

Przegląd badań na temat farmakoterapii objawów negatywnych schizofrenii

Elizabeth Hanson, Kristin Healey, Daniel Wolf, Christian Kohler

Curr Psychiatry Rep (2010) 12:563–571

Do objawów negatywnych schizofrenii zalicza się zmniejszenie zdolności do porozumiewania się, spadek motywacji i obniżenie aktywności społecznej. Obecność objawów negatywnych łączy się z przewlekłym upośledzeniem funkcjonowania chorych na schizofrenię. Choć objawy negatywne tak niekorzystnie wpływają na życie chorych, to liczba przeprowadzonych badań nad nowymi lekami i farmakoterapią objawów negatywnych jest wciąż niewystarczająca. W tym artykule dokonano przeglądu publikacji na temat farmakoterapii objawów negatywnych, przy czym szczególną wagę zwrócono na badania opublikowane w ostatnich dwóch latach. Wyniki badań jednoznacznie potwierdzają korzystny wpływ agonistów receptora N-metylo-D-asparginianowego, natomiast nie wykazują istotnej skuteczności leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych. Badania na temat skuteczności leków prokognitywnych nie przyniosły jednoznacznych wyników. Próby zastosowania innych leków, takich jak minocyklina i kwasy tłuszczowe omega, przyniosły zachęcające rezultaty, ale są to wstępne wyniki, które wymagają potwierdzenia. Autorzy omówili wyniki i projekty przeprowadzonych badań na temat farmakoterapii objawów negatywnych schizofrenii wraz z ich znaczeniem dla przyszłych prac w tym zakresie.

Słowa kluczowe: schizofrenia, objawy negatywne, leczenie, farmakoterapia, agonista receptora NMDA

Wprowadzenie

Rys historyczny

Wstępna koncepcja schizofrenii Eugena Bleulera na temat pierwotnych, charakterystycznych objawów schizofrenii zakładała, że objawy negatywne, takie jak upośledzenie społeczno/emocjonalnego funkcjonowania chorego, są ważniejsze niż objawy pozytywne, takie jak omamy i urojenia. Dalsze próby podziału schizofrenii według objawów pozytywnych i negatywnych zaowocowały różnymi opisami schizofrenii od schizofrenii typu I i II według Crowa, do schizofrenii negatywnej według Andreasen i schizofrenii deficytowej według Carpentera. Peter Liddle,¹ jako pierwszy nadał objawom negatywnym schizofrenii odrębny wymiar kliniczny i wyodrębnił trzy zespoły: zespół ubóstwa psychomotorycznego charakteryzujący się ubóstwem mowy i spłyceniem afektu, zespół dezorganizacji i zespół błędnej oceny rzeczywistości. Kolejne badania, w których uczestniczyły większe, bardziej heterogenne grupy, potwierdziły obecność tych zespołów u chorych oraz względną stabilność objawów negatywnych w przebiegu schizofrenii. Wiele badań udowodniło, że objawy negatywne są wyraźne już w czasie ujawnienia się pierwszego epizodu psychozy, przy czym ich nasilenie jest różne i zależy od funkcjonowania

przedchorobowego i płci chorego. Ponadto, obecność objawów negatywnych ma znaczenie przy ustaleniu rozpoznania i dalszego funkcjonowania pacjenta.² W przebiegu choroby objawy negatywne utrzymują się raczej na stałym poziomie, są mniej podatne na leczenie i mogą pogłębiać się wraz z upływem czasu. U około jednej trzeciej chorych na schizofrenię występuje postać deficytowa choroby, w której dominują nasilone i trwałe objawy negatywne. Schizofrenia deficytowa występuje u osób o niższym statusie ekonomicznym, niezależnie od grupy etnicznej i łączy się z upośledzeniem funkcji poznawczych chorych oraz gorszymi wynikami leczenia.

Definicja objawów negatywnych

Za objawy negatywne schizofrenii uważa się zaburzenie prawidłowego funkcjonowania społecznego i emocjonalnego chorych, zmniejszenie zdolności do wyrażania emocji, upośledzenie mowy i czynności wolicjonalnych, zmniejszenie zdolności do odczuwania przyjemności i ograniczenie aktywności społecznej chorych. Objawy negatywne można podzielić na pierwotne lub osiowe oraz na wtórne. Wtórne objawy negatywne mogą ulegać zmianom i wiążą się z objawami pozytywnymi, depresją, lękiem, działaniem leków i zbyt małą stymulacją środowiskową.

