

# Leczenie zaburzeń funkcji poznawczych w schizofrenii

## Część II: Strategie farmakologiczne

Daniela Roesch-Ely,<sup>1</sup> Ute Pfueller,<sup>1,2</sup> Christoph Mundt,<sup>1</sup> Ulrich Müller,<sup>3</sup> Matthias Weisbrod<sup>1,2</sup>

Nervenarzt 2010; 81:564–576

*Zaburzenia funkcji poznawczych w schizofrenii są grupą objawów o istotnym znaczeniu klinicznym. Odgrywają też decydującą rolę w przebiegu choroby, a ich leczenie jest wyzwaniem dla farmakoterapii. Celem niniejszego artykułu jest dokonanie przeglądu farmakologicznych strategii leczenia deficytów poznawczych zarówno ze strony teoretycznej, jak i klinicznej. O ile jednak działanie na funkcjonowanie poznawcze neuroleptyków I generacji dopuszczonych do leczenia psychoz z kręgu schizofrenii wciąż budzi kontrowersje, o tyle korzystny wpływ leków przeciwpsychotycznych II generacji okazuje się w najlepszym razie ograniczony, dlatego trudno mówić o ich wyższości. Obiecujące wydaje się wprowadzenie do leczenia preparatów selektywnie poprawiających poszczególne funkcje poznawcze – tzw. leków wzmagających funkcjonowanie poznawcze.*

*Słowa kluczowe: leki wzmagające funkcjonowanie poznawcze, funkcje poznawcze, schizofrenia, leki psychotropowe, leczenie*

U około 80% chorych cierpiących na psychozy z kręgu schizofrenii stwierdza się zaburzenia funkcji poznawczych. W prawie wszystkich przypadkach osiągają one poziom istotności klinicznej. Obecnie uznaje się, że u chorych na schizofrenię stopień nasilenia deficytów poznawczych jest najlepszym predyktorem funkcjonowania ogólnego. Zaburzenia poznawcze, jak wiadomo, są w znacznym stopniu niezależne od psychopatologii i w związku z tym oczywista staje się potrzeba postrzegania ich w kategoriach oddzielnego celu leczenia. Potrzeba ta została szczegółowo opisana w pierwszej części tego artykułu. Autorzy przedstawili diagnostykę neuropsychologiczną zaburzeń poznawczych oraz krytycznie i systematycznie omówili stosowaną metodologię treningu poznawczego.

### Aktualny stan farmakologicznego leczenia zaburzeń poznawczych

#### Leki przeciwpsychotyczne I generacji

Jeżeli chodzi o wpływ neuroleptyków I generacji na funkcje poznawcze, reprezentatyw-

ne dla obecnego stanu wiedzy wydają się informacje:

- I. działają one na objawy pozytywne,
- II. działają na objawy negatywne,
- III. nie działają na zaburzenia funkcji poznawczych.

Za korzystnym wpływem tej grupy leków na funkcjonowanie neuropoznawcze przemawiają wyniki metaanalizy Mishary i Godberga, 1 w której stwierdzono nieznaczną, choć istotną (wielkość efektu 0,22,  $p=0,0005$ ) poprawę w zakresie pamięci, funkcji językowych i percepcji, która nie była skorelowana z objawami klinicznymi.

Część autorów (np. Medalia i wsp.<sup>2</sup>) sugeruje, że ze względu na powodowanie objawów pozapiramidowych (EPS), leki przeciwpsychotyczne I generacji niekorzystnie wpływają na te funkcje poznawcze, które związane są z ruchem. Z kolei leki cholinergiczne stosowane powszechnie w terapii EPS mogą same z siebie upośledzać funkcje poznawcze – zwłaszcza w domenie pamięci.<sup>3</sup> Również blokada receptorów D<sub>2</sub> w grzbietowej części prążkownia zmniejsza szybkość przetwarzania informacji i upośledza uczenie się procedur,<sup>4</sup> co może pro-

wadzić do ograniczenia efektu treningu poznawczego.<sup>5</sup>

Inni autorzy<sup>6</sup> podkreślają wady metodologiczne badań, w których wykazano korzystny wpływ starszych neuroleptyków. Wskazują na małe grupy badanych, niedostateczną moc statystyczną oraz na brak randomizacji. Tymczasem w badaniach, w których stwierdzono dominację negatywnych następstw, problemem są nieprzeciętnie duże dawki leków.

W jednej z najnowszych metaanaliz<sup>7</sup> wykazano, że niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze występuje dopiero przy dużych dawkach haloperidolu (>25 mg/24 h). Przy mniejszych dawkach następuje poprawa sprawności poznawczej. Autorzy dokonali też zestawienia badań skuteczności treningu poznawczego u chorych przyjmujących haloperidol i osób zdrowych. W 4 z 6 użytych testów neuropsychologicznych (w kategoriach funkcji ruchowych, prędkości przetwarzania informacji, elastyczności poznawczej oraz płynności werbalnej) w obu grupach stwierdzono porównywalne wyniki, które były także niezależne od dawki haloperidolu. W kategoriach fluencji słownej i prędkości

<sup>1</sup>Klinik für allgemeine Psychiatrie, Zentrum für Psychosoziale Medizin, Universitätsklinikum Heidelberg

<sup>2</sup>Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, SRH Klinikum Karlsbad-Langensteinbach

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, University of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Cambridge

Adres do korespondencji: Dr. D. Roesch-Ely Klinik für allgemeine Psychiatrie, Zentrum für Psychosoziale Medizin, Universitätsklinikum Heidelberg Voss-Straße 4, 69115 Heidelberg. e-mail: daniela\_roesch@med.uni-heidelberg.de

Konflikt interesów: Autor korespondujący ujawnia następujące powiązania: Daniela Roesch-Ely otrzymywała wsparcie badawcze, honoraria za wykłady i zwrot kosztów podróży od Eli Lilly. Ute Pfueller otrzymywała honoraria za wykłady i zwrot kosztów podróży od Eli Lilly. Matthias Weisbrod otrzymał fundusze na badania od Esparma GmbH, Lilly Germany GmbH, Pfizer Pharma GmbH, sponsorowanie imprez i wykładów od Bristol-Myers Squibb GmbH & Co, Lilly Germany GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Novartis, Esparma GmbH, Janssen-Cilag, Merz Pharmaceuticals GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co, AstraZeneca GmbH. Ulrich Müller otrzymał fundusze na badania, honoraria za konsultacje oraz zwrot kosztów podróży od Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Lundbeck, Pharmacia-Upjohn and UCB Pharma. Christoph Mundt był zaproszony przez firmy Servier i AstraZeneca do współpracy przy organizacji sympozjów.

przetwarzania informacji wyniki były jednak gorsze u badanych przyjmujących haloperidol. Jednym z problemów z tą interpretacją jest jednak to, że iloraz inteligencji i poziom wykształcenia osób zdrowych były z reguły wyższe.

### Leki przeciwpsychotyczne II generacji

Jest kilka powodów, by oczekiwać, że leki przeciwpsychotyczne II generacji zmniejszają nasilenie deficytów poznawczych. Po pierwsze, neuroleptyki atypowe w mniejszym stopniu i na krócej blokują receptory  $D_2$  w układach podkorowych i korze mezo limbicznej. Znajduje to również odzwierciedlenie w tym, że w mniejszym stopniu wywołują objawy pozapiramidowe. Ponadto, niektóre leki przeciwpsychotyczne II generacji modulują działanie innych systemów monoaminergicznym, np. przez blokadę receptorów  $5HT_2A$ . Mogą więc jednocześnie hamować działanie dopaminy w układzie mezo limbicznym i wzmacniać je w układzie mezo-kortykálnym. Wyniki badania Wagnera i wsp.,<sup>8</sup> w którym wykazano wzmacniający wpływ amisulprydu (selektywnego antagonisty  $D_2/D_3$ ) na funkcje poznawcze, pokazują jednak, że to korzystne działanie nie jest bezwzględnie uwarunkowane modulacją innych układów monoaminergicznym.

O ile w kilku badaniach zestawiono atypowe leki przeciwpsychotyczne z klasycznymi neuroleptykami, o tyle przeprowadzono dotąd niewiele badań, które porównywałyby działanie leków II generacji z placebo lub badań obserwacyjnych skuteczności jednego leku z przejściowym okresem wypłukania. W jednym z takich badań, przeprowadzonym w grupie 36 chorych z rozpoznaniem schizofrenii lekoopornej, wykazano poprawę w zakresie myślenia rozbieżnego, różnych aspektów pamięci i funkcji wykonawczych – po 6 tygodniach oraz po 6 miesiącach leczenia kłozapiną.<sup>9</sup> Weickert i wsp. wykazali znaczną poprawę parametrów inteligencji ogólnej, pamięci i myślenia rozbieżnego w grupie pacjentów przyjmujących rysperydon, kłozapinę, olanzapinę lub kwetiapinę ( $n=19$ ) w porównaniu z placebo.<sup>10</sup> O ile jednak w pierwszym badaniu wykazano istotną poprawę zarówno w zakresie objawów psychopatologicznych, jak i funkcjonowania poznawczego, o tyle w drugim takiego związku nie było, co wydaje się wskazywać na brak związku przyczynowo-skutkowego między poprawą w wymiarze psychopatologii a poprawą funkcji poznawczych.

