

Praca poglądowa Review

ALINA BORKOWSKA

Ziprasidon w leczeniu dysfunkcji poznawczych w schizofrenii

Ziprasidone in the treatment of cognitive dysfunctions in schizophrenia

Katedra i Zakład Neuropsychologii Klinicznej UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

STRESZCZENIE

Dysfunkcje poznawcze w schizofrenii są zaburzeniem podstawowym i utrwalonym, związanym z neurorozwojowymi anomaliami mózgu. Aktualnie stanowią jeden z ważniejszych wymiarów psychopatologicznych choroby. Wyniki aktualnych badań wskazują, że atypowe leki przeciwpsychotyczne korzystnie wpływają na różne domeny funkcji poznawczych w schizofrenii. Ziprasidon jest jednym z atypowych leków neuroleptycznych o korzystnym działaniu klinicznym, i może być rekomendowanym lekiem poprawiającym funkcje poznawcze w schizofrenii, co związane jest z unikalnym profilem receptorowym leku. Mechanizm działania ziprasidonu jest prawdopodobnie odmienny w stosunku do funkcji poznawczych i objawów klinicznych choroby, co wskazuje na specyficzne prokognitywne właściwości leku. Może być zatem stosowany u chorych na schizofrenię, również ze schizofrenią przewlekłą z nasilonymi dysfunkcjami poznawczymi oraz u chorych, u których występuje nietolerancja innych leków lub w wyniku poprzedniego leczenia nie uzyskali optymalnej poprawy klinicznej.

SUMMARY

Cognitive dysfunctions in schizophrenia are core and enduring deficit connected with neurodevelopmental changes in the brain. Currently they are one of most important of psychopathological dimensions of the illness. The results of contemporary researches indicate, that atypical antipsychotic drugs show positive influence on different cognitive domains in schizophrenia. Ziprasidone is one of atypical neuroleptics with positive clinical effect and may be recommended as a drug for improvement cognitive abilities in schizophrenia, which is connected with its receptors profile. The ziprasidone mechanism of action is probably different in relation to cognitive functions and clinical symptoms of the illness. This may be used in schizophrenia patients, also with chronic schizophrenia with greater cognitive dysfunctions and in patients with intolerance of other drugs or without positive effect of previous treatment.

Słowa kluczowe: schizofrenia, dysfunkcje poznawcze, ziprasidon

Key words: schizophrenia, cognitive dysfunctions, ziprasidone

WSTĘP

W ostatnich latach nastąpił znaczący postęp w badaniach nad etiopatogenezą, obrazem klinicznym i leczeniem schizofrenii. Stwierdzono, że choroba ta wiąże się z licznymi dysfunkcjami OUN, zwłaszcza w zakresie kory przedczołowej mózgu. Skoncentrowano się też na innych, niż tylko objawy wytwórcze wymiarach psychopatologicznych choroby. Następnym anomalii strukturalnych i funkcjonalnych mózgu są m.in. dys-

funkcje poznawcze, które aktualnie są traktowane jako jeden z najważniejszych wymiarów schizofrenii, wykazujących największe powinowactwo do objawów negatywnych (ubytkowych) i dezorganizacyjnych. Dysfunkcje poznawcze znacząco upośledzają funkcjonowanie psychospołeczne osób chorych, ograniczają możliwości ich samorealizacji, pracy zawodowej i nauki, a w wielu przypadkach utrudniają codzienne życie.

Pomimo iż dysfunkcje poznawcze opisywane były już w czasach Kraepelina, jako objawy otępienia

wczesnego (*dementia praecox*), przez wiele lat nie było możliwości adekwatnego przeciwdziałania postępującej deterioracji kognitywnej w tej chorobie. Szanse na poprawę tej sfery funkcjonowania pacjentów dało dopiero wprowadzenie do leczenia farmakologicznego nowych leków przeciwpsychotycznych, które – w przeciwieństwie do neuroleptyków typowych – nie powodują nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych, a nawet mogą je w istotnym stopniu usprawniać.

