leków przeciwpsychotycznych II generacji (w tym długo działających) na strukturę i funkcjonowanie mózgu, a w konsekwencji – na funkcjonowanie poznawcze pacjentów. Badania neuroobrazowe mogą także dostarczyć informacji na temat możliwości

przewidywania wyników leczenia, zarówno w sferze objawów (pozytywnych czy negatywnych), jak i w sferze poznawczej, co może być ze sobą powiązane (lub też nie).

Leki przeciwpsychotyczne II generacji długo działające zasługują na dodatkową ocenę, ponieważ najprawdopodobniej mają przewagę nad doustną formą leczenia również pod względem wpływu na funkcje poznawcze. Stosowanie formy długo działającej niewątpliwie poprawia współpracę w leczeniu i jest najprawdopodobniej najistotniejszym czynnikiem poprawy. Natomiast konieczne są dalsze badania oceniające bezpośredni wpływ tej formy leczenia nie tylko na funkcje poznawcze, lecz także na strukturę i funkcjonowanie mózgu, w tym badania w kierunku neuroprotektoryjnych właściwości poszczególnych leków.

PIŚMIENNICTWO

1. Galińska B, Szulc A, Tarasow E, Kubas B, Dzienis W, Siergiejczyk L, Czernikiewicz A, Walecki J. Relationship between front al N-acetylaspartate and cognitive deficits in first-episode schizophrenia. *Med Sci Monit* 2007; 13 (Suppl. 1): 11-16.
2. Borkowska A. Znaczenie zaburzeń funkcji poznawczych i możliwości ich oceny w zaburzeniach psychicznych. *Psychiatria w Praktyce Medycznej* 2009; 2: 30-40.
3. O'Grada C, Dinan T. Executive function in schizophrenia: what impact do antipsychotics have? *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2007; 22: 397-406.
4. Riedel M, Schennach-Wolf R, Musil R, Dehning S, Ceroveckí A, Opgen-Rhein M, Matz J, Seemuller F, Obermeier M, Engel RR, Muller N, Moller H-J, Spellmann I. Neurocognition and its influencing factors in the treatment of schizophrenia – effects of aripiprazole, olanzapine, quetiapine and risperidone. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2010; 25: 116-25.
5. Hill SR. Effect of second-generation antipsychotics on cognition: current issues and future challenges. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 43-57.
6. Burdick KE, Gopin CB, Malhotra AK. Pharmacogenetic Approaches to Cognitive Enhancement in Schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 2011; 19: 102-108.
7. Minzenbrg MJ, Carter CS. Developing treatments for impaired cognition in schizophrenia. *Trends in Cognitive Sciences* 2012; 16: 36-42.
8. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, Meltzer HY, Green MF, Capuano G, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Davis CE, Hsiao JK, Lieberman JA; CATIE Investigators. Neurocognitive Working Group. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 633-47.
9. Penn DL, Keefe RS, Davis SM, Meyer PS, Perkins DO, Losardo