### Porównanie leków przeciwpsychotycznych I i II generacji

Wyniki wielu wcześniejszych badań, które także były uwzględniane w metaanalizach, zdecydowanie faworyzują leki przeciwpsychotyczne II generacji.<sup>11,12,13</sup> Trzeba

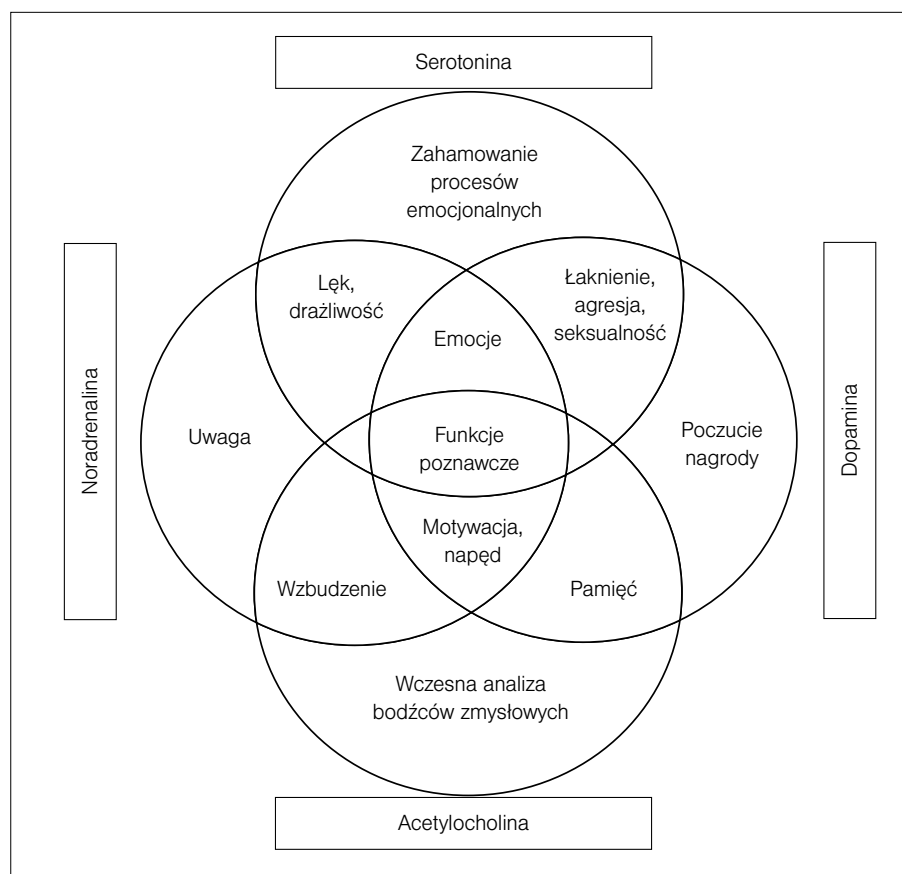
jednak zauważyć, że dawki leków, stosowane w tych badaniach były stosunkowo duże. Na przykład przyjmowanie rysperydonu w dawce 6 mg/24 h było związane z istotnie większą poprawą funkcji poznawczych w porównaniu z haloperidolem, przyjmowanym w dawce 15 mg/24 h.<sup>14</sup> Tymczasem po zmniejszeniu dawki haloperidolu do 6 mg/24 h różnica ta zanikała.<sup>15</sup> Z punktu widzenia istotności klinicznej i politerapii wydaje się więc, że największe znaczenie w leczeniu zaburzeń poznawczych ma właściwe stosowanie dawek równoważnych.<sup>16</sup>

W przynajmniej trzech badaniach w dużych populacjach nie potwierdzono wyższości leków przeciwpsychotycznych II generacji w leczeniu zaburzeń poznawczych w schizofrenii. W wielośrodkowym badaniu CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness,  $n=817$ ) po 2-miesięcznym leczeniu nie stwierdzono większej skuteczności neuroleptyków II generacji wobec deficytów funkcji poznawczych w porównaniu z perfenazyną.<sup>17</sup> Badanie to jest jednak krytykowane zarówno ze względu na dobór grupy badanej (chorych przewlekłe, o czasie trwania zaburzeń powyżej 14 lat), jak i wybór per-

fenazyny jako komparatora z grupy leków przeciwpsychotycznych I generacji. Podobne wyniki uzyskano w przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii badaniu CutLASS (Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Severe Schizophrenia,  $n=227$ ), w którym nie stwierdzono żadnej przewagi leków przeciwpsychotycznych II generacji w leczeniu zaburzeń poznawczych.<sup>18</sup> W podgrupie ( $n=58$ ) pacjentów przyjmujących neuroleptyk I generacji dłużej niż rok stwierdzono nawet większą poprawę w zakresie planowania niż w przypadku leków atypowych.<sup>19</sup> Natomiast w innym badaniu – jednym z najnowszych przeprowadzonych w Europie w grupie 286 chorych, młodszych niż w poprzednio opisywanych badaniach (średnia wieku 25,73 roku) – oceniano zmiany w czterech domenach poznawczych (pamięci werbalnej, prędkości przetwarzania informacji, elastyczności i funkcji motorycznych). Stwierdzono poprawę korelującą dodatnio z poprawą w zakresie objawów psychopatologicznych. Nie stwierdzono natomiast różnic w skuteczności haloperidolu, olanzapiny, kwetiapiny, a także amisulprydu i zyprazydonu.<sup>20</sup>

Carpenter i Gold w swoim artykule argumentują, że przewagę neuroleptyków atypo-

### RYCINA Oddziaływanie różnych układów neuroprzekaźnikowych na obraz psychopatologiczny.<sup>104</sup>



wych nad typowymi można zaobserwować dopiero przy ocenie całkowitego przywrócenia funkcjonowania poznawczego. Rzeczywiście, w niektórych badaniach pacjenci przyjmujący leki przeciwpsychotyczne II generacji rozwiązują zadania neuropsychologiczne na poziomie charakteryzującym osoby zdrowe.<sup>21</sup> Tymczasem Wittorf i wsp.<sup>22</sup> stwierdzili wprawdzie istotną poprawę funkcjonowania poznawczego po 6 miesiącach leczenia przeciwpsychotycznego, jednak jeśli do analizy włączono także grupę kontrolną, zanikała różnica między jedną a drugą grupą neuroleptyków.

### Leki poprawiające funkcje poznawcze

Poszukiwanie nowych substancji, których swoistym celem terapeutycznym jest wzmacniające oddziaływanie na funkcje poznawcze w schizofrenii (tzw. leków poprawiających funkcje poznawcze) wydaje się autorom tego artykułu bardziej obiecującą ścieżką badawczą niż opracowywanie leków

przeciwpsychotycznych<sup>21,23</sup> (warto zapoznać się z materiałami TURNs, Treatment Units for Research in Neurocognition in Schizophrenia – <http://www.turns.ucla.edu> – jednej z inicjatyw National Institute of Mental Health). Ponieważ deficyty funkcji poznawczych i objawy negatywne wydają się ściśle ze sobą powiązane, należy oczekiwać, że substancje poprawiające funkcjonowanie poznawcze w schizofrenii będą także skuteczne w leczeniu objawów negatywnych<sup>24,25</sup> (tab. 1, rycina).

Dany preparat można brać pod uwagę jako poprawiający funkcjonowanie poznawcze w schizofrenii, jeżeli spełnia następujące warunki:

- może być stosowany jako lek wspomagający podstawową farmakoterapię przeciwpsychotyczną,
- przyczynia się do poprawy nie tylko jednego, lecz przynajmniej kilku wymiarów poznawczych,
- wpływa korzystnie także na codzienne funkcjonowanie pacjenta.

Szczegółowy opis substancji, potencjalnie kwalifikujących się do tej grupy, można znaleźć w artykule Tammingi.<sup>26</sup> Leki poprawiające funkcjonowanie poznawcze, które obecnie są w fazie badań na zwierzętach lub badań przedklinicznych i klinicznych u ludzi, zostały przedstawione w tabeli 2. Przeszukanie bazy danych centralnego rejestru badań klinicznych Stanów Zjednoczonych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) za pomocą słów kluczowych: „cognition AND schizophrenia” („funkcje poznawcze i schizofrenia”) i z ograniczeniem wyników do badań interwencyjnych, w chwili pisania niniejszego artykułu pozwalało na zidentyfikowanie 126 badań, których wyniki albo już zostały opublikowane, albo które jeszcze trwały. Przegląd preparatów aktualnie badanych przedstawiono w tabeli 3.

