

Alina Borkowska, Janusz Rybakowski

Porównanie wpływu typowych i atypowych neuroleptyków na zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii

Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej w Bydgoszczy
Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

Streszczenie

Deficyty poznawcze są obecnie traktowane jako podstawowe zaburzenie w schizofrenii i mogą być stwierdzone jeszcze przed wystąpieniem pierwszego epizodu choroby. Neuroleptyki atypowe wywierają korzystny wpływ na funkcje poznawcze, w przeciwieństwie do neuroleptyków klasycznych, jakkolwiek ich wpływ na funkcje poznawcze może być zróżnicowany. W naszych badaniach risperidon powodował istotną poprawę wykonania wszystkich testów neuropsychologicznych, zarówno w leczeniu krótko-, jak i długoterminowym. Leczenie olanzapiną powodowało poprawę wykonania w niektórych testach, lecz korzystny efekt ujawnił się dopiero po dłuższym okresie leczenia. Olanzapina w mniejszym stopniu niż risperidon poprawiała wyniki w WCST. Fenotiazyny natomiast powodują poprawę wykonania dwóch testów, a w zakresie trzech pogorszenie wykonania. Wyniki badań wskazują, że neuroleptyki atypowe mają zróżnicowany wpływ na funkcje poznawcze, risperidon poprawia szczególnie pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze oraz ma znacznie lepsze działanie na objawy negatywne w porównaniu z fenotiazynami.

Poprawa funkcji poznawczych poprzez leczenie neuroleptykami atypowymi może powodować poprawę współpracy chorego, rozwiązywanie problemów, lepszą adaptację społeczną, oraz poprawę jakości życia chorych na schizofrenię.

Summary

Cognitive dysfunctions are core and enduring deficits in schizophrenia, existed before first episode of the illness. Novel antipsychotic drugs exert more favourable influence on the cognitive performance in schizophrenia, compared with typical neuroleptics. However, some differences in this respect between various atypical antipsychotics may exist. In our study risperidone treatment resulted in significant amelioration of performance on all neuropsychological tests both after short- and long-term treatment. Olanzapine gave benefit on selected tests, although in most instances, this effect was noted only after long-term treatment. Olanzapine was inferior to risperidone in improving WCST performance. Treatment with phenothiazines brought about improvement on two subtests while the results on three showed significant deterioration. The results obtained suggest that novel antipsychotics show differential effect on cognition, with risperidone especially improving working memory, however, they have superior influence on negative symptoms and cognitive functions compared to phenothiazines.

Improvement of cognitive functions in patients with schizophrenia during treatment with atypical neuroleptics may resulted in improvement of compliance, problem solving, better social adaptation and improvement of quality of their life.

1. Znaczenie deficytów poznawczych w schizofrenii

Schizofrenia jest traktowana obecnie jako zaburzenie neurorozwojowe, które m.in. przejawia się w dysfunkcjach poznawczych o różnej dynamice (Woods, 1998). Pierwsze symptomy tych deficytów u wielu chorych na schizofrenię można stwierdzić już w okresie dzieciństwa, głównie pod postacią zaburzeń uwagi, pamięci oraz koordynacji wzrokowo-ruchowej. W okresie około dwóch lat przed pierwszym epizodem psychiatrycznym następuje istotne pogorszenie funkcji poznawczych, w szczególności dotyczących uwagi; pamięci operacyjnej oraz funkcji przestrzennych, co stanowi istotny element kliniczny okresu prodromalnego schizofrenii (Frith, 1995). Po klinicznym ujawnieniu się choroby nasilenie dysfunkcji poznawczych może u niewielu chorych pozostawać niezmienione, natomiast u większości następuje ich dalsze pogorszenie, które związane jest prawdopodobnie z kolejnymi ostrymi epizodami chorobowymi (Sobizack i wsp., 1999). Badania z ostatnich lat wskazują, że zaburzenia procesów poznawczych o różnym nasileniu występują u 94% chorych na schizofrenię, a tylko u 7% osób zdrowych (Waldo i wsp., 1991).

Obecnie uważa się, że deficyty poznawcze w schizofrenii stanowią „pierwotne” zaburzenie występujące w tej chorobie i stanowią jej trwałą cechę (Round i wsp., 1997; Green, 1998). Wg Andreasen, w wyniku niekorzystnych czynników działających we wczesnym okresie rozwoju osobniczego dochodzi do nieprawidłowego rozwoju mózgu, co wiąże się z uszkodzeniem podstawowych procesów kognitywnych, powodujących z kolei upośledzenie jednego lub kilku obszarów funkcji poznawczych, takich jak pamięć, uwaga, procesy językowe, funkcje wykonawcze oraz procesy emocjonalne. Głębokość oraz rodzaj zaburzonych funkcji poznawczych wpływa na nasilenie oraz typ dominujących objawów psychopatologicznych schizofrenii, który może być znacznie zróżnicowany (Andreasen, 1999). Zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii wykazują najsilniejszą korelację z objawami deficytowymi (negatywnymi) schizofrenii, a nie z objawami wytwórczymi (pozytywnymi).

Deficyty poznawcze w schizofrenii dotyczą w szczególności zaburzeń pamięci operacyjnej oraz funkcji wykonawczych, co związane jest ze strukturalnymi i funkcjonalnymi zmianami w obrębie kory przedczołowej. Niezwykle istotne dla rokowania oraz przebiegu choroby są zaburzenia integracji złożonych czynności poznawczych, co może wiązać się z uszkodzeniami różnych obszarów kory asocjacyjnej oraz połączeń korowo-podkorowych. Ostatnio wysunięto hipotezę, że za obraz dysfunkcji poznawczych w schizofrenii odpowiadają zaburzenia w obrębie połączeń pomiędzy korą przedczołową, wzgórzem i mózdzkiem (Andreasen, 1998; 1999).

