

Wpływ leków przeciwpsychotycznych na funkcje poznawcze u pacjentów ze schizofrenią

The influence of antipsychotic therapy on the cognitive functions of schizophrenic patients

Piotr Tybura¹, Monika Mak¹, Agnieszka Samochowiec^{1,2},
Justyna Pełka-Wysiecka¹, Anna Grzywacz¹, Elżbieta Grochans³,
Liliana Zaremba-Pechmann³, Jerzy Samochowiec¹

¹Katedra i Klinika Psychiatrii PUM w Szczecinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Samochowiec

²Instytut Psychologii, Zakład Psychologii Klinicznej i Psychoprofilaktyki Uniwersytetu Szczecińskiego
Kierownik: dr hab. A. Potemkowski, prof. US

³Samodzielna Pracownia Propedeutyki i Pielęgniarstwa PUM w Szczecinie
Kierownik: dr hab. n. zdr. E. Grochans

Summary

Aim: The aim of the present study was twofold: 1. to compare the efficacy of three antipsychotics (ziprasidone, olanzapine and perazine) in schizophrenia 2. to compare the improvement in cognitive functioning between groups treated with the three different neuroleptics.

Method: A total of 58 Caucasian patients diagnosed with paranoid schizophrenia were recruited into the study group. We used the Polish version of the CIDI (Composite International Diagnostic Interview) to obtain ICD-10 diagnoses. The intensity of psychopathological symptoms was examined using the PANSS. The patients were randomly assigned to treatment with perazine, olanzapine or ziprasidone administered as monotherapy for 3 months. The treatment efficacy was measured as a change in the PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) total score from baseline (T0) to 3 months (T1). The WCST (The Wisconsin Card Sorting Test) was used to measure working memory and executive functions in the evaluated patients.

Wilcoxon's and Kruskal-Wallis tests were applied to compare changes in the PANSS scores between the treatment groups. To analyze the cognitive functions, Kruskal-Wallis test for the WCST parameters was used.

Results: The three antipsychotics similarly reduced the total PANSS score. The WCST parameters in the 3 groups of examined patients using the Kruskal-Wallis test revealed some differences between the three administered antipsychotics.

Conclusions: Results suggest that the short-term efficacy of the atypical (olanzapine, ziprasidone) and typical (perazine) antipsychotic drugs did not differ. Based on the analysis, a conclusion can be drawn that the three neuroleptics provided similar improvements in cognitive functioning.

Słowa kluczowe: schizofrenia, funkcje poznawcze, neuroleptyki

Key words: cognitive functions, schizophrenia, neuroleptics

Wstęp

Obecnie liczne badania kategoryzują objawy schizofrenii w kilku wymiarach (pozytywnym, negatywnym, również objawów poznawczych, zachowań agresywnych, objawów afektywnych). Obowiązujące kryteria diagnostyczne schizofrenii – DSM-IV czy ICD-10 – nie włączają wymiaru pozytywnego do schematu rozpoznania. Również grupy eksperckie nie przewidują włączenia tego wymiaru do proponowanych kryteriów ICD-11, aczkolwiek badacze rozważają włączenie go do DSM-V jako części systemu diagnostycznego [1–4].

Z przeprowadzonych neuropsychologicznych badań naukowych pacjentów ze schizofrenią wynika, że wykazują oni dysfunkcje poznawcze. Deficyty mogą dotyczyć kilku domen obejmujących uwagę, pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze. Uszkodzenia wynikają pierwotnie z dysfunkcji kory czołowej, skroniowej i hipokampa. Pamięć operacyjna jest także powiązana z neurotransmisją w ośrodkowym układzie nerwowym, szczególnie z aktywnością w systemie dopaminergicznym [5–10]. Wskazuje to na neurostrukturalne zmiany w schizofrenii, która w związku z tym może być traktowana podobnie jak choroby neurodegeneracyjne i neurorozwojowe [11]. Dysfunkcje poznawcze są obecnie postrzegane jako endofenotypowy marker wskazujący na predyspozycję do zachorowania na schizofrenię. Deficyty te mogą również u niektórych pacjentów poprzedzać wystąpienie pierwszego epizodu psychiatrycznego i utrzymywać się w trakcie trwania choroby. Ostatnie doniesienia z dziedziny psychofarmakologii i nauk behawioralnych opisują sporą plastyczność funkcjonowania poznawczego [12]. Wiele badań sugeruje, że neuroleptyki atypowe mogą wpływać na poprawę funkcji poznawczych u pacjentów ze schizofrenią. Wynika to z ich mechanizmu działania obejmującego układ dopaminergiczny, serotonergiczny i noradrenergiczny [13]. Świadomość znaczenia funkcjonowania poznawczego w schizofrenii spowodowała wzrost zainteresowania tematem leczenia tych deficytów.