Substancje, których postulowane korzystne oddziaływanie na funkcjonowanie poznawcze zarówno osób zdrowych, jak i chorych, znalazło odzwierciedlenie w badaniach niekontrolowanych, figurują obecnie w wy-

**TABELA 1**

#### Zestawienie wyników badań nad farmakoterapią objawów negatywnych schizofrenii

Układ neuroprzekaznikowy, pierwszy autor, rok	Metodologia badania	Substancja czynna (dawka)	Mechanizm działania	Efekt leczniczy	Uwagi
Dopaminergiczny Roesh-Ely, 2006 <sup>30</sup>	Seria przypadków, obserwacja przed i po leczeniu, metoda podwójnie ślepej próby	Pergolid (0,3 mg)	Agonista D1/D2	Poprawa w zakresie depresji i objawów negatywnych	Leczenie wspomagające do amisulprydu; zarejestrowany jako lek przeciwparkinsonowski, DNP: zwłóknienie zastawek serca
Noradrenergiczny Readler, 2004 <sup>101</sup>	n=22, badanie otwarte, niekontrolowane, obserwacja przed i po leczeniu, 26 dni	Reboksetyna (4-8 mg)	Inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny	Poprawa w zakresie objawów depresji i negatywnych	Leczenie wspomagające do leków przeciwpsychotycznych I i II generacji, zarejestrowana jako lek przeciwdepresyjny
Glutaminian Heresco-Levy, 1996 <sup>102</sup>	n=11, RCT	Glicyna (0,8 g/kg)	Agonista NMDA	Poprawa w zakresie objawów negatywnych	Leczenie wspomagające do neuroleptyków I generacji i klozapiny u chorych na schizofrenię lekooporną
Glutaminian Noorbala, 1999 <sup>64</sup>	n=30, RCT	Piracetam (3200 mg)	Nieselektywny agonista AMPA	Poprawa w zakresie psychopatologii	Leczenie wspomagające do haloperidolu, podawanego w dawce 30 mg/24 h, zarejestrowany jako lek prokognitywny w zespołach otępiennych
Leki przeciwdepresyjne Bucci, 1987 <sup>82</sup>	n=30, badanie otwarte, niekontrolowane	Tranilcypromina (10 mg) 2x/24 h	Inhibitor MAO	Poprawa w zakresie objawów negatywnych	Leczenie wspomagające do chlorpromazyny, zarejestrowana jako lek przeciwdepresyjny
Kofeina Lucas 1990 <sup>97</sup>	n=13, RCT	Kofeina i.v. (10 mg/kg)	Antagonista receptora adenyzynowego A2A	Poprawa w zakresie objawów negatywnych	Leczenie wspomagające do flufenazyny, działanie pobudzające
Wyciąg z <i>Ginkgo biloba</i> Doruk, 2008 <sup>103</sup>	n=42, chorzy na schizofrenię lekooporną, RCT, 12 tygodni	Wyciąg z <i>Ginkgo biloba</i> (120 mg/24 h)		Poprawa w zakresie objawów negatywnych	Leczenie wspomagające do klozapiny

RCT – randomizowane badanie kontrolowane, DNP – działanie niepożądane, NMDA – kwas N-metylo-D-asparaginyowy, AMPA – kwas α-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy, MAO – monoaminoooksydaza

**TABELA 2**  
**Zestawienie badań nad zastosowaniem substancji poprawiających funkcjonowanie poznawcze jako leczeniem wspomagającym w schizofrenii**

Układ neuroprzekaźnikowy, pierwszy autor, rok	Metodologia badania	Substancja czynna (dawka)	Mechanizm działania	Działanie na funkcje poznawcze	Uwagi
<b>Cholinergiczny – układ receptorów nikotynowych</b>					
Koike, 2005 <sup>42</sup>	n=22, obserwacja przed i po interwencji, 60 min	Tropisetron (10 mg)	Częściowy agonista receptora $\alpha_7$ , agonista receptora 5-HT <sub>3</sub>	+ hamowania potencjału P50	Leczenie wspomagające neuroleptyki I i II generacji, zarejestrowany jako lek przeciwwymiotny
Freedman 2008 <sup>44</sup>	n=39, RCT, 4 tyg.	DMXB-A (75 mg/150 mg)	Częściowy agonista receptora $\alpha_7$	Ø	Leczenie wspomagające neuroleptyki I i II generacji, przy większych dawkach – poprawa w zakresie objawów negatywnych
Smith, 2006 <sup>43</sup>	n=27, RCT	Nikotyna w postaci sprayu do nosa (podanie jednorazowe)	Agonista	+ przestrzennej pamięci operacyjnej i czujności	Leczenie wspomagające neuroleptykami I i II generacji; działanie toksyczne, tachyfilaksja
<b>Cholinergiczny – układ receptorów muskarynowych</b>					
Patrz: przegląd autorstwa Voss, 2008 <sup>49</sup>	Kilka RCT	Donepezil, galantamina, rywastygmina	+/Ø		Zarejestrowane jako leki przeciwdziałające otępieniu
Shekhar, 2008 <sup>48</sup>	n=20, RCT, 4 tygodnie	Ksanomelina (maks. 75 mg)	Agonista receptorów M1 i M4	+ poprawa uczenia się w teście pamięci werbalnej	Leczenie wspomagające neuroleptyki I i II generacji; poprawa w zakresie psychopatologii
<b>Noradrenergiczny</b>					
Friedman 2001 <sup>52</sup>	n=40, RCT, 4 tygodnie	Guanfacyna (2 mg)	Agonista receptora $\alpha_{2A}$	+ przestrzennej pamięci operacyjnej, czujności i elastyczności poznawczej (tylko w skojarzeniu z rysperydinem)	Leczenie wspomagające neuroleptyki I i II generacji; zarejestrowany w USA jako lek normotensyjny
Friedman 2008 <sup>54</sup>	n=20, RCT, 8 tygodni, badanie fMRI	Atomoksetyna (80 mg)	Inhibitor wychwytu zwrotnego noradrenaliny	Ø w baterii testowej BACS; zwiększona aktywacja w obrębie kory przedczołowej podczas wykonywania zadań na pamięć operacyjną w badaniu fMRI	Pacjenci byli wcześniej leczeni tylko lekami przeciwpsychotycznymi II generacji; lek zarejestrowany w leczeniu ADHD
<b>Glutaminergiczny – układ receptorów NMDA</b>					
Goff, 1999 <sup>60</sup>	n=47, RCT, 8 tygodni	D-cykloseryna (50 mg)	agonista receptora NMDA	Ø poprawy w zakresie objawów negatywnych	Leczenie wspomagające leki przeciwpsychotyczne I generacji
Goff, 2008 <sup>59</sup>	n=38, RCT, 8 tygodni	D-cykloseryna (50mg) 1x/tydz.	Agonista receptora NMDA	Ø poprawy pamięci słownej po upływie tygodnia, poprawa w zakresie objawów negatywnych po 8 tygodniach	Leczenie wspomagające wszystkie neuroleptyki z wyjątkiem klozapiny
<b>Glutaminergiczny – układ receptorów AMPA</b>					
Goff, 2008 <sup>63</sup>	n=105, RCT, 4 tygodnie	CX-516 (900 mg)	Selektywny agonista receptora AMPA	Ø (Cognitive Composite Score)	Leczenie wspomagające leki przeciwpsychotyczne II generacji; DNP: uczucie zmęczenia, senność, dolegliwości żołądkowo-jelitowe

**TABELA 2**  
**Zestawienie badań nad zastosowaniem substancji poprawiających funkcjonowanie poznawcze jako leczeniem wspomagającym w schizofrenii (cd)**

Układ neuroprzebieżnikowy, pierwszy autor, rok	Metodologia badania	Substancja czynna (dawka)	Mechanizm działania	Działanie na funkcje poznawcze	Uwagi
<b>Serotonergiczny</b>					
Sumiyoshi 2001 <sup>71</sup>	n=26, RCT, 6 tygodni	Tandospiron (30 mg)	Częściowy agonista receptora 5-HT <sub>1A</sub>	+ funkcji wykonawczych i pamięci werbalnej	Leczenie wspomagające neuroleptyki I generacji; ma działanie przeciwwymiotne
Sumiyoshi 2007 <sup>72</sup>	n=73, RCT, 6 miesięcy	Buspiron (30 mg)	Częściowy agonista receptora 5-HT <sub>1A</sub>	+ w teście liczb i symboli	Leczenie wspomagające neuroleptyki II generacji; zarejestrowany jako lek przeciwłękowy
Poyurovsky, 2003 <sup>78</sup>	n=30, RCT, 4 tygodnie	Mianseryna (15 mg)	Antagonista receptora 5-HT <sub>2A</sub>	+ umiejętności uczenia się i pamięci	Leczenie wspomagające leki przeciwpsychotyczne I generacji; zarejestrowana jako lek przeciwdepresyjny
<b>Inne: substancje psychostymulujące</b>					
Barch 2005 <sup>84</sup>	n=10, RCT – badanie skrzyżowane z 2-7-dniowym okresem wyplukiwania leku z organizmu	D-amfetamina, jednorazowa dawka (0,25 mg/kg mc.)	Nieselektywny agonista receptorów dopaminowych i serotoninowych	+ przestrzennej pamięci operacyjnej, hamowania	Leczenie wspomagające leki przeciwpsychotyczne I generacji; DNP: psychoza
<b>Acetylocholina</b>					
Goldberg, 1991 <sup>86</sup>	n=25, RCT – badanie skrzyżowane	D-amfetamina, jednorazowa dawka (0,25mg/kg mc.)	Nieselektywny agonista receptorów dopaminowych i serotoninowych	+ w części generatywnej WCST, ale nie w zakresie uwagi i pamięci	Leczenie wspomagające neuroleptyki I generacji; DNP: psychoza
Daniel, 1991 <sup>85</sup>	n=10, RCT – badanie skrzyżowane	D-amfetamina, jednorazowa dawka (0,25 mg/kg mc.)	Nieselektywny agonista receptorów dopaminowych i serotoninowych	Aktywacja DLPFC podczas części generatywnej WCST	Leczenie wspomagające neuroleptyki I generacji; DNP: psychoza
Hunter, 2006 <sup>94</sup>	n=12, RCT – badanie skrzyżowane, badanie fMRI	Modafinil (200 mg)	Niewyjaśniony – bierze się pod uwagę stymulację receptorów noradrenalinowych, dopaminowych i histaminowych	Poprawa funkcji wykonawczych u pacjentów z niskimi wynikami wyjściowymi	Zarejestrowany w leczeniu ADHD i narkolepsji; brak wskazań do leczenia skojarzonego z neuroleptykami
Turner, 2004 <sup>94</sup>	n=20, RCT – badanie skrzyżowane	Modafinil (200 mg)	Niewyjaśniony – bierze się pod uwagę poprawę lub wzrost dystrybucji i przekazywania noradrenergicznego, dopaminergicznego i histaminergicznego	+ pamięci krótkoterminowej	Leczenie wspomagające leki przeciwpsychotyczne I i II generacji; zarejestrowany w leczeniu ADHD i narkolepsji
Sevy, 2005 <sup>92</sup>	n=24, RCT, 8 tygodni	Modafinil (200 mg)	Niewyjaśniony – bierze się pod uwagę poprawę lub wzrost dystrybucji i przekazywania noradrenergicznego, dopaminergicznego i histaminergicznego	Ø, także – brak działania na objawy negatywne schizofrenii	Leczenie wspomagające leki przeciwpsychotyczne I i II generacji, z wyjątkiem klozapiny; zarejestrowany w leczeniu ADHD i narkolepsji
<b>Inne: leki przeciwdepresyjne</b>					
Friedman, 2005 <sup>80</sup>	n=19, RCT, 12 tygodni, po upływie których badanie przeszło w fazę badania skrzyżowanego	Citalopram (40 mg)	SSRI	Ø	Leczenie wspomagające neuroleptyki II generacji