Ograniczenia w rozwoju farmakoterapii

Objawy negatywne występują często, upośledzają funkcjonowanie chorych na schizofrenię i słabo reagują na leki przeciwpsychotyczne. Mimo to udało się osiągnąć jedynie niewielkie postępy w rozwoju nowych strategii leczenia farmakologicznego objawów negatywnych. Na słabe wyniki badań wpływa kilka ograniczeń.

Charakterystyka objawów negatywnych

Objawy negatywne cechują się zazwyczaj mniej destrukcyjnym charakterem oraz są mniej uciążliwe dla chorych i ich rodzin niż objawy pozytywne. Nie są też zazwyczaj przyczyną hospitalizacji. Do tej pory badania firm farmaceutycznych i uwaga lekarzy skupiały się przede wszystkim na farmakoterapii objawów pozytywnych, a rezydualne objawy negatywne nie były głównym celem leczenia. Na szczęście to podejście się zmienia i aktualnie przez wyzdrowienie rozumie się raczej powrót chorego do prawidłowego funkcjonowania, a nie tylko zmniejszenie nasilenia objawów psychopatologicznych. W badaniu Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) zaprojektowanym przez National Institute of Mental Health zwrócono

E. Hanson (autor korespondujący), K. Healey, D. Wolf, C. Kohler. Schizophrenia Research Center, Department of Psychiatry University of Pennsylvania School of Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania, 3400 Spruce Street, 10 Gates Pavilion, Philadelphia, PA 19104, USA, e-mail: elizabgh@upenn.edu, K. Healey e-mail: kh@upenn.edu, D. Wolf e-mail: danwolf@upenn.edu, C. Kohler e-mail: kohler@upenn.edu.

Konflikt interesów: wszyscy autorzy tej pracy byli częściowo wspierani przez grant firmy AstraZeneca.

uwagę na ocenę deficytów poznawczych i objawów negatywnych w schizofrenii.

Projekt badania

Przeprowadzenie badań klinicznych oceniających przydatność różnych leków do terapii objawów negatywnych jest trudne. Rekrutacja chorych z silnymi objawami negatywnymi do badań interwencyjnych może sprawiać problem, podobnie jak utrzymanie pacjentów w badaniu. Trudnym zadaniem może też być odróżnienie pierwotnych i wtórnych objawów negatywnych schizofrenii. Dotychczas nie ma pełnej zgody, czy cel badań należy ograniczać jedynie do pierwotnych objawów negatywnych.³ Food and Drug Administration (FDA) zaleca, aby czas badań w zakresie objawów negatywnych wynosił 6 miesięcy, ponieważ ulegają one raczej powolnym zmianom. Ponadto, wraz z upływem czasu niektóre objawy negatywne oraz współistniejące z nimi upośledzenie funkcjonowania chorego mogą być skutkiem wzajemnych oddziaływań między chorym a jego środowiskiem. I dlatego trudno jest przywrócić prawdziwe wzorce zachowania u chorych przez stosowanie samej farmakoterapii.