Pomimo faktu, że neuroleptyki są stosowane od wielu lat, nie udało się wypracować jednoznacznego algorytmu postępowania, który gwarantowałby sukces terapeutyczny. W prezentowanym badaniu cała uwaga skupiona jest na aspekcie kliniczno-terapeutycznym. Niemniej autorzy są świadomi wartości niniejszego opracowania i są przekonani o potrzebie dalszych badań w tym kierunku.

Perazyina jest fenotiazynowym neuroleptykiem klasycznym, szeroko stosowanym w niektórych krajach europejskich, włączając Niemcy i Polskę. Uważana jest za lek o dobrym potencjale przeciwpyschotycznym, sedatywnym i obciążony stosunkowo małym ryzykiem objawów pozapiramidowych [14]. W momencie projektowania badania perazyina wraz z olanzapiną były najczęściej stosowanymi neuroleptykami w ośrodku rekrutującym pacjentów, natomiast ziprasidon został właśnie wprowadzony na polski rynek. Co ciekawe, również w kontekście naszego badania, ostatnie naturalistyczne badania pokazały, że nie ma szczególnych różnic w efektywności pomiędzy typowymi i atypowymi neuroleptykami stosowanymi w codziennej praktyce klinicznej [15–18].

Zadaniem prezentowanego badania była ocena efektu terapeutycznego olanzapiny, ziprasidonu i perazyiny względem funkcji poznawczych u pacjentów ze schizofrenią.

Analizę przeprowadzono pod kątem skuteczności przeciwpsychotycznej oraz poprawy funkcjonowania poznawczego. Celem realizacji tych zadań pacjentów oceniano za pomocą skali PANSS – będącej obecnie najbardziej popularnym narzędziem do badania objawów schizofrenii – oraz Testu Sortowania Kart z Wisconsin (WCST) opisującego kilka domen funkcjonowania poznawczego. Spodziewaliśmy się, że stosowanie neuroleptyków atypowych spowoduje uzyskiwanie lepszych rezultatów, szczególnie w zakresie funkcji poznawczych.

Material i metody

Pacjenci

Badanie o charakterze naturalistycznym, niezaślepienie, przeprowadzono pomiędzy czerwcem 2006 roku a majem 2010 roku na Pomorskim Uniwersytecie Medycznym. Wszystkich 58 pacjentów rasy kaukaskiej, pochodzenia polskiego (28 mężczyzn i 30 kobiet; średnia wieku: $36,2 \pm 12,0$ lat), z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej zrekrutowano na oddziale dziennym, w poradni przyklinicznej lub podczas hospitalizacji. Średnia wieku pacjentów podczas pierwszego epizodu psychotycznego wynosiła $26,9 \pm 6,9$ roku. Diagnozę oparto o kryteria ICD-10, użyto polskiej wersji CIDI (Composite International Diagnostic Interview) [19].

Kryteria wyłączenia obejmowały poważne schorzenia neurologiczne i/lub somatyczne (np. udar, niewydolność wątroby, cukrzycę). Ustna oraz pisemna zgoda na uczestnictwo w badaniu została uzyskana od każdego pacjenta. Badanie przeprowadzono zgodnie z Deklaracją helsińską, natomiast protokół badania został zaaprobowany przez Komisję Bioetyczną Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie.

Przy użyciu prostej metody randomizacyjnej pacjenci zostali przydzieleni do poszczególnych grup terapeutycznych (olanzapina, $n = 19$; ziprasidon, $n = 20$; perazyna, $n = 19$) [20]. Poziomy zastosowanych w prezentowanym badaniu dawek ziprasidonu (120–160 mg), olanzapiny (10–20 mg) i perazyny (300–600 mg) były zgodne z polskimi standardami leczenia schizofrenii oraz z rekomendacjami producentów niniejszych neuroleptyków [21]. Wszyscy uczestnicy byli wcześniej leczeni lekami przeciwpsychotycznymi, jednak żaden z nich nie przyjmował olanzapiny, perazyny czy ziprasidonu przed włączeniem do niniejszego badania. Przed rozpoczęciem badania każdy pacjent pozostawał od 3 do 7 dni bez leczenia przeciwpsychotycznego. Nasilenie objawów psychopatologicznych było oceniane przy użyciu skali PANSS przy włączeniu pacjenta (T0) oraz po upływie 3 miesięcy (T1) monoterapii olanzapiną, perazyną lub ziprasidonem [22].

Test Sortowania Kart z Wisconsin zastosowany w prezentowanym badaniu został skonstruowany w 1948 roku przez Berga i Granta. Narzędzie to ocenia pamięć operacyjną, koncentrację uwagi oraz zdolność do dostosowania strategii poznawczych do zmian w instrukcji (jako miara funkcji wykonawczych). Wynik WCST składa się z wielu parametrów: ilości kart ułożonych, ilości błędów, ilości błędów o charakterze perseweracyjnym i nieperseweracyjnym, ilości ułożonych kategorii, współczynnika uczenia itd. [23]. W prezentowanym badaniu zastosowano komputerową wersję WCST

dla oceny funkcji poznawczych [24]. Ta część badania została przeprowadzona przez neuropsychologa.