TABELA 2

**Zestawienie badań nad zastosowaniem substancji poprawiających funkcjonowanie poznawcze jako leczeniem wspomagającym w schizofrenii (cd)**

Układ neuroprzebieżnikowy, pierwszy autor, rok	Metodologia badania	Substancja czynna (dawka)	Mechanizm działania	Działanie na funkcje poznawcze	Uwagi
Delle Chiaie, 2007 <sup>81</sup>	n=15, badanie otwarte, 8 tygodni	Mirtazapina (300 mg)	NaSSA antagonist presynaptycznych receptorów $\alpha_2$ oraz postsynaptycznych receptorów 5-HT <sub>2</sub> i 5-HT <sub>3</sub>	+ globalnego wyniku w RBANS	Leczenie wspomagające klozapinę

Ø – brak działania, + – działanie pozytywne

ADHD – nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi, AMPA – kwas  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazoloopropionowy, BACS – Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, DLPFC – grzbiętowo-boczna część kory przedczołowej, NaSSA – lek przeciwdepresyjny o działaniu noradrenergicznym i swoście serotonergicznym, NMDA – kwas N-metylo-D-asparaginowy, RCT – randomizowane badanie kontrolowane, RBANS – Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, SSRI – selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, DNP – działanie niepożądane, WCST – Test sortowania kart Wisconsin.

kazach farmaceutycznych jako preparaty do stosowania off-label, czyli poza oficjalnie zarejestrowanymi wskazaniami. W dziale „Wnioski praktyczne” zawarto odpowiednie wskazówki, dotyczące ich przepisywania, ponieważ ich stosowanie nie podlega dotychczasowym schematom leczniczym, a jest związane ze swoistą poprawą znanych neurochemicznych mechanizmów regulujących funkcjonowanie poznawcze człowieka.

### Układ dopaminergiczny

Dostępne są przekonujące dowody na korzystny wpływ dopaminy na pamięć operacyjną i funkcje wykonawcze u osób zdrowych.<sup>27</sup> U chorych na schizofrenię upośledzenie funkcji poznawczych wiąże się z osłabieniem przekazywania dopaminergicznego w korze przedczołowej (prefrontal cortex, PFC).<sup>28</sup> W piśmiennictwie można znaleźć istotne przesłanki za skutecznością agonistów receptorów dopaminowych w schizofrenii (w odniesieniu zarówno do funkcji poznawczych,<sup>29</sup> jak i objawów negatywnych<sup>30</sup>) bez niebezpieczeństwa nasilenia psychozy lub jej wywołania. Wydaje się, że receptory D<sub>1</sub>, licznie reprezentowane w korze przedczołowej,<sup>31</sup> odgrywają większą rolę w wyższych funkcjach poznawczych niż receptory D<sub>2</sub> – zarówno u zwierząt,<sup>32,33</sup> u osób zdrowych,<sup>34,35</sup> jak i u chorych na schizofrenię.<sup>29</sup> Zastosowanie bezpośrednich agonistów receptora D<sub>1</sub> w praktyce klinicznej wydaje się jednak niemożliwe ze względu na ich obwodowe działanie hipotensyjne i – jak dotąd – leków z tej grupy nie zatwierdzono do stosowania u ludzi. Aktualnie prowadzone są badania kliniczne nad bezpośrednim agonistą receptora D<sub>1</sub>, o nazwie roboczej „DAR 100”.

Odmiernym podejściem, również testowanym w fazie badań klinicznych, jest stosowanie

wanie leków o działaniu pośrednim – takich, jak np. tolkapon, inhibitor O-metylotransferazy katecholowej (COMT).<sup>36</sup> Lek ten w interesujący sposób wpisuje się w nurt badań farmakogenetycznych – istnieją dowody na związek genotypu Val/Val (polimorfizmu genu COMT, polegającego na homozygotyczności w zakresie aminokwasu waliny) z deficytami funkcji poznawczych w schizofrenii. W jednym z badań wykazano, że podanie tolkaponu zdrowym osobom z genotypem Val/Val prowadziło do poprawy funkcji poznawczych, podczas gdy podanie go pacjentom z homozygotycznym genotypem Met/Met (w zakresie aminokwasu metioniny) powodowało ich pogorszenie.<sup>37</sup>

### Układ cholinergiczny

Układ cholinergiczny odgrywa istotną rolę w takich funkcjach wykonawczych, jak uczenie się, uwaga, pamięć czy bramkowanie sensoryczne (sensory gating).<sup>38</sup> Ponieważ wszystkie te funkcje bywają zaburzone w przebiegu schizofrenii,<sup>39</sup> układ cholinergiczny wydaje się obiecującym celem farmakodynamicznym dla leków poprawiających funkcjonowanie poznawcze w tej populacji chorych (szczegółową analizę problemu można znaleźć w artykułach Buchanana<sup>40</sup> i Ferreriego<sup>41</sup>).

### Układ receptorów nikotynowych

Ponad 80% chorych na schizofrenię to osoby palące duże ilości tytoniu. To zwiększone zapotrzebowanie na nikotynę może wynikać zarówno z mniejszej liczby receptorów nikotynowych, jak i ich zmienionej struktury czy też nieprawidłowej reaktywności. U chorych na schizofrenię następuje poprawa funkcji poznawczych po podaniu częściowego agonisty receptora nikotynowego  $\alpha_7$  – troπισetronu<sup>42</sup> lub nikotyny w sprayu,<sup>43</sup> jednak nie dochodzi do niej po podaniu agonisty

receptorów nikotynowych DMXB-A.<sup>44</sup> Obecnie trwają badania skuteczności innych częściowych agonistów receptorów nikotynowych, np. GTS-21 i TC-1734, które charakteryzują się nie tylko mniejszą niż nikotyna aktywnością wewnętrzną, ale także mniejszą podatnością na tachyfilaksję.

### Układ receptorów muskarynowych

U chorych na schizofrenię liczba receptorów muskarynowych w korze przedczołowej jest mniejsza niż w populacji ogólnej.<sup>45</sup> Antagoniści tych receptorów, jak skopolamina, atropina i biperiden, pogarszają funkcjonowanie poznawcze zarówno zdrowych ochotników,<sup>46,47</sup> jak i chorych na schizofrenię.<sup>3</sup> Ksanomelina, agonista receptorów muskarynowych M1 i M4, przyczynia się u chorych na schizofrenię nie tylko do poprawy uczenia się i pamięci, ale i globalnej poprawy w zakresie psychopatologii.<sup>48</sup> Do badań klinicznych przygotowany jest aktualnie kolejny związek chemiczny – selektywny agonista receptorów M1-N – desmetyloklozapina, która wydaje się lekiem bardzo obiecującym w perspektywie leczenia zaburzeń poznawczych. Jej działanie polega na alosterycznej modulacji funkcji receptora.

Wyniki badań nad skutecznością w leczeniu deficytów funkcji poznawczych w schizofrenii, stosowanych w leczeniu otępień inhibitorów cholinesterazy (w szczególności donepezylu, galantaminy i rywastygminy) są wciąż fragmentaryczne, a problem wymaga prowadzenia dalszych kontrolowanych badań klinicznych (patrz: przegląd Buchanana<sup>40</sup> i Vossa<sup>49</sup>).

### Układ noradrenergiczny

Neurony noradrenergiczne miejsca sinawego tworzą szlaki, prowadzące zarówno do kory przedczołowej, jak i z powrotem. Z ich czynnością wiążą się różne funkcje po-

znawcze, w tym przede wszystkim zdolność do skupiania uwagi na nowych bodźcach, czujność i uczenie się. Wyniki dotychczasowych badań wskazują na dysfunkcję związanego w korę przedczołową układu noradrenergicznego w schizofrenii. W korze tej znajdujemy przede wszystkim receptory  $\alpha_2$ . W badaniach na szczurach i lemurach<sup>50</sup> stwierdzono korzystny wpływ  $\alpha_2$ -agonistów na funkcje poznawcze, związane z korą przedczołową – np. na pamięć operacyjną; brak jednak potwierdzenia tych obserwacji u ludzi.<sup>51</sup> W przeciwieństwie do klonidyny, dość bezpiecznym dla człowieka lekiem jest guanfacyna – agonista receptora  $\alpha_{2A}$  – która jest pozbawiona podstawowego działania niepożądanego w postaci efektu hipotensyjnego, jednak w analizie *post hoc* z jedyne, jak dotąd przeprowadzonego badania kontrolowanego nad skutecznością guanfacyny jako leku wspomagającego w schizofrenii, udało się wykazać tylko niewielki korzystny wpływ

leku na funkcje poznawcze<sup>52</sup> (patrz: przegląd Friedmana<sup>45</sup>).