Nasilenie deficytów poznawczych u chorych na schizofrenię w znacznym stopniu warunkuje ich funkcjonowanie, możliwość adaptacji społecznej, a także aktywnego udziału we własnym leczeniu. Upośledzenie zdolności planowania, rozwiązywania problemów i zdolności korzystania z doświadczeń uniemożliwiają chorym radzenie sobie w środowisku społecznym, nabywanie nowych

umiejętności psychospołecznych, kontynuowanie nauki lub utrzymanie zatrudnienia i stanowią jeden z głównych czynników ograniczających uzyskanie zadowalających wyników postępowania psychoterapeutyczno-rehabilitacyjnego. Rodzaj i nasilenie dysfunkcji poznawczych w schizofrenii, zdaniem niektórych badaczy pozwala przewidywać przyszłe zaburzenia funkcjonowania społecznego chorych (Goldberg i wsp., 1995; Green, 1996; Harvey i wsp., 1998). Deficyty poznawcze mają więc związek z długoterminową prognozą w schizofrenii. Okazało się, że u bliźniąt jednojajowych, gdzie u obojga występuje schizofrenia, po uwzględnieniu symptomatologii, hospitalizacji i leczenia, decydująca różnica w rokowaniu zależy od stanu ich funkcji poznawczych (Goldberg i wsp., 1995).

2. Wpływ leczenia neuroleptykami typowymi na funkcje poznawcze w schizofrenii

Badania nad wpływem leczenia neuroleptycznego na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię przeprowadzone w latach 80-tych i wcześniej wskazywały, że leki te nie wywierają korygującego wpływu na zaburzenia tych funkcji u chorych na schizofrenię, a mogą nawet wykazywać niekorzystne działanie na już istniejące deficyty. Neuroleptyki typowe działają przede wszystkim poprzez blokowanie receptorów dopaminergicznych typu D_2 . Stwierdzono, że silne oddziaływanie na receptory dopaminergiczne D_2 może nasilać spowolnienie ruchowe, natomiast działanie sedatywne, wynikające z blokowania receptorów histaminowych H_1 , może powodować znaczne upośledzenie funkcji poznawczych. Z takim niekorzystnym działaniem typowych leków neuroleptycznych dodatkowo nasilającym dysfunkcje poznawcze można częściowo łączyć znaczny stopień inwalidyzacji chorych na schizofrenię m.in. poprzez bardzo częste wycofanie się ich z aktywności zawodowej, szkolnej oraz gorsze radzenie sobie przez tych chorych w sytuacjach społecznych.

Pogorszenie lub brak poprawy po leczeniu neuroleptykami typowymi stwierdza się w zakresie większości funkcji poznawczych. Wykazano osłabienie koordynacji oraz szybkości psychomotorycznej, nasilenie się zaburzeń uwagi – szczególnie osłabienie odruchu orientacyjnego i czujności oraz ciągłości uwagi. Leczenie neuroleptykami typowymi upośledza także procesy uczenia się werbalnego, w szczególności pamięci werbalnej i pamięci odroczonej. Stosowanie neuroleptyków typowych wykazuje również niekorzystne działanie na podstawowy deficyt poznawczy w schizofrenii, jakim jest upośledzenie pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych (Perlick, 1986; Spohn i Strauss, 1989; Cassens i wsp., 1990; Cleghorn i wsp., 1990; King, 1990; Sweeney i wsp., 1992). Okazuje się jednak, że stosowanie niższych dawek tych leków (podtrzymujących), w okresie remisji objawowej w mniejszym stopniu upośledza funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię (Mirsky i wsp., 1959; Kornetsky i Mirsky, 1966; Hartley, 1983).

Stwierdzono również, że neuroleptyki z grupy fenotiazyn o słabszym działaniu sedatywnym (np. perfenazyna i trifluoperazyna) wpływają na zmiany

funkcji poznawczych w mniejszym stopniu (DiMascio, 1963). Niektóre badania wykazały, że leki te u części chorych mogą powodować poprawę fluencji słownej, niektórych parametrów uwagi (szczególnie ciągłość uwagi) oraz szybkości psychomotorycznej (Gold i wsp., 1991; Borkowska i wsp., 1997; 1998). Stosowanie wysokich dawek tych neuroleptyków może jednak powodować zarówno zaburzenia uwagi jak i upośledzenie funkcji motorycznych (Cassens i wsp., 1990; Cleghorn i wsp., 1990; King, 1990).

3. Wpływ leczenia neuroleptykami atypowymi na funkcje poznawcze

Spośród neuroleptyków atypowych najlepiej poznany jest wpływ na funkcje poznawcze klozapiny i risperidonu, w nieco mniejszym stopniu olanzapiny. Wszystkie te leki blokują receptory serotonergiczne $5HT_{2A}$, co może wiązać się z poprawą funkcji poznawczych u chorych leczonych tymi lekami. Receptory serotonergiczne $5-HT_{2A}$ najbardziej skupione są w korze czołowej, strukturze związanej ze złożonymi czynnościami neurokognitywnymi, m.in. procesami pamięci operacyjnej (Altman i Normille 1988).

Klozapina, w dawkach terapeutycznych praktycznie nie wywiera działania na układ pozapiramidowy, co związane jest ze słabszym blokowaniem przez lek receptorów dopaminergicznych D_2 , jak również muskarynowych. Stwierdzono korzystny wpływ klozapiny na szybkość motoryczną i wykonanie testu labiryntów złożonych, poprawę różnych aspektów uwagi, zwiększenie fluencji słownej, skrócenie czasu planowania i wykonania zadań oraz poprawę odtwarzania bezpośredniego w testach pamięci werbalnej. Nie stwierdzono natomiast poprawy w zakresie pamięci wzrokowej, pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych oraz myślenia koncepcyjnego. Leczenie klozapiną może powodować osłabienie pamięci wzrokowej i funkcji wykonawczych oraz pamięci operacyjnej, m.in. zmniejszenie liczby poprawnie ułożonych kategorii w Teście Sortowania Kart Wisconsin (Hagger i wsp., 1993; Buchanan i wsp., 1994, Lee i wsp., 1994; Galhoffer, 1996a; 1996b; Schall i wsp., 1998).