Analiza statystyczna

Analiza danych została przeprowadzona przy użyciu testu Wilcozona i testu Kruskala-Wallisa. Poziom istotności statystycznej (p) przyjęto jako 0,05 lub mniej. Testy Wilcozona i Kruskala-Wallisa zastosowano do identyfikacji różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi. Analizowano wiek pacjentów, początkowy wynik w skali PANSS oraz jego zmianę na koniec badania. Test Kruskala-Wallisa zastosowano do analizy parametrów WCST w celu oceny funkcji poznawczych wśród badanych grup.

Wyniki

W momencie rozpoczęcia badania całkowity wynik w skali w PANSS nie różnił się pomiędzy grupami terapeutycznymi ($p = 0,94$) przyjmującymi olanzapinę ($102,0 \pm 17,1$), perazynę ($102,2 \pm 16,4$) i ziprasidon ($100,6 \pm 13,9$), co przedstawia tabela 1. Średni wiek (ziprasidon: $37,1 \pm 10,9$ roku, olanzapina: $35,5 \pm 13,5$ roku, perazyna: $35,9 \pm 12,1$ roku; $p = 0,91$) i odsetek pacjentów zakwalifikowanych do poszczególnych grup (olanzapina: 32,7%, ziprasidon: 34,4%, perazyna: 32,7%; $p > 0,050$) nie wykazywały istotnych różnic.

Również w teście Kruskala-Wallisa nie stwierdzono na początku badania różnic pomiędzy grupami pacjentów przyjmujących poszczególne leki (tabela 2 *na następnej stronie*). Znacząca redukcja wyniku w skali PANSS była obserwowana w trakcie trwania badania we wszystkich trzech grupach terapeutycznych. Poziom redukcji nasilenia objawów psychopatologicznych nie wykazywał jednak istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami (PANSS po 3 miesiącach: olanzapina – $64,8 \pm 18,9$, ziprasidon – $75,2 \pm 27,1$, perazyna – $68,0 \pm 28,3$). Dane przedstawiają tabele 1 i 2. Podobnie analiza poszczególnych wymiarów psychopatologicznych skali PANSS (objawy pozytywne, negatywne i ogólnopsychopatologiczne) nie wykazywała różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi zarówno na początku, jak i na końcu badania.

Tabela 1. Wyniki w skali PANSS na początku badania (T0) i po 3 miesiącach (T1) u pacjentów leczonych trzema różnymi neuroleptykami (test Wilcozona)

	N	PANSS								p
		Początek (T0)				3 miesiąc (T1)				
		Śr.	SD	Min.	Maks.	Śr.	SD	Min.	Maks.	
Olanzapina	19	102,00	17,11	63,00	136,00	64,79	18,90	39,00	111,00	0,00065
Ziprasidon	20	100,60	13,86	72,00	132,00	75,25	27,15	41,00	132,00	0,00222
Perazyna	19	102,22	16,41	72,00	143,00	68,47	28,26	42,00	143,00	0,00098

Tabela 2. Test Kruskala-Wallisa dla całkowitego rezultatu PANSS – na początku i na końcu badania

	Test Kruskala-Wallisa						
	Początek (T0)				3 miesiąc (T1)		
	N	Suma rang	H	p	Suma rang	H	p
Olanzapina	19	582,00	0,1359	0,9343	559,00	1,08	0,5823
Ziprasidon	20	574,00			645,50		
Perazylna	19	555,00			506,50		

Funkcje poznawcze oceniano za pomocą WCST dwukrotnie, na początku badania i po upływie 60 dni. Poszczególne parametry tego testu były oceniane w trzech grupach terapeutycznych i analizowane z zastosowaniem testu. Pozwoliło to na zidentyfikowanie dwóch istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w parametrach – próby ułożenia pierwszej kategorii i odpowiedzi zgodne z koncepcją. Jednakże analiza post hoc nie potwierdziła tych zależności. Biorąc powyższe fakty pod uwagę, można stwierdzić, że w badanych grupach pacjentów nie stwierdzono różnic w poprawie funkcji poznawczych zależnych od rodzaju stosowanego neuroleptyku, olanzapiny, ziprasidonu czy perazylny (tabela 3 – na następnej stronie).