DYSFUNKCJE POZNAWCZE W SCHIZOFRENII

Badania nad zaburzeniami funkcji poznawczych w schizofrenii mają już wieloletnią tradycję. Obecnie uznaje się, że dysfunkcje kognitywne są zaburzeniami podstawowymi w schizofrenii, najbardziej utrwalonymi i trudnymi do leczenia. Są one jednym z głównych wymiarów psychopatologicznych schizofrenii, związanymi z anomaliami funkcjonalnymi i strukturalnymi mózgu, które mogą być stwierdzone znacznie wcześniej niż objawy psychotyczne. Szczegółne ich nasilenie stwierdza się u chorych z wczesnym początkiem schizofrenii, a także ze schizofrenią występującą rodzinnie. Zaburzenia poznawcze wpływają na ogólne funkcjonowanie chorych, a także na możliwość ich aktywnego udziału w leczeniu (Frangou, 2010).

W koncepcji neurorozwojowej schizofrenii wyodrębnia się wiele czynników działających niekorzystnie we wczesnych fazach rozwojowych mózgu, które odpowiedzialne są za nieprawidłowe kształtowanie się struktur mózgu i połączeń neuronalnych pomiędzy ośrodkami korowymi, a także korowo-podkorowymi, których odzwierciedleniem w późniejszym okresie choroby są dysfunkcje poznawcze. Anomalie strukturalne i czynnościowe dotyczą wielu obszarów korowych, z których najbardziej znaczące są dysfunkcje kory przedczołowej mózgu. W badaniach neuroobrazowych wykazano nieprawidłową aktywność w obrębie kory przedczołowej podczas wykonywania zadań angażujących pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze (Potkin i wsp., 2009; Broome i wsp., 2010). Znajduje to odzwierciedlenie w nieprawidłowym wykonaniu testów neuropsychologicznych, oceniających funkcje czołowe u chorych na schizofrenię (Passingham i wsp. 2004; Zilles i wsp., 2010).

Współczesne badania wykazały, że dysfunkcje pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych są bardziej nasilone w schizofrenii, w porównaniu z chorobą afektywną dwubiegunową (CHAD) i częściej występują u zdrowych krewnych chorych na schizofrenię, niż u krewnych osób z CHAD. Ponadto badania neu-

ropsychologiczne, wykonywane u chorych i ich zdrowych krewnych w tych dwóch grupach zaburzeń, wskazują na istotne odrębności, pozwalające na różnicowanie pomiędzy schizofrenią i CHAD (Hill i wsp., 2008; Demily i wsp., 2009).

Już wcześniejsze badania wskazywały na wyraźne asocjacje pomiędzy dysfunkcjami poznawczymi w schizofrenii i objawami negatywnymi, z uwagi na ich podobieństwo etiopatogenetyczne (Baxter i wsp., 1999; O'Leary i wsp., 2000). Obie grupy objawów związane są z dysfunkcjami mózgu, stwierdzanymi w tej chorobie, oraz z tymi samymi układami neuroprzekaznikowymi, z których najważniejszy to: układ dopaminergiczny, glutaminergiczny w i pewnym stopniu serotoninergiczny (Stahl, 2003; Mizoguchi, 2004; Gray i Roth, 2007). Badania neuropsychologiczne wskazują natomiast na istotną korelację pomiędzy poprawą sprawności funkcji poznawczych a poprawą w zakresie objawów negatywnych schizofrenii (Borkowska i wsp., 2002; Lipkovich i wsp., 2009). Objawy negatywne i dysfunkcje poznawcze oraz specyficzne zaburzenia w zakresie spostrzegania społecznego wiążą się ze stopniem upośledzenia funkcjonowania społecznego u chorych na schizofrenię (Lysaker i wsp., 2008; Wible i wsp., 2009; Addington i wsp., 2010).