Risperidon jest drugim wprowadzonym w Polsce atypowym neuroleptykiem nowej generacji. Jest on stosunkowo czystym antagonistą receptorów D_2 i $5HT_2$, wywiera tylko niewielkie działanie sedatywne i pozbawiony jest działania antycholinergicznego. Wiele badań wskazuje, że leczenie risperidonem powoduje poprawę w zakresie większości sfer kognitywnych, m.in. sprawności motorycznej, koncentracji uwagi, pamięci operacyjnej i wybiórczości uwagi (Stip i Lussier, 1996; Green i wsp., 1997; Purdon, 1999; Meltzer i McGurk, 1999; Harvey i wsp., 2000; Borkowska i wsp., 2000; Rybakowski i Borkowska, 2000). Risperidon, w porównaniu z innymi neuroleptykami, w większym stopniu usprawnia pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze, związane z jej prawidłowym działaniem (Rybakowski i Borkowska, 2000; Harvey i wsp., 2000). Wielu badaczy podkreśla również niezwykle szybki efekt risperidonu: korzystne działanie na funkcje poznawcze w schizofrenii można stwierdzić już

w pierwszych tygodniach leczenia. Stwierdzono np., że u chorych na schizofrenię risperidon powoduje znaczną poprawę pamięci operacyjnej, funkcji wykonawczych, funkcji psychomotorycznych już po 28 dniach leczenia (Borkowska i wsp., 2000; Rybakowski i Borkowska, 2000), natomiast Green i wsp. (1997) stwierdzili istotne polepszenie wyników w testach neuropsychologicznych oceniających pamięć operacyjną oraz fluencję słowną po 6 tygodniach leczenia risperidonem.

Olanzapina z uwagi na podobny profil receptorowy jak klozapina może wywierać podobne działanie na dysfunkcje poznawcze u chorych na schizofrenię. Ostatnie badania wykazały, że leczenie olanzapiną poprawia fluencję słowną, pamięć werbalną, uwagę oraz szybkość psychomotoryczną. Korzystne działanie olanzapiny na te funkcje ujawnia się jednakże dopiero po dłuższym okresie jej stosowania. Nie stwierdzono natomiast poprawy w zakresie uczenia się i pamięci wzrokowo-przestrzennej, pamięci operacyjnej oraz funkcji wykonawczych (Meltzer i McGurk, 1999; Purdon, 1999; Harvey i wsp., 2000; Rybakowski i Borkowska, 2000; Borkowska i wsp., 2000).

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne w zakresie wpływu neuroleptyków atypowych na funkcje poznawcze są więc dość obiecujące, chociaż zróżnicowane. Gallhofer i wsp. (1996) stwierdzili np., że w teście labiryntów klozapina poprawia przede wszystkim czas wykonania zadania, natomiast risperidon dokładność wykonania testu. W badaniach porównujących wpływ klozapiny, risperidonu i olanzapiny na funkcje poznawcze stwierdzono odmienny wpływ tych leków na różne aspekty funkcji poznawczych w schizofrenii. Klozapina wywierała korzystny wpływ na funkcje uwagi i fluencję słowną, w mniejszym stopniu poprawiała niektóre funkcje wykonawcze, natomiast nie poprawiała pamięci operacyjnej oraz pamięci odroczonej, zarówno słownej jak i przestrzennej. Risperidon wywierał korzystny wpływ na funkcje wykonawcze i pamięć operacyjną oraz uwagę, w mniejszym stopniu uczenie werbalne. Olanzapina natomiast poprawiała sprawność uczenia i pamięci werbalnej, fluencję słowną, nie miała natomiast korzystnego działania na funkcje pamięci operacyjnej oraz pamięci i uczenia wzrokowego (Sharma i Mockler, 1998; Sharma, 1999; Meltzer i McGurk, 1999; Purdon, 1999; Harvey, 2000; Rybakowski i Borkowska 2000).

4. Porównanie wpływu neuroleptyków pochodnych fenotiazyny i atypowych leków przeciwpsychotycznych (risperidonu i olanzapiny) na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię (badania własne)

Przebadano 85 chorych (41 mężczyzn i 44 kobiety) w wieku 16–50 lat (średnio 30 ± 9) lat, u których postawiono rozpoznanie schizofrenii zgodnie z kryteriami klasyfikacji DSM-IV i ICD-10. Czas trwania choroby wynosił od 1–15 (średnio 5 ± 4) lat. Wszyscy chorzy leczeni byli szpitalnie, w Klinice Psychiatrii w Bydgoszczy oraz w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu. W grupie chorych leczonych risperidonem było 40 chorych (22 mężczyzn i 18 kobiet),

w wieku od 16–50 (średnio 28) lat. Dobowa dawka risperidonu wynosiła 2–6 mg (średnio 4 mg). Grupę leczonych olanzapiną stanowiło 25 chorych (10 mężczyzn i 15 kobiet), w wieku 19–48 (średnio 30) lat. Chorzy ci przyjmowali olanzapinę w dawkach 10–20 mg (średnio 12 mg) na dobę. W grupie leczonych neuroleptykami fenotiazynowymi w dawkach standardowych, było 20 chorych (9 mężczyzn i 11 kobiet), w wieku 20–50 lat (średnio 32) lata. Pięciu chorych przyjmowało chlorpromazynę, w dawce 250–600 (średnio 350) mg/dobę, czterech chorych przyjmowało perazynę w dawce 300–600 (średnio 350) mg/dobę, pięciu chorych przyjmowało perfenazynę w dawce 8–25 (średnio 18) mg/dobę, sześciu chorych przyjmowało flufenazynę w dawce 2–10 (średnio 6) mg/dobę.