Dyskusja

Nasza główna hipoteza przed rozpoczęciem badania zakładała, że neuroleptyki atypowe mogą znacząco poprawiać funkcje poznawcze w porównaniu z neuroleptykiem klasycznym – perazylną. Nasze poszukiwania nie potwierdziły zalet neuroleptyków atypowych względem perazylny w analizowanym 3-miesięcznym okresie. Wcześniejsze badania również pokazują, że takie proste badania często są kontrowersyjne. Na przykład Woodward i wsp. wskazują, że choć haloperidol w wysokich dawkach może mieć ujemny wpływ na specyficzne domeny poznawcze, to efekt ten jest mniej prawdopodobny w szerszej analizie poprawy funkcji poznawczych i przy stosowaniu niskich dawek haloperidolu (< 10 mg), podobnie zresztą jak w przypadku stosowania neuroleptyków atypowych [25]. W nowszym badaniu, przeprowadzonym przez McGurk i wsp. stwierdzono, że stosowanie olanzapiny nie spowodowało pogorszenia się funkcji poznawczych w żadnym z zastosowanych testów. Obserwowano poprawy w skali BPRS oraz w skali objawów pozytywnych PSS (Positive Symptom Subscale), natomiast postępy w uczeniu werbalnym, pamięci werbalnej, utrzymywaniu uwagi i szybkości psychomotorycznej były uzależnione od progresu w objawach psychopatologicznych [26]. Harvey i wsp. wykazali istotną poprawę w umiejętnościach werbalnych i w ogólnej ocenie w wyniku zmiany leczenia z neuroleptyków klasycznych lub z risperidonu i olanzapiny na ziprasidon [27].

Istnieje więcej tego typu badań, co jest niezwykle istotne, ponieważ dostarczają one licznych dowodów klinicznych możliwości uzyskania – w wyniku odpowiednio dobranej terapii – większej poprawy u pacjentów ze schizofrenią.

Tabela 3. Wyniki testu Kruskala-Wallisa dla WCST w stosunku do zastosowanego leczenia (olanzapina, ziprasidon, perazylna) – analiza opisana przez wartości średnie i odchylenie standardowe

Leczenie	Ziprasidon				Olanzapina				Perazylna				H(2, N=50) p
	Początek		60 dni		Początek		60 dni		Początek		60 dni		
	Śr.	SD	Śr.	SD	Śr.	SD	Śr.	SD	Śr.	SD	Śr.	SD	
WCST parametry	107,8	24,05	102,8	23,22	106,7	20,11	96,50	22,02	117,3	20,01	106,5	22,73	
Ilość kart ułożonych	66,32	12,79	72,74	14,01	69,50	16,82	66,65	9,85	72,55	18,34	62,18	16,09	1,61 0,4470
Prawidłowe	41,47	27,86	30,05	24,67	34,95	27,99	29,85	26,16	44,73	24,84	44,36	32,60	1,90 0,3872
Błędy	41,47	27,86	30,05	24,67	29,85	27,99	27,25	26,16	44,36	24,84	38,27	32,60	2,0 0,3586
Odpowiedzi perseweracyjne	29,00	28,24	15,63	13,27	30,35	30,36	17,20	15,49	33,09	34,46	26,55	20,98	2,44 0,2951
Błędy perseweracyjne	24,05	22,21	14,26	11,04	25,00	25,82	15,70	13,69	26,91	22,30	22,64	17,39	2,08 0,3529
Błędy nieperseweracyjne	17,42	15,35	15,79	18,20	12,20	11,91	14,15	13,26	17,45	11,86	21,73	22,47	1,44 0,4864
Odpowiedzi zgodne z koncepcją	53,89	18,52	66,95	18,11	59,65	24,11	58,30	17,75	58,73	26,92	52,73	24,03	5,67 0,0588
Ułożone kategorie	4,32	1,92	4,95	1,84	4,30	2,41	4,90	1,97	3,55	2,38	3,82	2,64	1,84 0,3982
Próby ułożenia pierwszej kategorii	15,79	8,45	24,68	27,75	20,95	26,50	13,35	4,96	32,55	47,70	36,73	40,52	5,99 0,0501
Porazka w utrzymaniu nastawienia	1,21	2,55	1,05	1,75	1,45	2,01	0,55	0,76	2,09	2,59	0,82	1,54	0,70 0,7043
Współczynnik uczenia	-6,61	11,40	-5,87	7,93	-3,53	9,94	-5,87	12,68	-7,20	4,89	-4,08	12,34	1,11 0,5736

W prezentowanym naturalistycznym, niezaślepionym badaniu pacjenci z zaostrzeniem schizofrenii w sposób zrandomizowany zostali przydzieleni do grup terapeutycznych różniących się profilem klinicznym i farmakologicznym stosowanych leków [1]. Jednak rezultaty uzyskiwane w skali PANSS wypełnionej na początku i na końcu badania nie wykazywały istotnych różnic, które mogłyby świadczyć o innym potencjale przeciwpsychotycznym badanych neuroleptyków. Nasze rezultaty są zbieżne z wynikami kilku innych, niedawno przeprowadzonych badań naturalistycznych, które również nie znajdowały większych różnic pomiędzy skutecznością leków przeciwpsychotycznych typowych (perazyną) a atypowych (olanzapiną, ziprasidonem) [28–35]. Jednak jest to pierwsze badanie, które porównuje olanzapinę z ziprasidonem, starą pochodną fenotiazyny o dobrej skuteczności przeciwpsychotycznej i relatywnie niskim ryzyku wystąpienia objawów pozapiramidowych [14, 31].