WPLYW LECZENIA FARMAKOLOGICZNEGO NA FUNKCJE POZNAWCZE W SCHIZOFRENII

Jak wspomniano, poprawa funkcji poznawczych w schizofrenii jest ważnym celem terapii farmakologicznej. Dotychczasowe doświadczenia w tym zakresie wskazują na zróżnicowany wpływ leczenia na funkcje poznawcze, z uwagi na odmienny profil działania leków starej i nowej generacji na układy neuroprzekaznikowe, związane ze sprawnością funkcji poznawczych. Pogorszenie sprawności poznawczych, wynikające z blokowania przez lek receptorów dopaminergicznych (zwłaszcza w korze przedczołowej), obserwowane jest szczególnie w przypadku stosowania neuroleptyków typowych, gdzie efekt ten związany jest z osłabieniem wrażliwości neuronów kory czołowej, przetwarzania informacji oraz spowolnieniem psychoruchowym. Zaburzenia procesów uwagi związane jest z kolei z blokowaniem receptorów noradrenergicznych. Z blokowaniem receptorów cholinergicznych (obserwowane w wyniku działania neuroleptyku i leków przeciwparkinsonowskich) związane są zaburzenia pamięci długotrwałej, spowolnienie psychomotoryczne, osłabienie koncentracji uwagi oraz brak hamowania niewłaściwych reakcji przez receptory nikotynowe alfa-7. Istotne znaczenie

posiadają receptory histaminowe i receptory glutaminergiczne NMDA. Blokowanie tych receptorów powoduje nadmierną sedację, osłabienie mechanizmów bramkowania (co również wiąże się z osłabieniem reakcji na bodźce i przetwarzania informacji).

Wiele danych wskazuje, że neuroleptyki typowe, silnie blokujące receptory D2 oraz H1 mogą osłabiać funkcje poznawcze. Ponadto wykazano, że mają one silne oddziaływanie na ośrodki podkorowe mózgu – głównie jądra podstawy mózgu, podczas gdy leki nowej generacji regulują czynność ośrodków korowych, głównie kory asocjacyjnej i przedczołowej.

Z nieprawidłową aktywnością receptorów dopaminergicznych w korze przedczołowej – zwłaszcza typu D1, wiążą się najbardziej istotne w schizofrenii zaburzenia pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, dlatego też leki działające na te receptory mogą częściowo korygować te zaburzenia. Leki neuroleptyczne nowej generacji, które stymulują receptory DA, inhibitory transportera dopaminy, inhibitory transportera noradrenaliny, a także blokujące receptory alfa 1 (jak risperidon, olanzapina, kwetiapina i ziprasidon), korzystnie wpływają na procesy pamięci operacyjnej i funkcje wykonawcze. Poprawę w tym zakresie można uzyskać także poprzez stosowanie leków pobudzających aktywność receptorów alfa 2 (jak np. klonidyna i guanfacyna) oraz poprzez hamowanie transportera noradrenaliny (głównie ziprasidon i atomoksetyna).

Ziprasidon może dodatkowo wpływać na poprawę funkcji poznawczych w schizofrenii poprzez swoje powinowactwo do receptorów serotoninergicznych 5HT1A oraz, podobnie jak kłozapina, risperidon, olanzapina, kwetiapina, poprzez działanie agonistyczne na receptory 5HT4.

ZIPRASIDON W LECZENIU SCHIZOFRENII

Ziprasidon jest lekiem nowej generacji, charakteryzującym się niewielkim ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych, dobrą tolerancją, co powoduje, iż znalazł on już ugruntowane miejsce w leczeniu schizofrenii (Arato i wsp., 2002; Keck i wsp., 2009). Ziprasidon jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, skutecznym w leczeniu objawów wytwórczych, afektywnych i dysfunkcji poznawczych. Posiada unikalne działanie na szerokie spektrum receptorów związanych z poszczególnymi układami neuroprzekaznikowymi, co wiąże się z efektem leku na różne objawy psychopatologiczne schizofrenii. Posiada on powinowactwo do receptorów dopaminergicznych typu 2 (D2) i bardzo duże do receptorów serotoninergicznych typu 2A (5HT2A), co wiąże się z dobrym

efektem działania na objawy wytwórcze i ubytkowe (Daniel i wsp., 1999). Ziprasidon działa także na receptory serotoninergiczne 5HT2C, 5HT1D i 5HT1A, natomiast w niewielkim stopniu na receptory histaminowe typu H1, transporter serotoniny i noradrenaliny, receptory alfa 1 oraz receptory muskarynowe typu M1.