Ocenę psychometryczną oraz badania neuropsychologiczne wykonano trzykrotnie: 1) przed rozpoczęciem leczenia, w okresie nasilenia objawów chorobowych, 2) po 4–6 tygodniach leczenia oraz 3) po 3–4 miesiącach leczenia neuroleptycznego. Oceny nasilenia objawów psychopatologicznych dokonano za pomocą skali PANSS (Kay, 1987). Analizowano wszystkie podskale: PANSS całkowity, skalę objawów pozytywnych, objawów negatywnych oraz pozostałą psychopatologię. W grupie badanych chorych nasilenie objawów psychopatologicznych przed rozpoczęciem leczenia było znaczne i wynosiło 110 ± 25 punktów.

Funkcje poznawcze oceniano przy zastosowaniu testów do oceny pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych: 1) Testu Łączenia Punktów (TMT) do oceny szybkości psychomotorycznej (część A) oraz wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej (część B). 2) Testu Stroopa (Stroop Color-Word Interference) do oceny werbalnej pamięci operacyjnej. 3) Testu Sortowania Kart Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test – WCST), który jest standartowym testem do oceny funkcji wykonawczych, których podstawą jest pamięć operacyjna. Zastosowano pełną 128 kartową, komputerową wersję wg Heaton. Oceniano procent błędów nieperseweracyjnych (N-PE), procent błędów perseweracyjnych (PE), w największym stopniu korelujących z uszkodzeniem pamięci operacyjnej i kory przedczołowej, liczbę poprawnie skompletowanych kategorii (CC) – mierzących zdolność do zakończenia danej kategorii po odkryciu zasady rozkładania kart oraz umiejętność zaplanowania kolejnych reakcji uwzględniając nowe informacje pojawiające się na bieżąco w trakcie rozwiązywania testu.

Nasilenie objawów psychopatologicznych w skali PANSS u chorych leczonych risperidonem, olanzapiną i fenotiazynami, przed rozpoczęciem leczenia, nie różniło się istotnie. Poziom wykonania testów neuropsychologicznych przez chorych na schizofrenię przed rozpoczęciem leczenia neuroleptycznego był również podobny we wszystkich badanych grupach chorych.

W tabeli 1 przedstawiono średni procent redukcji nasilenia objawów psychopatologicznych w skali PANSS po 4–6 tygodniach i 3–4 miesiącach leczenia risperidonem, olanzapiną lub fenotiazynami. Stwierdzono istotną poprawę objawową w skali PANSS całkowity, podskali objawów pozytywnych oraz psychopatologii ogólnej. W zakresie objawów negatywnych istotną poprawę stwierdzono u chorych leczonych risperidonem i olanzapiną, natomiast nie

Tabela 1. Średni procent redukcji nasilenia objawów psychopatologicznych u chorych na schizofrenię po 4–6 tygodniach i 3–4 miesiącach leczenia risperidonem, olanzapiną lub fenotiazynami

	Risperidon		lanzapina		Fenotiazyny	
	4–6 tyg.	3–4 mies.	4–6 tyg.	3–4 mies.	4–6 tyg.	3–4 mies.
PANSS całkowity	29%	47%	23%	35%	23%	30%
PANSS pozytywny	40%	53%	35%	44%	36%	45%
PANSS negatywny	23%	42%	14%	23%	0%	10%
PANSS ps. ogólna	44%	44%	31%	37%	13%	32%

Tabela 2. Wpływ leczenia neuroleptycznego na wyniki testu TMT A i B. Wartości mediany

	Risperidon		Olanzapina		Fenotiazyny	
	4–6 tyg.	3–4 mies.	4–6 tyg.	3–4 mies.	4–6 tyg.	3–4 mies.
TMT A (sec)	42*	36*	44	35*	63*	57*
ANOVA Friedmana	P < 0,001		P < 0,001		P < 0,001	
TMT B (sec)	80*	75*	115	86*	163#	145
ANOVA Friedmana	P < 0,001		P < 0,05		N.S.	

* – istotna poprawa vs przed leczeniem $p < 0,05$ (test Wilcoxon)# – istotne pogorszenie vs przed leczeniem $p < 0,05$ (test Wilcoxon)

stwierdzono poprawy po 4–6 tygodniach leczenia za pomocą neuroleptyków fenotiazynowych. Poprawa w podskali objawów negatywnych po leczeniu fenotiazynami była znacznie mniejsza, 10% redukcję ich nasilenia dopiero po 3–4 miesiącach leczenia fenotiazynami. Procentowa poprawa w skali PANSS całkowitym i objawów pozytywnych była większa w grupie chorych leczonych risperidonem, w porównaniu z grupą leczonych olanzapiną i fenotiazynami. W podskali objawów negatywnych i psychopatologii ogólnej wśród chorych leczonych risperidonem i olanzapiną większy stopień poprawy stwierdzono u leczonych risperidonem, natomiast porównując grupę leczonych olanzapiną i fenotiazynami, większy stopień poprawy stwierdzono u leczonych olanzapiną.

Tabela 2 przedstawia wyniki testu TMT A i B, uzyskane przez badanych chorych na schizofrenię, po 4–6 tygodniach i 3–4 miesiącach leczenia. Leczenie przy pomocy wszystkich stosowanych leków neuroleptycznych spowodowało istotną poprawę wykonania części A testu, mierzącego szybkość psychomotoryczną po 4–6 tygodniach i 3–4 miesiącach leczenia. W TMT B, oceniającego wzrokowo-przestrzenną pamięć operacyjną, istotną poprawę wykonania stwierdzono po leczeniu risperidonem już po 4–6 tygodniach, oraz po dłuższym 3–4 miesięcznym okresie leczenia olanzapiną. Leczenie neuroleptykami fenotiazynowymi spowodowało istotne pogorszenie wyników w TMT B po 4–6 tygodniach leczenia, natomiast nie stwierdzono istotnej różnicy po 3–4 miesiącach leczenia.