Ponieważ leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne – takie jak propranolol – upośledzają funkcje poznawcze u zdrowych ochotników,<sup>53</sup> naturalne wydaje się wzięcie pod uwagę także agonistów tej grupy receptorów. Idea ta wzbudza jednak wiele kontrowersji – z jednej strony mamy potencjalne korzystne działanie na funkcjonowanie poznawcze, a z drugiej – niebezpieczeństwo poważnych działań niepożądanych, w tym tachykardii, poważnych zaburzeń rytmu serca i dławicy piersiowej.

Rozważa się również zastosowanie innych substancji, stymulujących transmisję noradrenergiczną, w tym atomoksetyny (selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego noradrenaliny), w przypadku której stwierdzono korzystny wpływ na funkcje poznawcze zdrowych ochotników.<sup>51</sup> W najnowszych badaniach pilotażowych nie wykazano jednak podobnych

korzyści u chorych na schizofrenię.<sup>54,55</sup> Podobnie stało się w przypadku innego selektywnego inhibitora wychwyty zwrotnego noradrenaliny – reboksetyny, w przypadku której nie wykazano istotnej poprawy spostrzegawczości także u osób zdrowych.<sup>56</sup> Możliwym wyjaśnieniem tego niepowodzenia badawczego jest to, że działanie reboksetyny nie jest swoiście związane z układem receptorów  $\alpha_2$  i tylko w niewielkim stopniu może poprawiać funkcje poznawcze przez zwiększenie aktywacji receptorów  $\alpha_1$ .<sup>57</sup>

### Układ glutaminergiczny

Wiadomo powszechnie, że kwas glutaminowy odgrywa istotną rolę w modulacji procesów poznawczych. Antagoniści receptora NMDA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego) – ketamina czy fencyklidyna – mogą powodować zarówno objawy psychotyczne, jak i objawy podobne do objawów negatywnych schizofrenii. Powodują również upośle-

**TABELA 3**  
**Substancje o możliwym działaniu poprawiającym funkcje poznawcze**

Układ neuroprzekaźnikowy	Substancja czynna	Mechanizm działania	Uwagi
Dopaminergiczny	Tolkapon Pergolid Armodafinil	Inhibitor COMT Agonista D <sub>1</sub> /D <sub>2</sub> Substancja psychostymulująca, mechanizm działania nieznan	Zwiększenie przekazywania katecholaminergicznego Zwiększenie przekazywania dopaminergicznego Zwiększenie przekazywania dopaminergicznego i noradrenergicznego
Cholinergiczny	Wareniklina	Częściowy agonista receptorów nikotynowych	Zarejestrowany w leczeniu uzależnienia od nikotyny
Glutaminergiczny	Org 24448 Memantina	AMPAkina <sup>a</sup> Antagonista niekompetywny receptora NMDA	Zwiększenie przekazywania cholinergicznego Redukcja nadaktywności receptora NMDA, poprawa stosunku sygnału do szumu i objawów zaburzeń poznawczych
GABA-ergiczny	Tiagabina	Swoisty inhibitor transportera GABA GAT-1	Zarejestrowana jako lek przeciwdrgawkowy
Kanabinoidowy	kanabidiol i AVE 1625	Selektywny antagonist receptoru kanabinoidowego CB1	Działanie przeciwpachotyczne, wchodzi w interakcje z układem dopaminergicznym
Inne	AL-108 (podawany do nosa) Insulina (podawana donosowo) Pregnenolon L-karnozyna Minocyklina Tauryna 4 g <sup>a</sup> Pochodne retinolu Witaminy B <sub>12</sub> , B <sub>6</sub> i kwas foliowy	Białko nukleosomalne, peptyd wchodzący w skład ADNP Hormon Hormon steroidowy Dipeptyd złożony z aminokwasów: $\beta$ -alaniny i histydyny tetracyklina II generacji Kwas aminosulfonowy Pochodne witaminy A Niezbędne substancje odżywcze	Znaczenie w procesach neurorozwojowych i neuroprotekcji <sup>a</sup> Działanie w obrębie mózgu wiąże się z poprawą funkcjonowania poznawczego; podanie do nosa minimalizuje ryzyko hipoglikemii W dużych dawkach – są przesłanki przemawiające za zmniejszeniem objawów negatywnych i zaburzeń funkcji poznawczych <sup>a</sup> Działanie antyoksydacyjne Przesłanki za korzystnym działaniem w zaburzeniach neurologicznych Dowody na poprawę nastroju i funkcjonowania poznawczego u zdrowych, w połączeniu z kofeiną Według hipotezy deregulacji retinoidowej, odpowiedzialny za stabilizację synaps oraz obecność czynników wzrostu Redukcja stężenia homocysteiny, dowody na poprawę w zakresie objawów depresyjnych <sup>a</sup>

Źródło: <http://www.clinicaltrials.gov>

<sup>a</sup>dowody z badań, przeprowadzonych z użyciem baterii MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia)

COMT – O-metylotransferaza katecholowa, GABA – kwas  $\gamma$ -aminomasłowy, NMDA – kwas N-metylo-D-asparaginowy, ADNP – białko neuroprotektoryjne zależne od aktywności.

dzenie takich funkcji poznawczych, jak uwaga, pamięć operacyjna, funkcje wykonawcze<sup>58</sup> i uczenie się.<sup>25</sup> Kontrowersje wzbudza nadal wpływ agonistów NMDA, takich jak glicyna i D-cykloseryna na funkcjonowanie poznawcze pacjentów ze schizofrenią.<sup>59,60,61</sup> Istnieją dowody na to, że AMPAkiny (czyli agoniści kwasu  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowego, AMPA), w tym benzylopiperydyna (CX-516, CX-546), wspomagają funkcje poznawcze u zwierząt.<sup>62</sup> Podobnego wpływu nie stwierdzono jednak u chorych na schizofrenię.<sup>63</sup> W przypadku innych AMPAkin, w tym z rodziny pochodnych pirolidonu (np. piracetamu), stwierdzono przesłanki za ich korzystnym działaniem na objawy negatywne,<sup>64</sup> przy czym skuteczność ich w przeciwdziałaniu zaburzeniom poznawczym nie została zbadana. W badaniach na zwierzętach stwierdzono poprawę funkcji poznawczych po podaniu agonistów receptorów metabotropowych mGluR5 i mGluR2/3.<sup>65</sup> Przy tym wszystkim trzeba jednak pamiętać, że nadmiar kwasu glutaminowego daje istotny efekt ekscytotoksyczny, co w znacznym stopniu ogranicza zastosowanie kliniczne tych substancji.

#### Układ GABA-ergiczny

Punktem wyjścia badań nad skutecznością substancji wzmagających przekazywanie GABA-ergiczne (GABA – kwas  $\gamma$ -aminomasłowy) jako czynników poprawiających funkcje poznawcze są dowody na upośledzenie tego przekazywania w schizofrenii.<sup>66</sup> Wiadomo, że leki z grupy benzodiazepin pogarszają pamięć u osób zdrowych, który to efekt okazuje się odwracalny po zastosowaniu antagonistów receptora benzodiazepinowego (np. flumazenilu).<sup>67</sup> Stwierdzono, że u chorych na schizofrenię zaburzenia pamięci operacyjnej pogłębiają się po podaniu lorazepamu, a ulegają poprawie po podaniu flumazenilu.<sup>68</sup> Obecnie toczą się badania nad zastosowaniem agonistów receptorów GABA-A $\alpha_2/\alpha_3$  w charakterze leków poprawiających funkcje poznawcze.<sup>69</sup>

#### Układ serotonergiczny

Stymulacja receptorów 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>6</sub> wiąże się z ewidentną poprawą zdolności poznawczych. Podobnego wpływu nie wywierają u zwierząt antagoniści podtypów receptora od 5-HT<sub>1</sub> do 5-HT<sub>4</sub>, a nawet istnieją dowody na to, że powodują upośledzenie funkcjonowania poznawczego. Na tej podstawie można wnioskować, że agoniści receptorów od 5-HT<sub>1</sub> do 5-HT<sub>4</sub> będą powodowali poprawę.<sup>70</sup> Faktycznie, częściowy agonista receptora 5-HT<sub>1A</sub>, tandospiron, poprawia funkcjonowanie poznawcze chorych na schizofrenię,<sup>71</sup> natomiast inny częściowy agonista tegoż receptora, buspiron, był związany z poprawą tylko w zakresie pamięci operacyjnej<sup>72</sup>

u pacjentów. Obecnie w fazie badań znajduje się całkowity antagonist receptoru 5-HT<sub>1A</sub> o szczególnym powinowactwie do autoreceptorów – Avera 645. Szczegółowy przegląd ostatnich badań wpływu pobudzenia receptorów 5-HT<sub>1A</sub> na funkcje poznawcze można znaleźć w artykule Meltzera i Sumiyoshi.<sup>73</sup> Znaczenie podtypu receptorowego 5-HT<sub>6</sub> pozostaje słabo poznane, choć z badań na zwierzętach wynika, że antagoniści tego receptora mogą korzystnie wpływać na spostrzegawczość<sup>74</sup> w pośrednim mechanizmie wpływu blokady receptora na wydzielanie acetylocholin.<sup>75</sup>

#### Układ endokannabinoidów

W płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na schizofrenię stwierdzono zwiększone stężenie endokannabinoidów. W związku z tym, że istnieje współzależność między układem endokannabinoidowym a dopaminergicznym – w szczególności w korze przedczołowej – odkrycie to może stanowić podstawę do dalszych badań nad podłożem deficytów poznawczych w schizofrenii. Obecnie prowadzone są badania nad skutecznością w poprawianiu funkcji poznawczych przez częściowego agonistę receptora CB<sub>1</sub>, kanabidiolu, oraz AVE1625 – selektywnego antagonisty tego samego receptora. Najczęściej – i nielegalnie – stosowany narkotyk *Cannabis sativa*, który cechuje się aktywnością psychotomimetyczną, działa psychotropowo przede wszystkim przez kanabidiol oraz  $\Delta^9$ THC (szczegółowy przegląd skutków działania kanabinoidów można znaleźć w pracy Morgan i Curran<sup>76</sup>).