Ziprasidon jest antagonistą receptorów 5HT1A (Stahl i Shayegan., 2003; Shayegan i Stahl, 2004) i wpływa na transporter serotoniny i noradrenaliny (hamuje wychwyty zwrotny 5-HT/NA), co związane jest z jego efektem przeciwdepresyjnym (Stahl i Shayegan, 2003; Schmidt i wsp., 2001). Lek ten nie powoduje istotnego przyrostu masy ciała, a tylko niewielki efekt uspokajający, dzięki słabemu powinowactwu do receptorów H1. Korzystny wpływ na funkcje poznawcze wiąże się natomiast z antagonistycznym oddziaływaniem leku na receptory 5HT2C i brakiem wpływu na receptor muskarynowy M1 (Shayegan i Stahl, 2004).

Taki profil działania ziprasidonu powoduje, że nie posiada on nasilonych efektów ubocznych, takich jak przyrost masy ciała, zaburzenia metaboliczne, podwyższony poziom prolaktyny, nadmierna sedacja, czy objawy pozapiramidowe. W badaniu CATIE, gdzie włączono do 18. miesięcznej obserwacji 184 chorych leczonych ziprasidonom, obserwowano niewielki odsetek wycofania pacjentów z leczenia, co jest szczególnie istotne, gdyż w całej 18. miesięcznej obserwacji udało się skompletować dane jedynie od 26% chorych, zaś pozostali pacjenci wycofali się z programu (Manschreck i Boshes, 2007). W odniesieniu do ziprasidonu wykazano nieznaczny wpływ leku na zmianę masy ciała, a także korzystny jego efekt na parametry metaboliczne, jak poziom całkowitego cholesterolu, poziom trójglicerydów i poziom hemoglobiny glikozydowanej (Lieberman i wsp., 2005; Stroup i wsp., 2006).

W sześciotygodniowym wieloośrodkowym badaniu, z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby, oceniającym skuteczność i tolerancję ziprasidonu i olanzapiny u pacjentów ze schizofrenią w okresie nasilonych objawów psychotycznych lub z zaburzeniami schizoafektywnymi, obserwowano podobny efekt obu leków w odniesieniu do psychopatologii ogólnej (mierzonej skalą BPRS), a także podobną poprawę w zakresie objawów negatywnych schizofrenii w skali PANSS. Badaniem objęto 269 grupę pacjentów hospitalizowanych w okresie nasilonych objawów psychotycznych, gdzie stosowano porównywalne dawki obu leków: u 136 chorych stosowano ziprasidon w dawce od 80 mg do 160 mg (średnio 129,9 mg/dobę), zaś u 133 olanzapinę w dawce 5-15 mg/dobę (średnio 11,3 mg/dobę) (Simpson i wsp., 2004).

Ziprasidon charakteryzował się podobną skutecznością działania jak risperidon w redukcji nasilenia objawów psychopatologicznych, mierzonych skalą PANSS i nasilenia objawów klinicznych w skali CGI i skali GAF (Addington i wsp., 2004) oraz podobnym działaniem na objawy psychopatologiczne schizofrenii jak aripirazol (Zimbrot i wsp., 2007). Wskazuje to, że ziprasidon jest jednym z leków charakteryzujących się dobrym efektem klinicznym w leczeniu schizofrenii, co potwierdziły naturalistyczne badania izraelskie, gdzie uzyskano wyniki świadczące o dobrej tolerancji leku przez chorych na schizofrenię, jego dużej skuteczności klinicznej i niewielkim ryzyku objawów ubocznych (Ratner i wsp., 2007).

ZASTOSOWANIE ZIPRASIDONU W LECZENIU DYSFUNKCJI POZNAWCZYCH W SCHIZOFRENII

Współczesna farmakoterapia schizofrenii koncentruje się nie tylko na leczeniu objawów wytwórczych, ale również na poprawie szeroko rozumianej jakości życia chorych. Dlatego celem leczenia jest m.in. poprawa sprawności poznawczych, związanych z możliwościami lepszego funkcjonowania zawodowego i społecznego.