Tabela 3. Wpływ leczenia neuroleptycznego na wyniki testu Stroopa A i B. Wartości mediany

	Risperidon		Olanzapina		Fenotiazyny	
	4-6 tyg.	3-4 mies.	4-6 tyg.	3-4 mies.	4-6 tyg.	3-4 mies.
Stroop RCNb (sec)	28*	25*	30	27	33	33
ANOVA Friedmana	P < 0,001		N.S.		N.S.	
Stroop NCWd (sec)	74*	66*	80	72*	105	98*
ANOVA Friedmana	P < 0,001		N.S.		N.S.	

Table 4. Wpływ leczenia neuroleptycznego na wyniki testu WCST. Wartości średnie

	Risperidon		Olanzapina		Fenotiazyny	
	4-6 tyg.	3-4 mies.	4-6 tyg.	3-4 mies.	4-6 tyg.	3-4 mies.
WCST NP %	14,5*	10,4*	14,2	12,6	19,5	15,4
ANOVA Friedmana	P < 0,001		P < 0,05		P < 0,01 (pogorszenie)	
WCST P %	13,0	15,5	25,9	22,1	30,5	27,9
ANOVA Friedmana	P < 0,005		N.S.		N.S.	
WCST CC (n)	5,0	5,1	2,3	3,5	2,1	2,0
ANOVA Friedmana	P < 0,001		P < 0,02 (pogorszenie)		P < 0,001 (pogorszenie)	

* – istotna poprawa vs przed leczeniem $p < 0,05$ (test Wilcoxon)

– istotne pogorszenie vs przed leczeniem $p < 0,05$ (test Wilcoxon)

W tabeli 3 przedstawiono wyniki testu Stroopa. W części pierwszej – RCNb, mierzącej sprawności werbalne i uwagę, chorzy leczeni risperidonem uzyskali znamienne poprawę wykonania. Pacjenci leczeni olanzapiną uzyskali istotną poprawę po dłuższym 3-4 miesięcznym okresie leczenia, natomiast leczeni neuroleptykami fenotiazynowymi uzyskali gorsze wyniki wykonania zarówno po 4-6 tygodniach, jak i 3-4 miesiącach leczenia. W części drugiej NCWd, oceniającej werbalną pamięć operacyjną, chorzy leczeni risperidonem uzyskali znaczącą poprawę wykonania po 4-6 tygodniach oraz 3-4 miesiącach leczenia. Pewną poprawę stwierdzono również u chorych leczonych olanzapiną oraz przy długotrwałym leczeniu neuroleptykami fenotiazynowymi, jednakże systematyczna poprawa wykonania po leczeniu olanzapiną i fenotiazynami, oceniana testem ANOVA Friedmana, nie była znamienne statystycznie.

Tabela 4 przedstawia wyniki wykonania testu WCST przez chorych na schizofrenię po 4-6 tygodniach oraz 3-4 miesiącach leczenia. Poprawa w WCST-NP była istotnie większa u chorych leczonych risperidonem, istotne polepszenie wykonania, oceniane testem ANOVA Friedmana, stwierdzono również u chorych leczonych olanzapiną. U chorych leczonych neuroleptykami fenotiazynowymi stwierdzono natomiast istotne pogorszenie w WCST N-P, potwierdzone również analizą trendu testem ANOVA Friedmana. W WCST-P oceniającym sprawność pamięci operacyjnej i procesów „on line” istotną

poprawę stwierdzono tylko u chorych leczonych risperidonem. W grupie leczonych olanzapiną stwierdzono tendencję w kierunku poprawy wykonania po 3–4 miesiącach leczenia. Chorzy leczeni neuroleptykami fenotiazynowymi uzyskali w WCST-P wyniki gorsze po 4–6 tygodniach i 3–4 miesiącach leczenia, w stosunku do wyników uzyskanych przed leczeniem. Istotną różnicę pomiędzy chorymi leczonymi risperidonem i pozostałymi lekami stwierdzono w WCST-CC, mierzącego zdolność do zakończenia kategorii rozkładania kart. Chorzy leczeni risperidonem uzyskali znacząco lepsze wyniki, podczas gdy u leczonych olanzapiną i fenotiazynami stwierdzono pogorszenie wyników, szczególnie istotne u chorych leczonych neuroleptykami fenotiazynowymi.

Uzyskane wyniki wskazują, że w trakcie leczenia neuroleptykami atypowymi uzyskano znacznie lepszą poprawę objawową, zwłaszcza w zakresie objawów negatywnych, w porównaniu z leczeniem neuroleptykami fenotiazynowymi, co potwierdza wyniki uzyskane przez innych autorów (Möller, 2000). Procentowa redukcja nasilenia objawów pozytywnych i negatywnych była natomiast większa u chorych leczonych risperidonem, w porównaniu z chorymi leczonymi olanzapiną, co koresponduje z innymi doniesieniami, zwłaszcza dotyczącymi większej skuteczności risperidonu w oddziaływaniu na objawy pozytywne, w stosunku do olanzapiny (Ho i wsp., 1999; Conley, 2000).

Główne rezultaty naszych badań dotyczą odmiennego wpływu risperidonu, olanzapiny i fenotiazyn na funkcje poznawcze, oceniane za pomocą wybranych, tzw. „czołowych” testów neuropsychologicznych. Leczenie risperidonem powoduje znaczną poprawę wykonania wszystkich stosowanych testów, zarówno w leczeniu krótko, jak i długoterminowym. Leczenie olanzapiną natomiast skutkowało poprawą wykonania pięciu spośród siedmiu podtestów, przy czym pozytywny efekt olanzapiny był widoczny dopiero przy długotrwałym stosowaniu leczenia. Natomiast krótkoterminowe leczenie neuroleptykami fenotiazynowymi powodowało poprawę jedynie szybkości psychomotorycznej w TMT A, podobnie jak i leczenie długoterminowe, w zakresie innych testów powodowało istotne pogorszenie sprawności ich wykonania.