#### Inne substancje

Trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne, jak amitryptylina, cechują się działaniem cholinolitycznym i histaminolitycznym, które u chorych na depresję przejawia się pod postacią uspokojenia oraz upośledzenia funkcji poznawczych – w szczególności pamięci.<sup>77</sup> Wydaje się, że podawanie antagonistów receptora 5-HT<sub>2A</sub> (np. mianseryny) w leczeniu wspomagających przewlekłej schizofrenii związane jest z pewną poprawą funkcji poznawczych.<sup>78</sup> Nie ma natomiast dowodów na wpływ (korzystny lub niekorzystny) inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny – ani u osób zdrowych,<sup>79</sup> ani u chorych na schizofrenię.<sup>80</sup> Wykazano poprawę funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię, długotrwale leczonych klozapiną, którzy w ramach leczenia wspomagającego otrzymywali także mirtazapinę – lek przeciwdepresyjny o działaniu noradrenergicznym i swoiście serotonergicznym (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant, NaSSA).<sup>81</sup> Inhibitor monoooksydazy monoamin (MAO-I), tranilcypromina, także działa pobudzająco na układy katecholaminergiczne i faktycznie stwierdzono, że korzystnie wpływa na objawy

negatywne schizofrenii,<sup>82</sup> dotychczas nie zbadano jej działania na funkcjonowanie poznawcze w chorobie, jednak i ten kierunek badawczy wydaje się obiecujący. Inny inhibitor MAO, moklobemid, w porównaniu z wiloksazyną i maprotyliną, przyczynia się do istotnej poprawy funkcji poznawczych u chorych na depresję.<sup>83</sup>

#### Substancje pobudzające

D-amfetamina i jej pochodne działają pobudzająco na przekazywanie dopaminergiczne i serotonergiczne. W piśmiennictwie są przesłanki za tym, że u chorych na schizofrenię, otrzymujących pochodne amfetaminy w ramach leczenia wspomagającego, następuje poprawa funkcji poznawczych.<sup>84,85,86</sup> Metylfenidat zwiększa aktywność noradrenergiczną i dopaminergiczną w mechanizmie blokady białek transportujących noradrenalinę i dopaminę. To, że substancja ta poprawia funkcje poznawcze u osób zdrowych, zostało udowodnione w badaniach,<sup>87</sup> jednak w przypadku chorych na schizofrenię stwierdzono, że wlew metylfenidatu powoduje wręcz pogorszenie wyników testów płynności werbalnej, o ile osoby te nie otrzymywały jednocześnie leków przeciwpsychotycznych.<sup>88</sup> Ponadto zarówno metylfenidat, jak i amfetaminy należy w schizofrenii stosować z bardzo dużą ostrożnością ze względu na możliwość wyzwolenia przez nie psychozy.

Modafinil należy do nieamfetaminopochodnych substancji pobudzających, a jego mechanizm działania pozostaje nieznan, choć postuluje się, że działa przez wzmocnienie przekazywania dopaminergicznego, noradrenergicznego i histaminergicznego. Dysponujemy obecnie dowodami na to, że lek poprawia uwagę, pamięć operacyjną oraz funkcje wykonawcze w populacji zdrowej<sup>89,90</sup> mamy też do czynienia z coraz większą liczbą przesłanek za korzystnym wpływem tej substancji na funkcje wykonawcze w schizofrenii<sup>91,92,93,94</sup> (patrz: przegląd Minzenberga<sup>95</sup> i Morein-Zamira<sup>96</sup>). Trwają badania kliniczne oceniające skuteczność leczenia zaburzeń poznawczych za pomocą armodafinilu, R-enancjomeru racematu modafinilu.

Kofeina blokuje receptory adenozynowe A<sub>2A</sub> i działa pobudzająco na receptory dopaminowe D<sub>2</sub>. Należy do najczęściej stosowanych substancji pobudzających, a jej działanie poprawiające funkcje poznawcze jest dobrze znane. Stymulacja receptorów A<sub>2A</sub> spowalnia przekazywanie w układzie dopaminergicznym, więc kofeina dodatkowo wzmacnia aktywność dopaminy, blokując ten typ receptora. Wyniki niekontrolowanych badań klinicznych wskazują na pogorszenie objawów pozytywnych schizofrenii, ale i poprawę objawów negatywnych – po dużych dawkach kofeiny.<sup>97</sup> Dane badawcze wskazują, że chory na schizofrenię spożywają znacznie więcej



kofeiny niż uważane za nieszkodliwe, co może wskazywać na znaczną subiektywną poprawę samopoczucia.<sup>98</sup> Najczęstszym nałogiem pacjentów ze schizofrenią jest jednak palenie tytoniu – ponad 80% z nich to palacze. Tak nasilone używanie zarówno tytoniu, jak i kofeiny może tłumaczyć również tym, że palenie tytoniu powoduje przyspieszenie metabolizmu kofeiny.

### Wnioski praktyczne

Leczenie farmakologiczne zaburzeń funkcji poznawczych w schizofrenii jest olbrzymim wyzwaniem współczesnej psychofarmakoterapii. Zaaprobowane do leczenia schizofrenii leki przeciwpsychotyczne – zarówno I, jak i II generacji nie mają istotnego klinicznie działania w tym zakre-

sie. Zastosowanie innych leków w ramach nakierowanego na poprawę funkcji poznawczych leczenia wspomagającego (leków przeciwdepresyjnych, psychostymulujących, agonistów dopaminy i inhibitorów cholinesterazy) znajduje się obecnie w fazie badań klinicznych. Najbardziej obiecujące wydają się badania nad substancjami działającym swoicie na funkcje poznawcze, tzw. leków poprawiających funkcje poznawcze. Punktem uchwytu dla tych leków miałyby być układy neuroprzekazników o szczególnym znaczeniu dla funkcjonowania poznawczego: układ receptorów D<sub>1</sub> w korze przedczołowej, układ poszczególnych podtypów receptorów serotoninowych w korze przedczołowej i przedniej części zakrętu obręczy, układ receptorów nikotynowych w obrębie hipokampa, muskarynowych, pobudzają-

cych receptorów NMDA oraz układ GABA-ergiczny. Niewątpliwie warto przy tym zauważyć, że wiele spośród tych substancji, które poprawiają funkcje poznawcze, napęd i czujność, ma też właściwości psychotomimetyczne. Możliwe, że zastosowanie leków poprawiających funkcje poznawcze będzie tylko przygotowaniem gruntu pod udany trening poznawczy,<sup>99,100</sup> nie dysponujemy jednak na to bezpośrednimi dowodami.

Leki poprawiające funkcje poznawcze w schizofrenii mogą obecnie być stosowane tylko poza zarejestrowanymi wskazaniami i tylko jako leki wspomagające. Dlatego też przy ich podawaniu trzeba przestrzegać następujących zasad:

- unikać jednoczesnego stosowania leków upośledzających funkcje poznawcze, w szczególności leków o działaniu przeciw-

**TABELA 4**  
**Substancje upośledzające funkcje poznawcze**

Układ neuroprzekaznikowy, pierwszy autor, rok	Grupa i metodologia badania	Substancja czynna (dawka)	Mechanizm działania	Upośledzone funkcje poznawcze	Uwagi
<b>Układ cholinergiczny – receptory muskarynowe</b>					
Frith, 1989 <sup>46</sup>	Zdrowi, <i>n</i> =20, obserwacja przed i po interwencji, kontrola z użyciem placebo	Skopolamina (0,4 mg iv)	Antagonista	Uczenie się proceduralne	Lek spazmolityczny
Strauss, 1990 <sup>3</sup>	Chorzy na schizofrenię, <i>n</i> =10, badanie otwarte z randomizacją, niekontrolowane, 2 tygodnie	Benztropina (podawana pod kontrolą stężenia w osoczu)	Antagonista	Pamięć werbalna	Zarejestrowana w leczeniu zaburzeń układu pozapiramidowego
<b>Układ adrenergiczny</b>					
Muller 2005 <sup>53</sup>	Zdrowi, <i>n</i> =24, RCT, jednorazowe podanie	Propranolol (25 mg) lub atenolol (50 mg)	Antagoniści receptora β-adrenergicznego, propranolol ma właściwości lipofilne, a atenolol – hydrofilne	Pamięć operacyjna ulega pogorszeniu tylko po podaniu lipofilnego propranololu	Zarejestrowane w leczeniu nadciśnienia
<b>Układ glutaminergiczny</b>					
Kryształ, 1994 <sup>105</sup>	Zdrowi, <i>n</i> =19, RCT	Chlorowodorek ketaminy (0,1 mg/kg mc.) albo chlorowodorek ketaminy (0,5 mg/kg mc.) w 40-minutowym wlewie dożylnym	Antagonista NMDA	Płynność słowna, czujność, pamięć odległa, WCST	Lek stosowany do znieczuleń
<b>Inne: leki psychostymulujące</b>					
Szeszko, 1999 <sup>88</sup>	Chorzy na schizofrenię, <i>n</i> =11, obserwacja przed i po interwencji	Metylfenidat (0,5 mg/kg iv)	Nieselektywny agonista dopaminy i noradrenaliny	Myślenie rozbieżne	Pogorszenie występuje tylko w przypadku braku uprzedniego leczenia przeciwpsychotycznego; zarejestrowany w leczeniu ADHD; działanie niepożądane w postaci psychozy
<b>Leki przeciwdepresyjne</b>					
Spring, 1992 <sup>77</sup>	<i>n</i> =25, pacjenci ambulatoryjni z depresją, RCT, 4 tygodnie	Amitryptylina (50-350 mg)	Trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny	Pamięć werbalna	Działanie cholinolityczne, sedacja