W prezentowanym badaniu nie stwierdzono różnic w krótkoterminowej odpowiedzi na leczenie ziprasidonem, olanzapiną i perazyną u pacjentów z zaostrzeniem schizofrenii paranoidalnej.

Test Sortowania Kart z Wisconsin jest bardzo popularnym narzędziem służącym do oceny funkcji poznawczych, takich jak uwaga czy pamięć operacyjna. Wiadomo, że leczenie lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej generacji wpływa na funkcje poznawcze, ale dotychczasowe dane są dość kontrowersyjne [31, 35–36]. Stosowanie leków pierwszej generacji może wiązać się z uzyskiwaniem gorszych rezultatów w zakresie pamięci operacyjnej, elastyczności myślenia i umiejętności motorycznych. Dodatkowo efekt antycholinergiczny tych neuroleptyków jest powiązany ze spadkiem możliwości koncentracji uwagi, odroczonego przypominania, pamięci semantycznej, pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych [37].

Prawdopodobnie funkcjonowanie poznawcze pacjentów ze schizofrenią jest zależne od dawek zastosowanych leków przeciwpsychotycznych. Obserwowano, że niskie dawki klasycznych neuroleptyków poprawiały wymiar kognitywny, natomiast wyższe pogarszały te same funkcje [38].

Wiele badań wyraźnie sugeruje, że stosowanie neuroleptyków atypowych w schizofrenii poprawia funkcje poznawcze [27, 39–41]. Poprawa ta jest konsekwencją związków pomiędzy układem dopaminergicznym, serotonergicznym i noradrenergicznym. Również mechanizm działania leków atypowych, takich jak olanzapina czy ziprasidon, wiąże się z tymi układami. Wyniki naszego badania nie potwierdzają zalet leków atypowych w porównaniu z neuroleptykami klasycznymi (jak perazyna). Wiele prac pokazuje odmienne rezultaty, jednak w żadnej z nich ocenie nie była poddawana perazyna [42–46].

Prezentowane badania nie są pozbawione ograniczeń, takich jak stosunkowo krótki czas obserwacji, szczególnie w kontekście funkcji poznawczych. Analizie poddawano tylko część wymiarów schizofrenii, stosowano bardzo popularne, choć tylko dwa testy. Grupa badana była stosunkowo mała, ale siła obliczeń statystycznych była wystarczająca, aby wykluczyć zarówno błędy fałszywie negatywne, jak i pozytywne. Stąd nasze rezultaty mogą wymagać dalszych, większych badań wielośrodkowych, najlepiej z zastosowaniem również innych leków antypsychotycznych. Pomimo że nasze badanie nie wykazało istotnych różnic, było stosunkowo małe, to wciąż po-

trzebujemy różnych dowodów na zmiany w funkcjonowaniu poznawczym chorych na schizofrenię. Dostępnych jest więcej prac na ten temat, jednak bardzo często małe grupy badane, krótki czas obserwacji oraz różnorodna metodologia nie pozwalają na ustanowienie końcowych wniosków, nie zmienia to jednak stwierdzenia, że może być to droga do wypracowania pewnego konsensusu klinicznego [47–55].

Praca została wykonana w ramach grantu Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (grant numer N N402 456738) oraz Pfizer Independent Research Grant (grant numer 2005-0039).

Влияние противопсихотических лекарств на мнестические функции у больных шизофренией

Содержание

Задание. В предлагаемом исследовании проведено: 1. сравнение эффективности трех лекарств противопсихотического действия / ципрасидон, оланзепин и перназин / при лечении шизофрении. 2. сравнение функции познания между группами больных, леченных этими препаратами.

Метод. Для исследования выбрано 58 пациентов кавказской национальности с диагнозом параноидальной шизофрении. Диагноз опирался на основании классификации болезней ИЦД-10. Использована польская версия СИ (Composity International Diagnostic) утяжеление психопатологических симптомов оценено при использовании ПАНСС (Positive and Negative Syndrom Scale). Рандомизированным способом выбраны лица для трех месячной терапии одним из препаратов, т.е. перазином, оланзепином или же ципрасидоном. Эффективность лечения оценивалась полным изменением результата в ПАНСС со времени начала лечения (ТО) до его окончания (ТТ). Оценка оперативной памяти исполнительных функций была проведена с использованием теста Винконсин. При помощи этого теста и Теста Крускал-Валлис проведено сравнение полного результата в ПАНСС между терапевтическими группами. Для анализа параметров теста Винконсин использован Тест Крускал-Валлис для оценки мнестических функций.

Результаты. Все три примененные противопсихотические лекарства вызывали схожую редукцию полного результата в ПАНСС. Некоторые параметры в Тесте Висконсин, исследованные Тестом Крускал-Валлис указывали на различие в отдельных терапевтических группах.