Na szczególną uwagę zasługuje poprawa po leczeniu risperidonem różnych aspektów pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, widoczne już w pierwszych tygodniach leczenia i systematyczna poprawa w leczeniu długoterminowym. Znajduje to odzwierciedlenie w wynikach uzyskanych przez innych badaczy (Stip i Lussier, 1996; Galhoffer i wsp, 1996c; 1997; Green i wsp., 1997; Rossi i wsp., 1997; Weinberger i Green i wsp, 1997; Borkowska i wsp., 1998; Sharma i Mockler, 1998; Purdon, 1999; Harvey i wsp., 2000a).

Krótkoterminowe leczenie olanzapiną powoduje poprawę funkcji werbalnych, np. słownej pamięci operacyjnej, mierzonej testem Stroopa. W trakcie długotrwałego leczenia olanzapiną stwierdza się także poprawę funkcji uwagi, szybkości psychomotorycznej, przestrzennej pamięci operacyjnej mierzonej testem TMT. Jednakże zarówno krótkoterminowe, jak i przewlekłe leczenie olanzapiną nie wywiera korzystnego efektu na inne aspekty pamięci operacyjnej i funkcje wykonawcze, mierzone testem WCST-P i WCST-CC, powoduje

też nieznaczne pogorszenie wyników innych podtestów. Wyniki te korespondują z innymi badaniami opisującymi pozytywne działanie olanzapiny na fluencję słowną, funkcje uwagi oraz sprawności psychomotoryczne, oraz brak korzystnego wpływu olanzapiny na wyniki testu WCST CC i WCST P (Borkowska i wsp., 1999; Meltzer i McGurk, 1999; Purdon, 1999; Harvey, 2000).

Leczenie neuroleptykami fenotiazynowymi natomiast może powodować poprawę szybkości psychomotorycznej, a przy długotrwałym leczeniu niektórych sprawności werbalnych, szczególnie pamięci słownej i uwagi. Potwierdza to wyniki naszych wcześniejszych badań, wskazujące na pozytywny efekt leczenia fenotiazynami na fluencję słowną i szybkość psychomotoryczną (Borkowska i wsp., 1998). Niestety niezwykle istotne sprawności poznawcze, takie jak pamięć operacyjna i funkcje wykonawcze w wyniku leczenia tymi lekami ulegają pogorszeniu.

Podsumowując, wyniki naszych badań wykazały, że leczenie risperidonem powoduje istotną poprawę wykonania większości testów neuropsychologicznych zarówno po 4–6 tygodniach, jak i po 3–4 miesiącach leczenia. Dłuższy czas leczenia jest z kolei potrzebny dla uzyskania poprawy funkcji poznawczych przy pomocy leczenia olanzapiną. Leczenie neuroleptykami fenotiazynowymi powoduje poprawę niektórych sprawności, lecz równocześnie powoduje pogorszenie innych tak w terapii krótko, jak i długoterminowej.

5. Poprawa funkcji poznawczych jako jeden z celów leczenia schizofrenii

Zastosowanie w leczeniu schizofrenii neuroleptyków atypowych i doświadczenia z tym związane zaowocowały zmianą zaleceń co do postępowania terapeutycznego w schizofrenii. Obecne algorytmy postępowania terapeutycznego zalecają stosowanie neuroleptyków atypowych już w pierwszym epizodzie schizofrenii jako leki pierwszego rzutu oraz kontynuowanie dalszego systematycznego leczenia tymi lekami. Stosowanie leków atypowych może uchronić chorego przed pogarszaniem się sprawności poznawczych w kolejnych epizodach chorobowych. Jest to model leczenia spełniający oczekiwania stawiane nowoczesnemu leczeniu schizofrenii, uwzględniający obok innych objawów leczenie deficytu poznawczego. Umożliwia lepszą współpracę i większy udział chorego we własnym dalszym leczeniu, co jest szczególnie istotne w planowaniu dalszej terapii, jak również zwiększa szanse na uzyskanie optymalnej poprawy funkcjonowania chorego (Weinberger i Galhoffer, 1997; Kasper, 1998; Rzewuska i wsp., 1999). Dzięki możliwościom, jakie niesie leczenie atypowymi neuroleptykami zmieniły się również cele w leczeniu chorych na schizofrenię. Aktualnie celem terapeutycznym w leczeniu chorych na schizofrenię jest nie tylko uzyskanie poprawy objawowej w zakresie wszystkich rodzajów objawów psychopatologicznych, ale również poprawa funkcjonowania chorych we wszystkich sferach aktywności: rodzinnej, zawodowej, społecznej oraz utrzymanie jak najlepszej (w miarę możliwości na dotychczasowym poziomie) jakości życia chorych.

Szybka poprawa sprawności poznawczych w schizofrenii, możliwa dzięki neuroleptykom atypowym, niesie również konieczność zastosowania odpowiednich procedur postępowania rehabilitacyjno-psychoterapeutycznego. Okazało się bowiem, że wprowadzenie treningu funkcji poznawczych, takich jak ćwiczenia uwagi, pamięci, koordynacji wzrokowo-ruchowej, może w znacznym stopniu wzmocnić efekt leczenia neuroleptykiem atypowym zaburzonych funkcji poznawczych, a także spowodować utrwalenie tej poprawy.