NMDA – kwas N-metylo-D-asparaginowy, WCST – Test sortowania kart Wisconsin, iv – dożylnie

cholinergicznym czy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (tab. 4);

- pogorszenie funkcjonowania poznawczego należy do działań niepożądanych leków przeciwpsychotycznych i jest wówczas zależne od dawki. Dlatego należy unikać dużych dawek neuroleptyków oraz politerapii;
- przepisywanie leków poprawiających funkcje poznawcze powinno być oparte na starannej, zindywidualizowanej analizie potencjalnego ryzyka i korzyści;
- aby można było przepisać pacjentowi lek do zastosowania poza zarejestrowanymi wskazaniami, należy uzyskać jego pisemną zgodę. W dokumentacji powinno się znaleźć dokładne uzasadnienie, dlaczego lek ma być zastosowany (np. utrzymywanie się uporczywych zaburzeń funkcji poznawczych mimo adekwatnego leczenia przeciwpsychotycznego);
- należy zalecać jedynie te leki, których skuteczność wykazano w badaniach, w tym także w opisach przypadków (tab. 1, 2);
- leki poprawiające funkcje poznawcze nie powinny być stosowane w ostrej fazie choroby;
- zarówno przed włączeniem leczenia, jak i w jego trakcie powinny być wykonywane badania neuropsychologiczne funkcji poznawczych.

© Springer Medizin Verlag 2010, This article Behandlung kognitiver Defizite bei Schizophrenie. Teil II: Pharmakologische Strategien by D. Roesch-Ely, U. Pfueller, C. Mundt, U. Müller, M. Weisbrod is translated and reproduced with permission from Springer.

## Piśmiennictwo

1. Mishara AL, Goldberg TE (2004) A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry* 55:1013-1022.
2. Medalia A, Gold J, Merriam A (1988) The effects of neuroleptics on neuropsychological test results of schizophrenics. *Arch Clin Neuropsychol* 3:249-271.
3. Strauss ME, Reynolds KS, Jayaram G et al (1990) Effects of anticholinergic medication on memory in schizophrenia. *Schizophr Res* 3:127-129.
4. Purdon SE, Woodward N, Lindborg SR et al (2003) Procedural learning in schizophrenia after 6 months of double-blind treatment with olanzapine, risperidone, and haloperidol. *Psychopharmacology* 169:390-397.
5. Blyler CR, Gold JM (2000) Cognitive Effects of typical antipsychotic treatment: another look. In: Sharma T, Harvey PD (eds) *Cognition in Schizophrenia: Impairments, Importance and Treatment Strategies*. Oxford Univ Press, Oxford.
6. Goldberg TE, Weinberger DR (1996) Effects of neuroleptic medications on the cognition of patients with schizophrenia: a review of recent studies. *J Clin Psychiatry* 57[Suppl 9]:62-65.
7. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY et al (2007) A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects. *Schizophr Res* 89: 211-224.
8. Wagner M, Quednow BB, Westheide J et al (2005) Cognitive improvement in schizophrenic patients does not require a serotonergic mechanism: randomized controlled trial of olanzapine vs amisulpride. *Neuropsychopharmacology* 30:381-390.
9. Hagger C, Buckley P, Kenny JT et al (1993) Improvement in cognitive functions and psychiatric symptoms in treatment-refractory schizophrenic patients receiving clozapine. *Biol Psychiatry* 34:702-712.
10. Weickert TW, Goldberg TE, Marenco S et al (2003) Comparison of cognitive performances during a placebo period and an atypical antipsychotic treatment period in schizophrenia: critical examination of confounds. *Neuropsychopharmacology* 28:1491-1500.
11. Keefe RS, Silva SG, Perkins DO et al (1999) The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 25:201-222.
12. Meltzer HY, Mcgurk SR (1999) The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull* 25:233-255.
13. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY et al (2005) A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 8:457-472.
14. Green MF, Marshall JBD, Wirshing WC et al (1997) Does Risperidone improve verbal working memory in treatment-resistant schizophrenia? *Am J Psychiatry* 154:799-803.
15. Green MF, Marder SR, Glynn S M et al (2002) The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry* 51:972-978.
16. Elie D, Poirier M, Chianetta J et al (2009) Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol*.
17. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM et al (2007) Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry* 64:633-647.
18. Jones PB, Barnes TR, Davies L et al (2006) Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 63:1079-1087.
19. Barnett JH, Croudace TJ, Jaycock S et al (2007) Improvement and decline of cognitive function in schizophrenia over one year: a longitudinal investigation using latent growth modelling. *BMC Psychiatry* 7:16.
20. Davidson M, Galderisi S, Weiser M et al (2009) Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry* 166:675-682.
21. Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE et al (2007) Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Arch Gen Psychiatry* 64:1115-1122.
22. Wittorf A, Sickinger S, Wiedemann G et al (2008) Neurocognitive effects of atypical and conventional antipsychotic drugs in schizophrenia: a naturalistic 6-month follow-up study. *Arch Clin Neuropsychol* 23:271-282.
23. Carpenter WT, Gold JM (2002) Another view of therapy for cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 51:969-971.
24. Coyle JT, Tsai G (2004) The NMDA receptor glycine modulatory site: a therapeutic target for improving cognition and reducing negative symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology* 174:32-38.
25. Rockstroh S, Emre M, Tarral A et al (1996) Effects of the novel NMDA-receptor antagonist SDZ EAA 494 on memory and attention in humans. *Psychopharmacology* 124:261-266.
26. Tamminga CA (2006) The neurobiology of cognition in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 67:e11.
27. Roesch-Ely D, Scheffel H, Weiland S et al (2005) Differential dopaminergic modulation of executive control in healthy subjects. *Psychopharmacology* 178:420-430.
28. Fletcher PC, Frith CD, Grasby PM et al (1996) Local and distributed effects of apomorphine on fronto-temporal function in acute unmedicated schizophrenia. *J Neurosci* 16:7055-7062.
29. Davidson M, Harvey P, Bergamn R (1990) Effects of the D1 agonist SKF-39393 combined with haloperidol in schizophrenic patients (letter). *Arch Gen Psychiatry* 47:190-191.
30. Roesch-Ely D, Gohring K, Gruschka P et al (2006) Pergolide as adjuvant therapy to amisulpride in the treatment of negative and depressive symptoms in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 39:115-116.
31. Hall H, Sedvall G, Magnusson O et al (1994) Distribution of D1- and D2-dopamine receptors, and dopamine and its metabolites in the human brain. *Neuropsychopharmacology* 11:245-256.
32. Arnsten AF, Cai JX, Murphy BL et al (1994) Dopamine D1 receptor mechanisms in the cognitive performance of young adult and aged monkeys. *Psychopharmacology* 116:143-151.
33. Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS (1991) D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: involvement in working memory. *Science* 251:947-950.
34. Müller U, Yves D, Pollman S (1998) D1-Versus D2-receptor modulation of visuospatial working memory in humans. *J Neurosci* 18:2720-2728.
35. Roesch-Ely D, Weiland S, Scheffel H et al (2006) Dopaminergic modulation of semantic priming in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 60:604-611.
36. Apud JA, Weinberger DR (2007) Treatment of cognitive deficits associated with schizophrenia: potential role of catechol-O-methyltransferase inhibitors. *CNS Drugs* 21:535-557.
37. Apud JA, Mattay V, Chen J et al (2007) Tolcapone improves cognition and cortical information processing in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology* 32:1011-1020.
38. Thiel CM (2003) Cholinergic modulation of learning and memory in the human brain as detected with functional neuroimaging. *Neurobiol Learn Mem* 80:234-244.
39. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE et al (1991) Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 48:618-624.
40. Buchanan RW, Conley RR, Dickinson D et al (2008) Galantamine for the treatment of cognitive impairments in people with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165:82-89.
41. Ferreri F, Agbokou C, Gauthier S (2006) Cognitive dysfunctions in schizophrenia: potential benefits of cholinesterase inhibitor adjunctive therapy. *J Psychiatry Neurosci* 31:369-376.
42. Koike K, Hashimoto K, Takai N et al (2005) Tropisetron improves deficits in auditory P50 suppression in schizophrenia. *Schizophr Res* 76:67-72.
43. Smith RC, Warner-Cohen J, Matute M et al (2006) Effects of nicotine nasal spray on cognitive function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 31:637-643.
44. Freedman R, Olincy A, Buchanan RW et al (2008) Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165:1040-1047.
45. Friedman JI (2004) Cholinergic targets for cognitive enhancement in schizophrenia: focus on cholinesterase inhibitors and muscarinic agonists. *Psychopharmacology* 174:45-53.
46. Frith CD, McGinty MA, Gergel I et al (1989) The effects of scopolamine and clonidine upon the performance and learning of a motor skill. *Psychopharmacology* 98:120-125.
47. Grasby PM, Frith CD, Paulus E et al (1995) The effect of the muscarinic antagonist scopolamine on regional cerebral blood flow during the performance of a memory task. *Exp Brain Res* 104:337-348.
48. Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J et al (2008) Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165:1033-1039.
49. Voss B, Thienel R, Leucht S et al (2008) Therapy of cognitive deficits in schizophrenia with acetylcholinesterase inhibitors. A systematic overview. *Nervenarzt* 79:47-48,50-42,54-49.
50. Arnsten AF, Goldman-Rakic PS (1985) Alpha 2-adrenergic mechanisms in prefrontal cortex associated with cognitive decline in aged nonhuman primates. *Science* 230:1273-1276.
51. Chamberlain SR, Muller U, Blackwell AD et al (2006) Noradrenergic modulation of working memory and emotional memory in humans. *Psychopharmacology* 188:397-407.
52. Friedman JI, Adler DN, Temporini HD et al (2001) Guanfacine treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 25:402-409.
53. Müller U, Mottweiler E, Bublak P (2005) Noradrenergic blockade and numeric working memory in humans. *J Psychopharmacol* 19:21-28.