Badania nad wpływem ziprasidonu na różne obszary poznawcze wykazały jego korzystny efekt w tym zakresie. W badaniu autorów amerykańskich, gdzie włączono do oceny chorych, którzy wcześniej nie uzyskali poprawy klinicznej w wyniku leczenia innymi lekami lub nie mogli kontynuować leczenia z powodu nietolerancji leku, wykazano korzystny efekt terapeutyczny w odniesieniu do objawów wytwórczych i ubytkowych schizofrenii, a także istotną poprawę wykonania testów neuropsychologicznych. Chorych przydzielono w sposób randomizowany do leczenia ziprasidonem lub kłozapiną i badano sprawność pamięci epizodycznej, funkcje wykonawcze i funkcje psychomotoryczne. Chorzy przyjmujący ziprasidon uzyskali istotnie lepsze wyniki w zakresie funkcji pamięci bezpośredniej i odroczonej w teście Pamięci Werbalnej i Uczenia Reya (RAVLT), funkcji wykonawczych mierzonych testem Stroopa oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych (szybkości psychomotorycznej oraz wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej), mierzonych testem TMT AiB, w porównaniu z chorymi leczonymi kłozapiną. Pacjenci leczeni kłozapiną uzyskali poprawę w teście RAVLT i teście Stroopa, ale nie poprawili wyników w teście TMT. Świadczy to o szczególnie korzystnym wpływie ziprasidonu na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię, wykazujących

nietolerancję innych leków neuroleptycznych (Harvey i wsp., 2008).

Interesujące jest badanie (Buckley i wsp., 2007), analizujące związek pomiędzy stopniem poprawy objawowej a poprawą wykonania testów neuropsychologicznych u chorych na schizofrenię, u których zmieniono leczenie na ziprasidon. Autorzy zwracają uwagę, że relacja pomiędzy stopniem poprawy objawowej a poprawą funkcji poznawczych może być istotnym wskaźnikiem predykcyjnym poprawy funkcjonowania chorych. W 6-miesięcznej obserwacji uczestniczyło 184 chorych na schizofrenię, wcześniej leczonych olanzapiną, risperidonem i neuroleptykami typowymi. 137 chorych nie uzyskało remisji objawowej w wyniku poprzedniego leczenia, zaś 48 osób spełniało kryteria remisji. W efekcie 6-miesięcznego leczenia ziprasidonem 41 osób (85% grupy, która rozpoczęła badanie w okresie remisji) utrzymało poprawę objawową. Z grupy chorych rozpoczynających leczenie w okresie zaostrzenia objawów 55% osób spełniało kryteria remisji przed zakończeniem 6-miesięcznej obserwacji, zaś pozostali uzyskali poprawę po 6 miesiącach leczenia. Wyniki w badaniach neuropsychologicznych poprawiły się u wszystkich chorych co najmniej 0,5 SD, natomiast poprawa ta nie wiązała się z czasem uzyskania remisji objawowej. Także wyniki wyjściowe badanych chorych uzyskane w testach neuropsychologicznych nie korelowały ze stopniem remisji objawowej w chwili rozpoczęcia obserwacji. Może to świadczyć o różnych mechanizmach poprawy w zakresie objawów psychopatologicznych w skali PANSS i poprawy funkcji poznawczych.

W badaniu porównawczym olanzapiny i ziprasidonu w 6-miesięcznej obserwacji leczenia dysfunkcji poznawczych stwierdzono, że od 30-89 % pacjentów uzyskało wyniki świadczące o poważnych zaburzeniach tej sfery funkcjonowania przed włączeniem leczenia. Uzyskano podobny korzystny efekt obu leków na poszczególne domeny funkcji poznawczych, zaś u części chorych poprawa była tak znacząca, że chorzy ci uzyskali wyniki w granicach normy. Świadczy to o dużej skuteczności atypowych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu dysfunkcji poznawczych w schizofrenii (Harvey i wsp., 2006a).