Выводы. Полученные результаты дают предположение, что кратковременная эффективность атипичных лекарств (оланзепин и ципрасидон), а также классический препарат (перназин) не отличаются между собой в их действии. На основании проведенного анализа можно сделать выводы, что исследованные три лекарства сходным образом повлияли на улучшение познавательных функций.

Ключевые слова: шизофрения, мнестические функции, нейролептики

Einfluss von Antipsychotika auf kognitive Funktionen bei Patienten mit Schizophrenie

Zusammenfassung

Ziel. Das Ziel der besprochenen Studie umfasste 1. Vergleich der Wirksamkeit von drei Antipsychotika (Ziprasidon, Olanzapin und Perazin) bei der Behandlung der Schizophrenie; 2. Vergleich der Verbesserung der kognitiven Funktionen zwischen den Gruppen der Kranken, die mit unterschiedlichen Medikamenten behandelt wurden.

Methode. Für die Studie wurden 58 Patienten, kaukasische Rasse, mit der Diagnose paranoide Schizophrenie qualifiziert. Die Diagnose wurde nach den ICD-10 Kriterien gestellt, polnische Version

CIDI (Composite International Diagnostic Interview), die Intensität der psychopathologischen Symptome wurde mittels PANSS – Skala (Positive and Negative Syndrome Scale) bewertet. Die Personen wurden randomisiert in die 3-mönatliche Therapie mit Perazin, Olanzapin oder Ziprasidon eingestuft. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde mit Hilfe der vollen Veränderung des Ergebnisses in der PANSS – Skala von dem Beginn der Behandlung (T0) bis zum Ende der Behandlung (T1) gemessen. Die Bewertung des Arbeitsgedächtnisses, der exekutiven Funktionen wurde mit Hilfe von WCST (The Wisconsin Card Sorting Test) durchgeführt. Mit Hilfe von Wilcoxon Test und Kruskal – Wallis Test wurde der gesamte Score in der PANSS – Skala zwischen den therapeutischen Gruppen verglichen. Zur Analyse der WCST – Parameter wurde der Kruskal – Wallis Test zur Bewertung der kognitiven Funktionen eingesetzt.

Ergebnisse. Alle drei eingesetzten Antipsychotika zeigten eine ähnliche Reduktion des gesamten Score in der PANSS – Skala. Manche WCST Parameter, die mittels Kruskal – Wallis Test untersucht wurden, wiesen Unterschiede in den einzelnen therapeutischen Gruppen auf.

Schlussfolgerungen. Gemäß den Ergebnissen kann man vermuten, dass die kurzfristige Wirksamkeit der atypischen Arzneimittel (Olanzapin und Ziprasidon) und des klassischen Arzneimittels (Perazin) keine signifikanten Unterschiede aufweist. Gestützt auf die durchgeführte Analyse kann man schlussfolgern, dass die drei untersuchten Neuroleptika die Verbesserung der kognitiven Funktionen ähnlich beeinflussen.

Schlüsselwörter: Schizophrenie, kognitive Funktionen, Neuroleptika

L'influence des médicaments antipsychotiques sur les fonctions cognitives des patients schizophrènes

Résumé

Objectif. 1. Comparer l'efficacité des médicaments antipsychotiques (ziprasidone, olanzapine, perazine) dans le traitement de la schizophrénie ; 2. Comparer l'amélioration des fonctions cognitives des groupes de patients suivant les thérapies de différents neuroleptiques.

Méthode. Le groupe examiné compte 58 patients de race de Caucase, diagnostiqués d'après ICD-10 et d'après la version polonaise de CIDI (Composite International Diagnostic Interview) : « schizophrénie paranoïde », l'intensité des symptômes psychopathologiques est analysée avec PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Les patients sont divisés au hasard en trois groupes et ils suivent la monothérapie de trois mois de perazine ou d'olanzapine ou de ziprasidone. L'efficacité thérapeutique est mesurée par le changement de score total de PANSS – du début de la thérapie (T0) jusqu'à la fin (T1). L'analyse de la mémoire de travail et des fonctions exécutives est faite avec WCTS (the Wisconsin Card Sorting Teste. Le teste de Wilcoxon et de Kruskal-Wallis sont usés pour comparer les changements scores de PANSS. Pour comparer les fonctions cognitives on use le teste de Kruskal-Wallis pour analyser les paramètres de WCTS.

Résultats. Tous les trois antipsychotiques causent la même réduction des scores totaux de PANSS. Les paramètres de WCTS de trois groupes examinés démontrent l'existence de certaines différences de l'efficacité des antipsychotiques appliqués.

Conclusions. Ces résultats suggèrent que l'efficacité de court terme des médicaments atypiques (olanzapine et ziprasidone) et du médicament classique (perazine) ne diffère point. Il en est de même avec l'amélioration des fonctions cognitives – elle reste pareille des ces trois médicaments.