Narzędzia diagnostyczne

Dostępne skale pomiarowe mają pewne ograniczenia, które wpływają na możliwość ich zastosowania w farmakologicznych badaniach interwencyjnych. Skala oceny objawów negatywnych (Scale for Assessment of Negative Symptoms, SANS) jest uważana za złoty standard w badaniach nad objawami negatywnymi.⁴ SANS składa się z pięciu podskal: spłycenie/zblednięcie afektywne, alogia, awolucja/apatia, anhedonia/nieuspołecznienie i upośledzenie uwagi. Skala ocenia stan kliniczny chorego na podstawie wszystkich dostępnych informacji oraz łączy obserwację i dane z wywiadów z okresu ostatniego miesiąca. Takie założenia ograniczają możliwość wykrycia przez skalę SANS objawów, które podlegają szybkim zmianom. Ponadto, niektóre objawy pozycje skali, takie jak uwaga, niedostosowanie afektywne i zubożenie treści wypowiedzi nie są już przez część ekspertów uznawane za objawy negatywne. Zamiast skali SANS w wielu badaniach klinicznych wykorzystuje się Skalę zespołu pozytywnego i negatywnego (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)⁵ lub Krótką psychiatryczną skalę oceny (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS),⁶ ponieważ pozwala to na pełniejszą ocenę objawów psychopatologicznych. Skala PANSS zawiera podskalę oceny objawów negatywnych, która składa się z siedmiu objawów. Nasilenie każdego objawu jest wyrażane za pomocą 7-stopniowej skali, a badający ocenia stan pacjenta na podstawie obserwacji i wywiadu z okresu ostatniego tygodnia. Punkty skali nie obejmują jednak całego za-

kresu objawów negatywnych i niektóre z nich (zaburzenia myślenia abstrakcyjnego, myślenie stereotypowe) odnoszą się bardziej do sfery poznawczej. Skala BPRS zawiera trzy pozycje oceniające „wskaźniki wycofania”: wycofanie emocjonalne, zahamowanie ruchowe i spłycenie afektu.

Lista do oceny zespołu deficytowego (Schedule for Deficit Syndrome) służy raczej do wykrywania pierwotnych, stałych objawów negatywnych niż do ilościowej oceny zmian nasilenia objawów negatywnych w czasie.⁷ Kwestionariusz do oceny objawów negatywnych (Negative Symptom Assessment, NSA-16) został stworzony do wielowymiarowej oceny objawów negatywnych. Uwzględnia współistnienie innych objawów u chorego i reakcję badanego na leki.⁸ Zastosowanie tej skali ma pewne ograniczenia, ale niedawno ponownie wykorzystano ją w badaniach nad leczeniem objawów negatywnych schizofrenii. Według ekspertów National Institute of Mental Health stworzenie nowej skali do oceny objawów negatywnych jest sprawą kluczową, gdyż nowe narzędzie diagnostyczne zdecydowanie ułatwi prowadzenie kolejnych badań klinicznych. Taka skala musi uwzględniać subiektywne i obiektywne aspekty objawów negatywnych, powinna również oceniać wiele wymiarów objawów negatywnych i musi cechować się odpowiednią czułością, która umożliwi ocenę cotygodniowych zmian nasilenia objawów.

Patofizjologia

Lepsze zrozumienie patofizjologii objawów negatywnych w schizofrenii może prowadzić do racjonalnego rozwoju farmakoterapii. Przez wiele lat objawy negatywne wyjaśniano przeważnie według teorii neurobiologicznej, która zakładała, że są one następstwem upośledzenia czynności kory przedczołowej. Dlatego w badaniach podejmowano próby pobudzenia czynności kory przedczołowej za pomocą środków farmakologicznych. Omawiana teoria przewidywała również, że działania leków mogą się nakładać i leki mogą poprawić funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię oraz wpływać korzystnie na objawy negatywne schizofrenii.

Ostatnie badania z zastosowaniem czynnościowego rezonansu magnetycznego potwierdziły rolę dysfunkcji układu limbicznego, co wyznaczyło nowy kierunek rozwoju badań farmakologicznych. Najwięcej spójnych dowodów dotyczy układu nagrody zlokalizowanego w brzusznej części prądkowia. Wyniki badań potwierdziły, że u chorych na schizofrenię z większym nasileniem objawów negatywnych występuje zmniejszenie aktywności neuronów w brzusznej części prądkowia w odpowiedzi na bodźce nagradzające lub nowe.⁹ Takie wyniki sugerują, że niedostateczna czynność układu nagrody może wpły-

wać na procesy uczenia się i motywacji, prowadząc do unikania i apatii. Wykazano również, że nadmierna aktywność jądra migdałowego wiąże się z obecnością objawów negatywnych, a zwłaszcza ze zblednięciem afektu.¹⁰ Poszczególne objawy negatywne mogą powstawać w wyniku różnych procesów neurobiologicznych. Oznacza to, że leczenie objawów negatywnych może wymagać stosowania różnych środków farmakologicznych. Czynnościowy rezonans magnetyczny jest narzędziem pozwalającym powiązać zaburzenia aktywności określonych połączeń mózgu z poszczególnymi grupami objawów. Leki, które pobudzają aktywność neuronów w obszarze brzusznej prądkowia oraz hamują aktywność jądra migdałowego, mogłyby stać się w przyszłości skuteczne wobec objawów negatywnych. Przykładem takiego leku jest oksytocyna. Obecnie prowadzi się badania oceniające wpływ oksytocyny na objawy negatywne.