Ta sama grupa autorów w innym badaniu stwierdziła na podstawie oceny 270 chorych na schizofrenię w okresie częściowej remisji, u których zmieniono poprzedni lek na ziprasidon, że leczenie ziprasidonem znacząco poprawiło ich funkcje poznawcze. Nie zaobserwowano jednakże asocjacji pomiędzy poprawą w funkcji poznawczych i poprawą w zakresie objawów klinicznych choroby, co sugerowałoby odrębny mechanizm korzystnego wpływu ziprasidonu na dysfunkcje poznawcze i objawy kliniczne choroby (Harvey i wsp., 2006b)

Interesujące badanie nad wpływem leczenia ziprasidonem u przewlekle chorych na schizofrenię przeprowadzili autorzy izraelscy, którego wyniki korespondują z wynikami uzyskanymi przez Harveya i wsp. (2006b). Celem badania było określenie czasu poprawy funkcji poznawczych w trakcie leczenia ziprasidonem oraz zbadanie zależności pomiędzy poprawą funkcji poznawczych i poprawą w zakresie innych objawów klinicznych choroby. Była to próba otwarta, gdzie stosowano dawki ziprasidonu od 40-160 mg/dobę, zaś oceny dokonywano po 6 i 12 miesiącach leczenia. Analizowano wszystkie badane parametry kognitywne i kliniczne choroby w dwóch grupach chorych – tych, którzy pozostali w obserwacji przez cały okres 12 miesięcy leczenia, i chorych, którzy nie ukończyli programu. W ocenie końcowej, wśród chorych, którzy ukończyli leczenie, w badaniu neuropsychologicznym baterią testów kognitywnych Mindstreams Computerized Cognitive Battery stwierdzono istotną poprawę szczególnie w zakresie funkcji wykonawczych, uwagi i przetwarzania informacji. Poprawa wykonania testów oceniających funkcje wykonawcze w istotnym stopniu korelowała z poprawą objawową w zakresie objawów wytwórczych, aktywacji, objawów dysforycznych, ale nie była związana z dawką leku ani z wynikami uzyskiwanymi przez chorych w skali CGI i nasilenia objawów pozapiramidowych. Uzyskane wyniki pozwoliły na stwierdzenie, że ziprasidon jest lekiem o dużej skuteczności w odniesieniu do dysfunkcji poznawczych, niezależnie od parametrów związanych z ciężkością choroby. Może być zatem uznany za lek o działaniu prokognitywnym w grupie przewlekle chorych na schizofrenię (Gibel i Ritsner, 2008).

Powyzsze obserwacje potwierdziły cytowane już badania randomizowane, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, gdzie u chorych, z brakiem korzystnej reakcji na poprzednie leczenie, lub z nietolerancją poprzedniego leku, zmieniono lek na ziprasidon lub klopazpinę. Chorzy leczeni oboma lekami uzyskali istotną poprawę sprawności poznawczych, nieco większą po leczeniu ziprasidonem (Harvey i wsp., 2008).

Leczenie ziprasidonem może korzystnie wpływać nie tylko na funkcje poznawcze, ale w efekcie na psychospołeczną adaptację człowieka chorego na schizofrenię. Porównywano skuteczność w tym zakresie ziprasidonu i haloperidolu, gdzie stwierdzono istotnie większą poprawę funkcjonowania chorych długotrwale leczonych ziprasidonem. Autorzy zwracają jednak uwagę na potrzebę kontrolowania czasu tzw. „drop-out”, czyli wycofywania się z leczenia przez chorych (Harvey i wsp., 2009). Wskaźnik ten w przypadku ziprasidonu jest wprawdzie porównywalny z innymi lekami nowej generacji, a jak wynika z badania

CATIE – nawet mniejszy – jednakże istotne wydaje się określenie przyczyn dyskontynuacji leczenia oraz analiza charakteru pacjentów, którzy przerywają leczenie neuroleptyczne pomimo wskazań do dalszego leczenia.