Mots clés. Fonctions cognitives, schizophrénie, neuroleptiques

Piśmiennictwo

1. Stahl SM. *Antipsychotics and mood stabilizers, third edition*. New York: Cambridge University Press; 2008.
2. Andreasen NC. *Symptoms, signs and diagnosis of schizophrenia*. Lancet 1995; 346: 477–81.
3. Crow TJ. *Positive and negative symptoms of schizophrenia and the role of dopamine*. Br. J. Psychiatry 1980; 137: 383–386.

4. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. *Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia*. Arch. Gen. Psychiatry 2007; 64: 532–542.
5. Green MF, Nuechterlein KH, Kern RS i in. *Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia: results from the MATRICS psychometric and standardization study*. Am. J. Psychiatry 2008; 165: 221–228.
6. Barch DM. *Cognition in schizophrenia: Does working memory work?* Curr. Dir. Psychol. Sci. 2003; 12 (4): 146–150.
7. Green MF, Kern RS, Braff DL i in. *Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the „right stuff“?* Schizophr. Bull. 2000; 26 (1): 119–136.
8. Barch DM, Csernansky J, Conturo T i in. *Working and long-term memory deficits in schizophrenia. Is there a common underlying prefrontal mechanism?* J. Abnorm. Psychol. 2002; 111: 478–494.
9. Hoff AL, Kremen WS. *Neuropsychology in schizophrenia: an update*. Curr. Opin. Psychiatry 2003; 16: 149–156.
10. Wobrock T, Ecker UK, Scherk H i in. *Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia*. World J. Biol. Psychiatry 2009; 10: 442–451.
11. Goldman-Rakic P. *Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia. The relevance of working memory*. Psychopatol. Brain. New York: Raven Press; 1991.
12. Bowie CR, Harvey PD. *Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2006; 2 (4): 531–536.
13. Serretti A, De RD, Lorenzi C i in. *New antipsychotics and schizophrenia: a review on efficacy and side effects*. Curr. Med. Chem. 2004; 1: 343–358.
14. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. *Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis*. Lancet 2009; 373: 31–41.
15. Naber D, Lambert M. *The CATIE and CUtLASS studies in schizophrenia: results and implications for clinicians*. CNS Drugs 2009; 23: 649–659.
16. Lewis S, Lieberman J. *CATIE and CUtLASS: can we handle the truth?* Br. J. Psychiatry 2008; 192: 161–163.
17. Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Davis SM, Swartz MS, Keefe RS, Miller AL, Rosenheck RA, Hsiao JK. CATIE Investigators. *Results of phase 3 of the CATIE schizophrenia trial*. Schizophr. Res. 2009; 107: 1–12.
18. Lieberman JA. *Comparative effectiveness of antipsychotic drugs. A commentary on: Cost Utility Of The Latest Antipsychotic Drugs In Schizophrenia Study (CUtLASS 1) and Clinical Antipsychotic Trials Of Intervention Effectiveness (CATIE)*. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63: 1069–1072.
19. Robins LE, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE i in. *The Composite International Diagnostic Interview: an epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures*. Arch. Gen. Psychiatry 1988; 45: 1069–1077.
20. Everitt BS, Vessely S. *Clinical trials in psychiatry, second edition*. Chichester: Wiley; 2008.
21. Jarema M, Kiejna A, Landowski J, Meder J, Rabe-Jabłońska J, Rybakowski J. *Standardy leczenia farmakologicznego schizofrenii*. Psychiatr. Pol. 2006; 40: 1171–1205.
22. Kay SR, Fiszbein A, Opler L. *The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia*. Schizophr. Bull. 1987; 13: 261–276.
23. Haut MW, Cahill J, Cutlip WD i in. *On the nature of Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia*. Psychiatry Res. 1996; 65 (1): 15–22.
24. Heaton R. *Wisconsin Card Sorting Test Manual revised and expanded*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1993.

25. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. *A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects*. Schizophr. Res. 2007; 89: 211–224.
26. McGurk SR, Lee MA, Jayathilake K, Meltzer HY. *Cognitive effects of olanzapine treatment in schizophrenia*. Med. Gen. Med. 2004; 10 (6): 27.
27. Harvey PD, Meltzer H, Simpson GM i in. *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.
28. Leucht S, Hartung B. *Perazine for schizophrenia*. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; 2: CD002832.
29. Nemeroff CB, Lieberman JA, Weiden PJ i in. *From clinical research to clinical practice: a 4-year review of ziprasidone*. CNS Spectr. 2005; 11 (17): 1–20
30. Geddes J, Freemantle N, Harrison P i in. *Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis*. BMJ 2000; 321: 1371–1376.
31. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY i in. *A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine and risperidone in schizophrenia*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2005; 8: 457–472.
32. Rybakowski J, Borkowska A. *The effect of treatment with risperidone, olanzapine or phenothiazines on cognitive functions in patients with schizophrenia*. Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2001; 5: 249–256.
33. Tybura P, Samochowiec A, Beszlej A i in. *Some dopaminergic genes polymorphisms are not associated with response to antipsychotic drugs in schizophrenic patients*. Pharmacol. Rep. 2012; 64 (3): 528–535.
34. Tybura P, Grzywacz A, Samochowiec A, Samochowiec J. *Analiza genów kandydujących związanych z predyspozycją do schizofrenii i z efektem leczenia przeciwpsychotycznego*. Psychiatr. Pol. 2011; 6: 811–823.
35. Tybura P, Trzeźniowska-Drukała B, Samochowiec J. *Pharmacogenetics of antipsychotic drugs in schizophrenia treatment*. Curr. Psychopharmacol. 2012; 1: 47–60.
36. Mortimer AM. *Cognitive function in schizophrenia – do neuroleptics make a difference?* Pharmacol. Biochem. Behav. 1997; 4: 789–795.
37. Cassens G, Inglis AK, Appelbaum PS, Gutheil TG. *Neuroleptics: Effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients*. Schizophr. Bull. 1990; 3: 477–499.
38. Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S. *Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2004; 161: 116–124.
39. Lee MA, Thompson PA, Meltzer HY. *Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia*. J. Clin. Psychiatry 1994; 55: 82–87.
40. Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. *The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: A review and meta-analysis*. Schizophr. Bull. 1999; 25: 201–222.
41. Green MF. *Recent studies on the neurocognitive effects of second-generation antipsychotic medications*. Curr. Opin. Psychiatry 2002; 15 (1): 25–29.
42. Bilder RM, Goldman, RS, Volavka J i in. *Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder*. Am. J. Psychiatry 2002; 159: 1018–1028.
43. Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. *Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: A longitudinal study*. Schizophr. Bull. 2001; 48: 17–28.

44. Mori K, Nagao M, Yamashita H, Morinobu S, Yamawaki S. *Effect of switching to atypical antipsychotics on memory in patients with chronic schizophrenia*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2004; 28: 659–665.
45. Purdon SE, Malla A, Labelle A, Lit W. *Neuropsychological change in patients with schizophrenia after treatment with quetiapine or haloperidol*. J. Psychiatr. Neurosci. 2001; 26: 137–149.
46. Velligan DI, Newcomer J, Pultz J i in. *Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol?* Schizophr. Res. 2002; 53: 239–248.
47. Selva-Vera G, Balanzá-Martínez V, Salazar-Fraile J i in. *The switch from conventional to atypical antipsychotic treatment should not be based exclusively on the presence of cognitive deficits. A pilot study in individuals with schizophrenia*. BMC Psychiatry 2010; 15 (10): 47.
48. Bender S, Dittmann-Balcar A, Schall U i in. *Influence of atypical neuroleptics on executive functioning in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind comparison of olanzapine vs. clozapine*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2006; 9: 2: 135–145.
49. Rollnik JD, Borsutzky M, Huber TJ i in. *Short-term cognitive improvement in Schizophrenics treated with typical and atypical neuroleptics*. Neuropsychobiol. 2002; 45; 2: 74–80.
50. 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; 1: 44–49.
51. Mak M, Samochowiec J, Tybura P, Bieńkowski P, Karakiewicz B, Zaremba-Pechmann L, Mroczek B. *The efficacy of cognitive rehabilitation with RehaCom programme in schizophrenia patients. The role of selected genetic polymorphisms in successful cognitive rehabilitation*. Ann. Agric. Environ. Med. 2013; 20 (1): 77–81.
52. Mak M, Tybura P, Bieńkowski P, Karakiewicz B, Samochowiec J. *Skuteczność rehabilitacji neuropsychologicznej z wykorzystaniem programów RehaCom u pacjentów z rozpoznaną schizofrenią*. Psychiatr. Pol. 2013; 2: 213–223.
53. Samochowiec A, Horodnicki JM, Samochowiec J. *Wpływ cech osobowości i polimorfizmów genów DRD4 i 5HTT rodziców na predyspozycje ich synów do uzależnienia się od alkoholu*. Psychiatr. Pol. 2011; 45 (3): 337–347.
54. Suchanecka A, Grzywacz A, Samochowiec J. *Gen ANKK1 w psychiatrii*. Psychiatr. Pol. 2011; 45 (3): 349–356.
55. Tybura P, Grzywacz A, Konopka A, Samochowiec J. *Association of functional genes polymorphisms of key enzymes in the metabolism of biogenic amines with paranoid schizophrenia susceptibility and the influence of these polymorphisms on PANSS results in antipsychotic treatment*. Arch. Psychiatry Psychother. 2007; 9 (3): 5–11 .

Adres: Jerzy Samochowiec
Katedra i Klinika Psychiatrii PUM
71-460 Szczecin, ul. Broniewskiego 26

Otrzymano: 1.12.2012
Zrecenzowano: 16.06.2013
Otrzymano po poprawie: 17.06.2013
Przyjęto do druku: 19.06.2013