54. Friedman JI, Carpenter D, Lu J et al (2008) A pilot study of adjunctive atomoxetine treatment to second-generation antipsychotics for cognitive impairment in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 28:59-63.
55. Sacco KA, Creedon C, Reutenauer EL et al (2008) Effects of atomoxetine on cognitive function and cigarette smoking in schizophrenia. *Schizophr Res*.
56. Siepmann M, Muck-Weymann M, Joraschky P et al (2001) The effects of reboxetine on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 157:202-207.
57. Arnsten AF, Jentsch JD (1997) The alpha-1 adrenergic agonist, cirazoline, impairs spatial working memory performance in aged monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 58:55-59.
58. Krystal JH, Karper LP, Bennett A et al (1998) Interactive effects of subanesthetic ketamine and subhypnotic lorazepam in humans. *Psychopharmacology* 135:213-229.
59. Goff D C, Cather C, Gottlieb J D et al. (2008) Once-weekly d-cycloserine effects on negative symptoms and cognition in schizophrenia: An exploratory study. *Schizophr Res* 106(2-3):320-327.
60. Goff DC, Tsai G, Levitt J et al (1999) A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56:21-27.
61. Javitt DC (2007) Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, n-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol* 78:69-108.
62. O'Neill MJ, Blekman D, Zimmerman DM et al (2004) AMPA receptor potentiators for the treatment of CNS disorders. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 3:181-194.
63. Goff DC, Lamberti JS, Leon AC et al (2008) A placebo-controlled add-on trial of the Ampakine, CX516, for cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 33:465-472.
64. Noorbala AA, Akhondzadeh S, Davari-Ashtiani R et al (1999) Piracetam in the treatment of schizophrenia: implications for the glutamate hypothesis of schizophrenia. *J Clin Pharm Ther* 24:369-374.
65. Knoflach F, Mutel V, Jolidon S et al (2001) Positive allosteric modulators of metabotropic glutamate 1 receptor: characterization, mechanism of action, and binding site. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:13402-13407.
66. Hashimoto T, Volk DW, Eggan SM et al (2003) Gene expression deficits in a subclass of GABA neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *J Neurosci* 23:6315-6326.
67. Ghoneim MM, Block RI, Ping ST et al (1993) The interactions of midazolam and flumazenil on human memory and cognition. *Anesthesiology* 79:1183-1192.
68. Menzies L, Ooi C, Kamath S et al (2007) Effects of gamma-aminobutyric acid-modulating drugs on working memory and brain function in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64:156-167.
69. Lewis DA, Cho RY, Carter CS et al (2008) Subunit-selective modulation of GABA Type A receptor neurotransmission and cognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165(12):1585-1593.
70. Harvey JA (2003) Role of the serotonin 5-HT (2A) receptor in learning. *Learn Mem* 10:355-362.
71. Sumiyoshi T, Matsui M, Nohara S et al (2001) Enhancement of cognitive performance in schizophrenia by addition of tandospirone to neuroleptic treatment. *Am J Psychiatry* 158:1722-1725.
72. Sumiyoshi T, Park S, Jayatilake K et al (2007) Effect of buspirone, a serotonin1A partial agonist, on cognitive function in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 95:158-168.
73. Meltzer HY, Sumiyoshi T (2008) Does stimulation of 5-HT (1A) receptors improve cognition in schizophrenia? *Behav Brain Res* 195:98-102.
74. Hirst WD, Stean TO, Rogers DC et al (2006) SB-399885 is a potent, selective 5-HT6 receptor antagonist with cognitive enhancing properties in aged rat water maze and novel object recognition models. *Eur J Pharmacol* 553:109-119.
75. Roth BL, Hanizavareh SM, Blum AE (2004) Serotonin receptors represent highly favorable molecular targets for cognitive enhancement in schizophrenia and other disorders. *Psychopharmacology* 174:17-24.
76. Morgan CJ, Curran HV (2008) Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry* 192:306-307.
77. Spring B, Gelenberg AJ, Garvin R et al (1992) Amitriptyline, clovoxamine and cognitive function: a placebo-controlled comparison in depressed outpatients. *Psychopharmacology* 108:327-332.
78. Poyurovsky M, Koren D, Gonopolsky I et al (2003) Effect of the 5-HT2 antagonist mianserin on cognitive dysfunction in chronic schizophrenia patients: an add-on, double-blind placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 13:123-128.
79. Wingen M, Kuypers KP, Ramaekers JG (2007) Selective verbal and spatial memory impairment after 5-HT1A and 5-HT2A receptor blockade in healthy volunteers pre-treated with an SSRI. *J Psychopharmacol* 21:477-485.
80. Friedman JI, Ocampo R, Elbaz Z et al (2005) The effect of citalopram adjunctive treatment added to atypical antipsychotic medications for cognitive performance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 25:237-242.
81. Delle Chiaie R, Salviati M, Fiorentini S et al (2007) Add-on mirtazapine enhances effects on cognition in schizophrenic patients under stabilized treatment with clozapine. *Exp Clin Psychopharmacol* 15:563-568.
82. Bucci L (1987) The negative symptoms of schizophrenia and the monoamine oxidase inhibitors. *Psychopharmacology* 91:104-108.
83. Allain H, Lieury A, Brunet-Bourgin F et al (1992) Antidepressants and cognition: comparative effects of moclobemide, viloxazine and maprotiline. *Psychopharmacology* 106[Suppl]:56-61.
84. Barch DM, Carter CS (2005) Amphetamine improves cognitive function in medicated individuals with schizophrenia and in healthy volunteers. *Schizophr Res* 77:43-58.
85. Daniel E, Weinberger D, Goldberg T et al (1991) Effect of amphetamine on regional blood flow during cognitive activation in schizophrenia. *J Neurosci* 11:1907-1917.
86. Goldberg TE, Bigelow LB, Weinberger DR et al (1991) Cognitive and behavioral effects of the coadministration of dextroamphetamine and haloperidol in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 148:78-84.
87. Cooper NJ, Keage H, Hermens D et al (2005) The dose-dependent effect of methylphenidate on performance, cognition and psychophysiology. *J Integr Neurosci* 4:123-144.
88. Szeszko PR, Bilder RM, Dunlop JA et al (1999) Longitudinal assessment of methylphenidate effects on oral word production and symptoms in first-episode schizophrenia at acute and stabilized phases. *Biol Psychiatry* 45:680-686.
89. Müller U, Steffenhagen N, Regenthal R et al (2004) Effects of modafinil on working memory processes in humans. *Psychopharmacology* 177:161-169.
90. Turner DC, Robbins TW, Clark L et al (2003) Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 165:260-269.
91. Hunter MD, Ganesan V, Wilkinson ID et al (2006) Impact of modafinil on prefrontal executive function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 163:2184-2186.
92. Sevy S, Rosenthal MH, Alvir J et al (2005) Double-blind, placebo-controlled study of modafinil for fatigue and cognition in schizophrenia patients treated with psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 66:839-843.
93. Spence SA, Green RD, Wilkinson ID et al (2005) Modafinil modulates anterior cingulate function in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 187:55-61.
94. Turner DC, Clark L, Pomarol-Clotet E et al (2004) Modafinil improves cognition and attentional set shifting in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 29:1363-1373.
95. Minzenberg MJ, Carter CS (2008) Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 33:1477-1502.
96. Morein-Zamir S, Turner DC, Sahakian BJ (2007) A review of the effects of modafinil on cognition in schizophrenia. *Schizophr Bull* 33:1298-1306.
97. Lucas PB, Pickar D, Kelson J et al (1990) Effects of the acute administration of caffeine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 28:35-40.
98. Strassnig M, Brar JS, Ganguli R (2006) Increased caffeine and nicotine consumption in community-dwelling patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 86:269-275.
99. Green MF, Kern RS, Heaton RK (2004) Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 72:41-51.
100. Kern RS, Glynn SM, Horan WP et al (2009) Psychosocial treatments to promote functional recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 35:347-361.
101. Raedler TJ, Jahn H, Arlt J et al (2004) Adjunctive use of reboxetine in schizophrenia. *Eur Psychiatry* 19:366-369.
102. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M et al (1996) Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry* 169:610-617.
103. Doruk A, Uzun O, Ozsahin A (2008) A placebo-controlled study of extract of ginkgo biloba added to clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 23:223-227.
104. Müller U, Becker T (2008) Kognition und Rehabilitation. In: Kircher T, Gauggel S (eds) *Neuropsychologie der Schizophrenie: Symptome, Kognition, Gehirn*. Springer, Heidelberg.
105. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP et al (1994) Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 51:99-214.