Leki przeciwpsychotyczne: czy działają na objawy negatywne?

Leki przeciwpsychotyczne są podstawą farmakoterapii chorych na schizofrenię. Ich stosowanie powoduje poprawę w zakresie objawów pozytywnych i wtórnych objawów negatywnych. Wtórne objawy negatywne zależą od wpływu objawów pozytywnych na zachowanie chorego. Uważa się, że niektóre leki z grupy nowszych leków przeciwpsychotycznych, nazywanych też lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji silniej wpływają na objawy depresyjne i lękowe. Ponadto, z ich stosowaniem wiąże się mniejsze ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych. W konsekwencji leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji są skuteczniejsze w stosunku do wtórnych objawów negatywnych, ale nie dowiedziono, aby działały bezpośrednio na pierwotne objawy negatywne schizofrenii.

Leki z innych grup

Zwiększa się liczba badań oceniających wpływ leczenia dodanego (do leków przeciwpsychotycznych) na objawy negatywne. Najczęściej badano wpływ augmentacji lekami przeciwdepresyjnymi, takimi jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory monoaminooksydazy, bupropion i mirtazapina. Uzasadnieniem stosowania takich interwencji jest teoretyczne nakładanie się objawów depresyjnych i negatywnych w zakresie fenomenologii, nieprawidłowości obwodów neuronalnych i wrażliwości na serotoninę. W 2006 roku, w bazie Cochrane opublikowano systematyczny przegląd pięciu wysokiej jakości badań krótkoterminowych (5-12 tygodni) oceniających skuteczność terapii lekiem przeciwdepresyjnym jako terapii dodanej u chorych na schizofre-

nię z silnymi objawami negatywnymi. Analiza wyników tych badań wykazała, że augmentacja lekiem przeciwdepresyjnym nie przyniosła wyraźnych korzyści, ale liczba dostępnych danych była zbyt mała, aby można było wysnuć wiążące wnioski. W 2007 roku przeprowadzono metaanalizę, w której specjalnie oceniono wpływ dołączenia leków z grupy SSRI do leczenia przeciwpsychotycznego. Wyniki tej metaanalizy wykazały, że takie postępowanie nie przyniosło wprawdzie istotnej poprawy u wszystkich badanych, ale w grupie przewlekle chorych na schizofrenię korzyść z stosowania SSRI była wyraźna. Ponadto metaanaliza wykazała, że korzystne wyniki uzyskano w badaniach, w których głównym celem badania była ocena objawów negatywnych.¹¹

Oprócz leków przeciwdepresyjnych przebadano również substancje, które hipotetycznie mogą pobudzać czynność kory przedczołowej. Były to stosowane w ośpieniu inhibitory cholinesterazy, leki pobudzające, takie jak modafinil, oraz substancje nasilające przekazywanie zależne od glicyny na receptorach N-metylo-D-asparaginianowych (NMDA), takie jak D-seryna i D-cykloseryna. Wyniki tych badań nie są jednoznaczne i nie wykazano wyraźnych korzyści ze stosowania jakiegokolwiek konkretnego leku lub grupy leków. W trakcie wielu badań oceniano również przydatność innych, nowych substancji o różnych mechanizmach działania i różnych uzasadnieniach do ich zastosowania. Przebadano: neurosteroid dehydroepiandrosteron, preparaty ziołowe zawierające miłorząb japoński (*Ginkgo biloba*), n-acetylocysteinę, która jest przeciwutleniaczem, antagonistę receptorów opioidowych naltrekson, agonistę receptorów D₁/D₂ pergolid, niezbędne kwasy tłuszczowe, lek przeciwdrgawkowy i normotymiczny lamotryginę,¹² błąkiet metylenowy, będący inhibitorem cykazy guanylowej i ritanserynę, która jest antagonistą receptorów serotoninowych 5HT_{2A/C}. W badaniach z udziałem małych grup i w opisach przypadków wykazywano skuteczność wyżej wymienionych substancji.