- D, Lieberman JA. The Effects of Antipsychotic Medication on Emotion Perception in Patients with Chronic Schizophrenia in the CATIE Trial. *Schizophr Res* 2009; 115: 17-23.
10. Kucharska-Pietura K, Tylec A, Czernikiewicz A, Mortimer A. Attentional and emotional functioning in schizophrenia patients treated with conventional and atypical antipsychotic drugs. *Med Sci Monit* 2012; 18: CR44-9.
 11. Kucharska-Pietura K, Mortimer A. Can Antipsychotics Improve Social Cognition in Patients with Schizophrenia? *CNS Drugs* 2013; 27: 335-43.
 12. Guo X, Zhai J, Wei O, Twamley EW, Jin H, Fang M, Hu M, Zhao J; For the Early-stage Schizophrenia Outcome Study (EOS) investigators. Neurocognitive effects of first- and second-generation antipsychotic drugs in early-stage schizophrenia: A naturalistic 12-month follow-up study. *Neurosci Lett* 2011; 503: 141-6.
 13. Zhang J-P, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JMK, Correll CU. Efficacy and Safety of Individual Second-Generation vs First-Generation Antipsychotics in First Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1205-18.
 14. Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Hayashi K, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Nakamura J. The cognitive profile of aripiprazole differs from that of other atypical antipsychotics in schizophrenia patients *J Psych Res* 2012; 46: 757-61.
 15. Cuesta MJ, de Jalon EG, Campos MS, Peralta V. Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 439-45.
 16. Keefe RS, Sweeney JA, Gu H, Hamer RM, Perkins DO, McEvoy JP, Lieberman JA. Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1061-71.
 17. Frazier JA, Giuliano AJ, Johnson JL, Yakutis L, Youngstrom EA, Breiger D, Sikich L, Findling RL, McClellan J, Hamer RM, Vitiello B, Lieberman JA, Hooper SR. Neurocognitive Outcomes in the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorders Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 496-505.
 18. Remberk B, Namysłowska I, Rybakowski F. Cognition and communication dysfunctions in early-onset schizophrenia: Effect of risperidone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 39: 348-54.
 19. Robles O, Zabala A, Bombin I, Parellada M, Moreno D, Ruiz-Sanchez A, Arango C. Cognitive Efficacy of Quetiapine and Olanzapine in Early-Onset First-Episode Psychosis. *Schizophr Bull* 2011; 37: 405-15.
 20. Harvey PD, Ogasa M, Cucchiari J, Loebel A, Keefe RS. Performance and interview-based assessments of cognitive change in a randomized, double-blind comparison of lurasidone vs. ziprasidone. *Schizophr Res* 2011; 127: 188-94.
 21. Nikiforuk A, Popik P. Effects of quetiapine and sertindole on subchronic ketamine-induced deficits in attentional set-shifting in rats. *Psychopharmacology* 2012; 220: 65-74.
 22. Nikiforuk A. Quetiapine ameliorates stress-induced cognitive inflexibility in rats. *Neuropharmacology* 2013; 64: 357-364.
 23. Elsworth JD, Groman S, Jentsch JD, Valles R, Shahid M, Wong E, Marston H, Roth RH. Asenapine Effects on Cognitive and Monoamine Dysfunction Elicited by Subchronic Phencyclidine Administration. *Neuropharmacology* 2012; 62: 1442-52.
 24. Russo E, Citraro R, Davoli A, Gallelli L, Di Paola ED, De Sarro G. Ameliorating effects of aripiprazole on cognitive functions and depressive-like behavior in a genetic rat model of absence epilepsy and mild-depression comorbidity. *Neuropharmacology* 2013; 64: 371-9.
 25. Tuninger E, Levander S. Neuropsychological impairment in patients treated with depot neuroleptics: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104(Suppl. 408); 75-80.
 26. Kim S-W, Shin I-S, Kim J-M, Lee S-H, Lee Y-H, Yang S-J, Yoon J-S. Effects of switching to long-acting injectable risperidone from oral atypical antipsychotics on cognitive function in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009; 24: 565-73.
 27. Pandina GJ, Zhu Y, Cornblatt B. Cognitive function with long-term risperidone in children and adolescents with disruptive behavior disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009; 19: 749-56.
 28. Lindenmayer J-P, Khan A. Galantamine augmentation of long-acting injectable risperidone for cognitive impairments in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 125: 267-277.
 29. Suzuki H, Gen K. The influence of switching from haloperidol decanoate depot to risperidone long-acting injection on the clinical symptoms and cognitive function in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2012; 27: 470-5.
 30. Suzuki H, Gen K. The influence of switching from oral risperidone to risperidone long-acting injection on the clinical symptoms and cognitive function schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol* 2012; 2: 23-9.
 31. Keefe RSE, Malhotra AK, Meltzer HY, Kane JM, Buchanan RW, Muthy A, Sovel M, Li C, Goldman R. Efficacy and Safety of Donepezil in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder: Significant Placebo/Practice Effects in a 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1217-28.
 32. Szulc A, Waszkiewicz N, Rudzki L. Wpływ leków antypsychotycznych na zmiany strukturalne mózgu – przegląd badań neuroobrazowych. *Farm Psych Neurol* 2012; 3-4: 127-34.
 33. Szulc A, Galińska-Skok B, Waszkiewicz N, Bibułowicz D, Konarzewska B, Tarasow E. Proton magnetic resonance spectroscopy changes after antipsychotic treatment. *Curr Med Chemistry* 2013; 20: 414-27.
 34. Bartzokis G, Lu PH, Raven EP, Amar CA, Detoe NR, Couvrette AJ, Mintz J, Ventura J, Casaus LR, Luo JS, Subotnik KL, Nuechterlein KH. Impact on intracortical myelination trajectory of long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 140: 122-8.

Adres do korespondencji:

Agata Szulc
 Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
 Klinika Psychiatryczna, Warszawski Uniwersytet Medyczny