Nasze obserwacje wskazują również, że szybka poprawa sprawności poznawczych wiąże się zwiększeniem wglądu chorobowego, co może korzystnie wpływać na współpracę chorego z lekarzem i jego aktywny udział w leczeniu już w pierwszych tygodniach farmakoterapii. Z drugiej jednak strony może wystąpić zmniejszenie tolerancji dla utrzymujących się często resztkowych objawów wytwórczych, a także wskutek poprawy myślenia, może wystąpić tendencja do nadmiernej krytycznej oceny siebie, swojej sytuacji jako chorego psychicznie oraz związanej z tym przyszłości. Wymaga to więc od terapeuty znajomości mechanizmów poprawy, która jest jakościowo inna w wyniku leczenia neuroleptykami atypowymi, w porównaniu z klasycznymi.

Nowe możliwości leczenia przy pomocy atypowych neuroleptyków zmniejszają również konieczność interwencji psychoterapeutycznej związanej z inwalidyzacją chorego oraz jego wycofaniem się z aktywności w wyniku przewlekłej choroby. Natomiast nowe problemy wymagające bezwzględnie pomocy terapeutycznej chorym na schizofrenię, związane są z osłabianiem u nich lęku przed podjęciem normalnej aktywności, powrotem do środowiska, kontynuowaniem nauki, czy utrzymaniem zatrudnienia.

W chwili obecnej niezbędne jest opracowanie, podobnie jak w przypadku leczenia farmakologicznego, nowych algorytmów postępowania psychoterapeutyczno-rehabilitacyjnego u chorych na schizofrenię, leczonych od początku choroby neuroleptykami atypowymi.

Piśmiennictwo

1. Altman H.J., Normile H.J.: What is the nature of the role of the serotonergic nervous system in learning and memory: prospects for development of an effective treatment strategy for senile dementia. *Neurobiol. Aging*, 1988, 9, 627-638
2. Andreasen N.C., Paradiso S., O'Leary D.: „Cognitive dysmetria” as an integrative theory of schizophrenia: A dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull*, 1998, 24, 203-218
3. Andreasen N.C.: A unitary model of schizophrenia. Bleuler's „fragmented phrene” as schizencephaly. *Arch.Gen. Psychiatry*, 1999, 56, 781-787
4. Borkowska A., Drózd W., Rybakowski J., Araszkievicz A.: Wpływ leczenia neuroleptycznego na aktywację mózgową mierzoną metodą CLEM oraz funkcje płata czołowego mierzone testami neuropsychologicznymi u chorych na schizofrenię. *Pamiętnik VIII Gdańskich Dni Lecznictwa Psychiatrycznego*, 1997, 105-110
5. Borkowska A., Rybakowski J., Linka M., Araszkievicz A.: The effect of treatment with risperidone compared with phenothiazine neuroleptics on neuropsychological measurements

- in patients with schizophrenia. Abstracts of the Conference: Novel Therapeutic Strategies in the Schizophrenic Spectrum and Mood Disorders, Venice, 13–14 March, 1998, 148
6. Borkowska A., Rybakowski J., Rajewski A., Araszkievicz A.: Wpływ leczenia risperidonem na objawy psychopatologiczne oraz na wyniki wybranych testów neuropsychologicznych i okuromotorycznych u chorych na schizofrenię. *Psychiatria Polska*, 2000, 34, 4 (supl), 7–17
 7. Borkowska A., Rybakowski J., Linka M., Araszkievicz A.: The effect of treatment with risperidone compared with phenothiazine neuroleptics on neuropsychological measurements in patients with schizophrenia. Abstracts of the Conference: Novel Therapeutic Strategies in the Schizophrenic Spectrum and Mood Disorders, Venice, 1998, 148
 8. Borkowska A., Stobiecka M., Drózdź W., Rybakowski J.: Wpływ olanzapiny na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię (The effect of olanzapine on cognitive functions in patients with schizophrenia). *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1999, 4: 69–78
 9. Buchanan R.W., Holstein C., Breier A.: The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol. Psychiatry*, 1994, 36, 717–725
 10. Cassens G., Inglis A.K., Applebaum P.S., Gutheil T.G.: Neuroleptics: effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients. *Schizophr. Bull.* 1990, 16, 477–499
 11. Cleghorn J.M., Kaplan R.D., Szechtman B., Szechtman H., Brown G.M.: Neuroleptic drug effects on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1990, 3, 11–9
 12. Conley RR, Mahmoud R and the Risperidone Study Group: Risperidone versus olanzapine in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Presented at the 10th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia, February 5–11, 2000, Davos, Switzerland
 13. Di Mascio A., Havens L.L., Klerman G.L.: The psychopharmacology of phenothiazine compounds: a comparative study of the effects of chlorpromazine, promethazine, trifluoperazine and perphenazine in normal males. *Introductions, aim and methods. J. Nerv. Ment. Dis.* 1963, 136, 15–28
 14. Frith C.D.: The cognitive abnormalities underlying the symptomatology and the disability of patients with schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 10, Suppl. 3, 87–98
 15. Gallhofer B., Bauer U., Gruppe H., Krieger S., Lis S.: First episode schizophrenia: the importance of compliance and preserving cognitive function. *J. Pract. Psychiatry Behav. Health*, 1996a, 2, 165–245
 16. Gallhofer B., Bauer U., Lis S., Krieger S., Gruppe H.: Cognitive dysfunctions in schizophrenia: comparison of treatment with atypical antipsychotic agents and conventional neuroleptics drugs. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1996b, 6, 2–13
 17. Gallhofer B, Bauer U, Gruppe H, Krieger S, Lis S: First episode schizophrenia: the importance of compliance and preserving cognitive function. *J Pract Psychiatry Behav Health* 1996c, 2: 165–245
 18. Gold J.M., Goldberg T.E., Kleinman J.E., Weinberger D.R.: The effects of symptomatic state and pharmacological treatment on the neuropsychological test performance of patients with schizophrenia and affective disorders. W: *Handbook of clinical trials: the neurobehavioral approach.* Red. Brouwers P., Mohr E. Swets and Zeitlinger, Amsterdam, 1991, 185–216
 19. Goldberg T.E., Torrey E., Gold J.M., Bigelow L.B., Regland R.D., Tylor E., Weinberger D.R.: Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant for the disorder. *Schizophr. Res.*, 1995, 17, 77–84
 20. Green MF: *Schizophrenia from a neurocognitive perspective*, Allyn and Bacon, New York, 1998
 21. Green M.F., Marshall B.D., Wirshing W.C., Ames D., Marder S.R., McGurk S., Kern R.S., Mintz J.: Does risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 1997, 154, 799–804
 22. Green M.F.: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 1996, 153, 321–330
 23. Hagger C., Buckley P., Kenny J.T., Friedman L., Ubogy D., Meltzer H.Y.: Improvement of cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol. Psychiatry* 1993, 34, 702–712