PODSUMOWANIE

Podsumowując można stwierdzić, że ziprasidon może być rekomendowanym lekiem poprawiającym funkcje poznawcze w schizofrenii, co związane jest z unikalnym profilem receptorowym leku. Jednocześnie leczenie nie wiąże się z istotnym ryzykiem niekorzystnych objawów ubocznych, co stanowi opcję dla chorych z większym ryzykiem wystąpienia zespołów metabolicznych. Mechanizm działania ziprasidonu jest prawdopodobnie odmienny w stosunku do funkcji poznawczych i objawów klinicznych choroby, co wskazuje na specyficzne prokognitywne właściwości leku. Może być zatem stosowny u chorych z przewlekłą schizofrenią z nasilonymi dysfunkcjami poznawczymi oraz u chorych, u których występuje nietolerancja innych leków lub w wyniku poprzedniego leczenia nie uzyskali optymalnej poprawy klinicznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Addington J, Girard TA, Christensen BK, Addington D. Social cognition mediates illness-related and cognitive influences on social function in patients with schizophrenia-spectrum disorders. *J Psychiatry Neurosci* 2010; 35: 49-54.
2. Addington DE, Pantelis C, Dieneen M, Benattia I, Romano SJ. Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone in patients with acute exacerbation of schizophrenia or schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, multicenter trial. *Clin Psychiatry* 2004; 65: 1624-33
3. Arato M, O'Connor R, Meltzer HY. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:207-215.
4. Baxter RD, Liddle PF. Neuropsychological deficits associated with schizophrenic syndromes. *Schizophr Res* 1998, 30, 239-249.
5. Borkowska A, Araszkievicz A, Rajewski A, Rybakowski J: Risperidone treatment of schizophrenia: Improvement of psychopathology and neuropsychological tests. *Neuropsychobiol* 2002, 46, 85-89
6. Broome MR, Matthiasson P, Fusar-Poli P, Wolley JB, Johns LC, Tabraham P, Bramon E, Valmaggia L, Williams SC, Brammer MJ, Chitnis X, McGuire PK. Neural correlates of executive function and working memory in the 'at-risk mental state'. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 25-33.
7. Buckley PF, Harvey PD, Bowie CR, Loebel A. The relationship between symptomatic remission and neuropsychological improvement in schizophrenia patients switched to treatment with ziprasidone. *Schizophr Res* 2007; 94: 99-106.
8. Daniel DG, Zimbardo DL, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, Lakshminarayanan M/ Ziprasidone 80 mg/day and 160 mg/