W dalszej części artykułu przedstawiono wyniki niedawno opublikowanych badań oceniających wpływ interwencji farmakologicznych na objawy negatywne. Szczególną uwagę poświęcono artykułom opublikowanym po styczniu 2009 roku. W niektórych badaniach pierwszorzędowym celem była ocena poprawy w zakresie objawów negatywnych. Natomiast celem innych badań była ocena poprawy w zakresie objawów ogólnych, funkcji poznawczych i objawów depresyjnych, a ocena poprawy w zakresie objawów negatywnych była celem drugorzędowym. W tym przeglądzie uwzględniono jedynie badania z podwójnie ślepą próbą i kontrolowane placebo, ponieważ tylko taki projekt badania zapewniał najbardziej obiektywną ocenę

skuteczności ocenianego leczenia. W opisie każdego leku uwzględniono sposób działania i przesłanki do zastosowania oraz podsumowano istotne wnioski z badań wraz z komentarzem odnośnie do planu badania, jeśli mógł mieć znaczenie dla uzyskanych wyników.

Przegląd ostatnich badań

Leki przeciwpsychotyczne

W ciągu ostatnich dwóch lat FDA zarejestrowała dwa leki przeciwpsychotyczne do leczenia schizofrenii: iloperidon (Fanapt; firmy Novartis z Bazylei, Szwajcaria) i asenapinę (Saphris, firmy Merck & Co z Whitehouse Station w New Jersey, USA). Obydwa leki są antagonistami receptora D₂ i receptora serotoninowego 5HT₂ (mechanizm wspólny dla większości leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji) i cechują się wyjątkowym działaniem na receptory serotoninowe i noradrenergiczne. Powstaje zatem pytanie, czy taki profil działania jest odpowiedzialny za większą skuteczność leku w zakresie objawów negatywnych i funkcji poznawczych. Chociaż wydaje się, że obydwie leki zmniejszają jednocześnie nasilenie objawów negatywnych, ogólnych i pozytywnych, to jak dotychczas nie ma dowodów, że są one skuteczniejsze w stosunku do objawów negatywnych.

Iloperidon

W pierwszych badaniach skuteczności iloperidonu ocena wpływu na objawy negatywne była drugorzędowym celem badania. Chociaż w badaniach obserwowano, że iloperidon powoduje poprawę w zakresie objawów negatywnych w porównaniu do placebo, to wiązała się ona z poprawą w zakresie objawów pozytywnych i nie była większa niż uzyskana podczas farmakoterapii lekiem porównawczym, takim jak haloperidol lub risperidon.¹³ W dwóch niedawno opublikowanych badaniach oceniano wpływ polimorfizmu genetycznego u ludzi na skuteczność iloperidonu w zakresie objawów negatywnych i pozytywnych.^{14,15}

Asenapina

Podobną sytuację obserwowano w przypadku asenapiny. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono, że jest ona skuteczniejsza niż placebo i u chorych leczonych asenapiną wykazywano poprawę w zakresie objawów negatywnych, pozytywnych i ogólnych. Natomiast badania nie wykazały, że asenapina jest skuteczniejsza niż aktywne leczenie olanzapiną.¹⁶ Ostatnie dane z przeglądów, w których do oceny wyniku leczenia wykorzystano szczegółową skalę NSA-16, dowodzą, że asenapina działa korzystnie na przewlekle nasilone objawy negatywne.¹⁷