24. Harvey P.D., Earle-Boyer E.A., Levinson J.C.: Cognitive deficits and thought disorder: a retest study. *Schizophr. Bull.* 1998, 14, 57–66
25. Harvey PD, Meltzer HY, Green MF: Cognitive effects of risperidone and olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. 39 ACNP San Juan, Puerto Rico, 10–14 grudnia 2000a
26. Harvey PD, Meltzer HY, Green MF: Long-term cognitive effects of risperidone treatment in schizophrenia. 39 ACNP San Juan, Puerto Rico, 10–14 grudnia 2000b
27. Hartley L.R.: Arousal, temporal and spatial uncertainty and drug effects. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1983, 7, 29–37
28. Ho BC, Miller D, Nopoulos P, Andreasen NC: A comparative effectiveness study of risperidone and olanzapine in treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1999, 60: 658–663
29. Hoff AL, Faustman WO, Wieneke M, Espinoza S, Costa M, Wolkowitz O, Csernansky JC: The effects of clozapine on symptom reduction, neurocognitive function, and clinical management in treatment-refractory state hospital schizophrenic inpatients. *Neuropsychopharmacol* 1996, 15: 361–369
30. Kasper S.: How much do novel antipsychotics benefit the patients? *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1998, 13, Suppl 3., 71–77
31. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A.: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987, 13, 261–276
32. King D.J.: The effect of neuroleptic on cognitive and psychomotor function. *Br J Psychiatry* 1990, 157, 799–811
33. Kornetsky C., Mirsky A.F.: On certain psychopharmacological and psychological differences between schizophrenic and normal persons. *Psychopharmacologia* 1966, 8, 309–318
34. Lee M.A., Thompson P.A., Meltzer H.Y.: Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *J Clin. Psychiatry* 1994, 55, Suppl.8, 82–87
35. Meltzer H.Y., McGurk S.R.: The effect of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1999, 25, 2, 233–255
36. Mirsky A.F., Primac D.W., Bates R.: The effects of chlorpromazine and secobarbital on the continuous performance test. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1959, 128, 12–17
37. Möller HJ: Neue bzw. Atypische Neuroleptika bei schizophrener Negativsymptomatik. Ergebnisse und methodische Probleme der Evaluation. *Nervenarzt* 2000, 71: 345–353
38. Perlick D., Stastny P., Katz J., Mayer M., Mattis S.: Memory deficits and anticholinergic levels in chronic schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 1986, 143, 230–232
39. Purdon S.E.: Cognitive impairment in schizophrenia with novel antipsychotic medications. *Schizophr. Res.* 1999, 35, 51–60
40. Rossi A, Mancini F, Stratta P, Mattei P, Gismondi R, Pozzi F, Casacchia M: Risperidone, negative symptoms and cognitive deficit in schizophrenia: an open study. *Acta Psychiatr Scand* 1997, 95: 40–43
41. Rybakowski J., Borkowska A.: The effect of atypical vs typical antipsychotic drugs on the results of neurocognitive tests in schizophrenic patients. 13th ECNP Congress, Munich, Germany, 9–13 September, 2000. *Eur Psychopharmacol*, 2000, 309 (Poster)
42. Rzewuska M., Pużyński S., Landowski J., Namysłowska I., Rajewski A., Rybakowski J. Schizofrenia – polskie standardy leczenia. *Przewodnik Lekarza*, 1999, 9, 40–48
43. Rund B.R., Landro N.I., Orbeck A.L.: Stability of cognitive dysfunctions in schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 1997, 69, 131–141
44. Sharma T., Mockler D.: The cognitive efficacy of atypical antipsychotics in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1998, 18, 12–19
45. Sharma T.: Cognitive effects of conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Brit. J. Psychiatry* 1999, 174, 38, 44–51
46. Sobizack N., Albus M., Hubmann W., Binder J., Hecht S., Scherer J.: Neuropsychological deficits in the initial acute episode of schizophrenia. A comparison with chronic schizophrenic patients. *Nervenarzt* 1999, 70, 408–415

47. Schall U., Catts S., Chaturvedi S., Liebert B., Redenbach B., Karayanidis F., Ward B.: The effect of clozapine therapy on frontal lobe dysfunction in schizophrenia: neuropsychology and event-related potential measures. *Schizophr. Res.* 1998, 1, 19–29
48. Stip E., Lussier J., The effect of risperidone on cognition in patients with schizophrenia. *Can. J. Psychiatry* 1996, 41, Suppl. 2, 35–40
49. Spohn HE, Strauss ME: Relation of neuroleptic and anticholinergic medication to cognitive functions in schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 1989, 98, 367–80
50. Sweeney J.A., Haas G.L., Li S.: Neuropsychological and eye movement abnormalities in first episode and chronic schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 1992, 18, 2, 283–293
51. Waldo M.C., Carrey G., Myles-Worsley M.: Codistribution of a sensory gating in schizophrenic patients and their relatives. *Psychiatry Res.*, 1991, 39, 257–268
52. Weinberger D., Gallhofer B.: Cognitive function in schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, 4, 29–36
53. Woods B.: Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am. J. Psychiatry*, 1998, 155, 1661–1670