- day in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. *Ziprasidone Study Group. Neuropsychopharmacol* 1999; 20: 491-505.
9. Demily C, Jacquet P, Marie-Cardine M. How to differentiate schizophrenia from bipolar disorder using cognitive assessment?. *Ecnephale* 2009; 35: 139-145.
 10. Farah A. Atypicality of atypical antipsychotics. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7: 268-274.
 11. Frangou S. Cognitive function in early onset schizophrenia: a selective review. *Front Hum Neurosci* 2010, 29: 3-79.
 12. Gibel A, Ritsner MS. Neurocognitive effects of ziprasidone and related factors in patients with chronic schizophrenia undergoing usual care: a 12-month, open-label, flexible dose, naturalistic observational trial. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31:204-220.
 13. Gray JA, Roth BL. Molecular targets for treating cognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007; 33:1100-19.
 14. Harvey PD, Meltzer H, Simpson GM, Loebel A, Siu C, Romano SJ. Improvement in cognitive function following a switch to ziprasidone from conventional antipsychotics, olanzapine, or risperidone in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 66: 101-113.
 15. Harvey PD, Bowie CR, Loebel A. Neuropsychological normalization with long-term atypical antipsychotic treatment: results of a six-month randomized, double-blind comparison of ziprasidone vs. olanzapine. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2006a; 18: 54-63.
 16. Harvey PD, Green MF, Bowie C, Loebel A. The dimensions of clinical and cognitive change in schizophrenia: evidence for independence of improvements. *Psychopharmacol* 2006b; 187: 356-363.
 17. Harvey PD, Sacchetti E, Galluzzo A., Romeo F, Gorini B, Bilder RM, Loebel AD. A randomized double-blind comparison of ziprasidone vs. clozapine for cognition in patients with schizophrenia selected for resistance or intolerance to previous treatment. *Schizophr res* 2008; 105: 138-143.
 18. Harvey PD, Pappadopulos E, Lombardo I, Kremer CM. Reduction of functional disability with atypical antipsychotic treatment: a randomized long-term comparison of ziprasidone and haloperidol. *Schizophr Res* 2009; 115: 24-29.
 19. Hill SK, Harris MS, Herberner ES, Pavuluri M, Sweeney JA. Neurocognitive allied phenotypes for schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull* 2008; 34: 743-759.
 20. Keck PE, Versiani M, Warrington L, Loebel AD, Horne RL. Long-term safety and efficacy of ziprasidone in subpopulations of patients with bipolar mania. *J Clin Psychiatr* 2009; 70:844-51.
 21. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 253: 1209-23.
 22. Lipkovich IA, Deberdt W, Csernansky JG, Sabbe B, Keefe RS, Kollack-Walker S. Relationships among neurocognition, symptoms and functioning in patients with schizophrenia: a path-analytic approach for associations at baseline and following 24 weeks of antipsychotic drug therapy. *BMC Psychiatry* 2009; 14: 9-44.
 23. Loebel A, Siu C, Romano S. Improvement in prosocial functioning after a switch to ziprasidone treatment. *CNS Spectr* 2004; 9: 357-364.
 24. Lysaker PH, Salyers MP, Tsai J, Spurrier LY, Davos LW. Clinical and psychological correlates of two domains of hopelessness in schizophrenia. *J Rehabil Res Dev* 2008; 45: 911-919.
 25. Manschreck TC, Boshes RA. The CATIE schizophrenia trial: results, impact, controversy. *Harv Rev Psychiatry* 2007; 15: 245-258.
 26. Mizoguchi K, Ishige A, Takeda S, Aburada M, Tabira T. Endogenous glucocorticoids are essential for maintaining prefrontal cortical cognitive function. *Neurosci* 2004; 24: 5492-9.
 27. O'Leary D, Flaum M, Kesler M et al. Cognitive correlates of the negative, positive, and psychotic symptom dimensions in schizophrenia. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2000, 12, 4-15.
 28. Potkin SG, Tumer JA, Brown GG, McCarthy G, Greve DN, Glover GH, Manoach DS, Belger A, Diaz M, Wible CG, Ford JM, Mathalon DH, Gollub R, Lauriello J, O'Leary D, vanErp TG, Toga AW, Perda A, Lim KO. Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: the FBIRN study. *Schizophr Bull* 2009; 35: 19-31.
 29. Ratner Y, Gibel A, Zorkov V, Ritsner MS. Effectiveness, safety, and tolerability of ziprasidone for treating schizophrenia patients undergoing usual care: a 12-month, open-label, flexible-dose, naturalistic observational trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1401-1409.
 30. Schmidt AW, Loebel LA, Howard HR, Zorn SH. Ziprasidone: a novel antipsychotic agent with a unique human receptor binding profile. *Eur J Psychopharmacol* 2001; 425: 197-201.
 31. Shayegan DK, Stahl SM. Atypical antipsychotics: matching receptor profile to individual patient's clinical profile. *CNS Spectr* 2004; 9:6-14.
 32. Simpson GM, Glick ID, Weiden PJ, Romano SJ, Siu CO. Randomized, controlled, double-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of ziprasidone and olanzapine in acutely ill inpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1837-47.
 33. Stahl SM, Shayegan DK. The psychopharmacology of ziprasidone: receptor-binding properties and real-world psychiatric practice. *J Clin psychiatry* 2003; 64 suppl 19: 6-12.
 34. Stroup TS, Leberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis CE, Severe J, Hsiao JK. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 611-22.
 35. Stahl SM. Neurotransmission of cognition, Part 1. Dopamine is a hitchhiker in frontal cortex: norepinephrine transporters regulate dopamine. *J Clin Psychiatry* 2003, 64, 4-5.
 36. Wible CG, Preus AP, Hashimoto R. A Cognitive Neuroscience View of Schizophrenic Symptoms: Abnormal Activation of a System for Social Perception and Communication. *Brain Imaging Behav* 2009; 3:85-110.
 37. Zilles D, gruber E, Falkai P, Gruber O. Patients with schizophrenia show deficits of working memory maintenance components in circuit-specific tasks. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010 (epub ahead of print)
 38. Zimbroff D, Warrington L, Loebel A, Yang R, Siu C. Comparison of ziprasidone and aripiprazole in acutely ill patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, 4-week study. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 363-370.

Adres korespondencyjny:

Alina Borkowska

Katedra i Zakład Neuropsychologii Klinicznej UMK w Toruniu

Collegium Medicum w Bydgoszczy

ul Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz

tel 52 5853702, fax 525853703, e-mail: alab@cm.umk.pl