Leki przeciwdepresyjne i przeciwłękowe

Mirtazapina

Mirtazapina nasila przekazywanie serotonergiczne i noradrenergiczne przez działanie antagonistyczne w stosunku do określonych receptorów i w odróżnieniu od większości leków przeciwdepresyjnych nie hamuje wychwytu zwrotnego neuroprzekazników. Niektóre wstępne badania wykazywały korzystny wpływ mirtazapiny na objawy negatywne schizofrenii.^{18,19} W minionym roku opublikowano wyniki trzech badań, w których brały udział małe grupy chorych na schizofrenię. W tych badaniach oceniano skuteczność mirtazapiny jako leku dodanego. Abassi i wsp.²⁰ oceniali skuteczność mirtazapiny w połączeniu z risperidonem, a kryteriami włączenia do badania była obecność nasilonych objawów negatywnych. U badanych leczonych mirtazapiną obserwowano większą poprawę wyników w podskali objawów negatywnych i w ogólnej punktacji skali PANSS. Natomiast nie stwierdzono poprawy w podskali objawów pozytywnych, co wskazuje na selektywne, korzystne działanie mirtazapiny na objawy negatywne. Poprawa w zakresie objawów negatywnych nie była prawdopodobnie spowodowana zmniejszeniem nasilenia objawów zespołu depresyjnego, ponieważ z badania wykluczono osoby z wyraźnie zaznaczonymi objawami depresji.

Joffe i wsp.²¹ ocenili skuteczność mirtazapiny dodanej do leków przeciwpsychotycznych pierwszej generacji u chorych z przewlekłymi objawami. Wyniki tego badania dowiodły, że mirtazapina jest wyraźnie lepsza niż placebo pod względem poprawy w zakresie objawów negatywnych. Stwierdzono również poprawę w zakresie objawów pozytywnych. W tym badaniu nie oceniano szczegółowo objawów depresyjnych ani zmian, które mogłyby wpłynąć na zmniejszenie nasilenia objawów negatywnych.

W trzecim z ostatnio opublikowanych badań Berk i wsp. wykazali, że dodanie mirtazapiny do terapii nie wpływa na nasilenie objawów negatywnych ocenianych za pomocą skali PANSS. W wcześniejszym badaniu z udziałem tej grupy pacjentów wykazywano, że leczenie mirtazapiną przynosi poprawę w zakresie objawów negatywnych,²³ ale autorzy sądzą, że nie udało się powtórzyć tych wyników w ostatnim badaniu, ponieważ zastosowano w nim leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji.

Citalopram

Tak jak już wcześniej wspomniano, rezultaty badań skuteczności leków z grupy SSRI (stosowanych jako augmentacja leczenia) w zakresie objawów negatywnych były obie-

cupające. W minionym roku Zisook i wsp.²⁴ zbadali wpływ citalopramu na objawy negatywne u starszych osób. Czas trwania leczenia citalopramem, jako terapii dodanej do standardowego leczenia przeciwpsychotycznego, wynosił 12 tygodni. W tym badaniu głównym celem była raczej ocena wpływu na subkliniczne objawy depresji niż ocena poprawy w zakresie objawów negatywnych. Leczenie citalopramem istotnie zmniejszyło nasilenie objawów depresyjnych i objawów negatywnych oraz poprawiało funkcjonowanie chorych. Nie oceniano jednak zależności między poprawą w zakresie objawów depresyjnych i negatywnych. W tym badaniu stwierdzono terapeutyczny wpływ SSRI na objawy depresji u starszych chorych, ale nie dostarczyło ono nowych dowodów skuteczności SSRI wobec objawów negatywnych.

Reboksetyna

Reboksetyna jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny i wykazywano, że jest ona mniej skuteczna niż inne nowe leki przeciwdepresyjne, chociaż jest zazwyczaj dobrze tolerowana przez chorych. Lek jest od dawna dostępny w Europie i Kanadzie, od 2010 roku ma być także dostępny w Stanach Zjednoczonych. W jednym z badań oceniano wpływ dołączenia reboksetyny do terapii olanzapiną w grupie chorych z niedawno rozpoznaną schizofrenią. Badanie trwało 6 tygodni i nie wykazano w nim korzystnego wpływu reboksetyny na funkcje poznawcze i objawy kliniczne.²⁵ Krótki czas trwania badania, niewielka grupa oraz fakt, że badanie przeprowadzono w ostrej fazie choroby, mogły wpływać na brak korzyści reboksetyny.

Buspiron

Buspiron jest niebenzodiazepinowym lekiem przeciwłękowym. Jego mechanizm działania polega na częściowym antagonizmie w stosunku do receptora serotoninowego 5-HT_{1A}, lek może również wpływać na receptor D₂ i receptory noradrenergiczne. We wcześniejszych badaniach wykazywano poprawę w zakresie funkcji poznawczych i brak poprawy w zakresie objawów negatywnych po dołączeniu buspironu do zasadniczego leczenia.²⁶ Piskulic i wsp.²⁷ wykazali w badaniu z udziałem małej liczby chorych, że zastosowanie buspironu jako augmentacji nie miało żadnego wpływu na objawy negatywne i pozytywne ani na funkcjonowanie poznawcze badanych. W rzeczywistości podczas leczenia buspironem obserwowano niewielki wzrost nasilenia objawów negatywnych. A zatem, biorąc pod uwagę ograniczoną liczbę dostępnych badań, można stwierdzić, że buspiron nie jest skuteczny w leczeniu objawów negatywnych.

Leki prokognitywne/pobudzające

Wynik badań dowodzą, że u chorych na schizofrenię występuje zmniejszenie liczby cholinergicznym receptorów nikotynowych w hipokampie,²⁸ korze i prążkowi.²⁹ Zmiany te mogą wiązać się z zaburzeniami funkcji poznawczych. W badaniach stwierdzono, że stosowanie leków nasilających przekąźnictwo cholinergiczne we wczesnej fazie choroby Alzheimerera poprawia funkcje poznawcze i zmniejsza zaburzenia zachowania. Inny lek, memantyna, hamuje przekąźnictwo glutaminergiczne i zmniejsza potencjalnie toksyczną nadpobudliwość neuronów. Lek ten może spowolnić pogarszanie się stanu pacjenta w zaawansowanej fazie choroby.

Donepezil

W 12-tygodniowym badaniu wzięło udział 30 osób w młodym i średnim wieku chorujących na schizofrenię. Pacjenci byli przeważnie pod opieką ambulatoryjną. Osoby zakwalifikowane do badania przyjmowały stałą dawkę risperidonu, a kwalifikacja do augmentacji donepezilem była losowa.³⁰ Funkcje poznawcze oceniano za pomocą baterii testów psychologicznych na początku badania, po 8 i 12 tygodniach leczenia. Stwierdzono, że augmentacja donepezilem nie wpływa na funkcje neuropsychologiczne, ale w grupie leczonych donepezilem zaobserwowano większą poprawę w zakresie objawów negatywnych w 12 tygodniu leczenia. Na koniec badania chorzy w obydwu grupach leczenia (donepezil i placebo) uzyskiwali mniejszą liczbę punktów w skalach oceniających nasilenie objawów, co świadczy o korzystnym wpływie risperidonu niezależnie od wyboru leku dodanego.

Galantamina

W badaniu przeprowadzonym przez Conleya i wsp.³¹ oceniano wpływ augmentacji galantaminą na objawy schizofrenii, a zwłaszcza na objawy negatywne. Zgodnie z planem badania utworzono dwie grupy, o porównywalnych cechach demograficznych i podobnym nasileniu objawów chorobowych na początku badania. Wszyscy badani otrzymywali lek przeciwpsychotyczny, u chorych nie stwierdzono obecności objawów pozapiramidowych. Uczestnicy badania zostali losowo przydzieleni do leczenia placebo lub galantaminą w dawce początkowej 8 mg/24 h, którą stopniowo zwiększano o 8 mg/24 h w odstępach 4-tygodniowych. Wyniki badania nie wykazały istotnych zmian w łącznej punktacji skali SANS i BPRS. U leczonych galantaminą zaobserwowano jednak zmniejszenie punktacji w podskali oceniającej alogię i spłycenie afektu. Ograniczeniem tego badania było to, że do leczenia zakwalifikowano „stabilnie przewlekłe” chorych, ponieważ w tej grupie pacjentów objawy chorobowe, a więc również objawy negatywne mają minimalne nasilenie.

Memantyna

Lieberman i wsp.³² wykazali, że augmentacja memantyną nie wpływa na pozytywne i negatywne objawy rezydualne. Przeciwnie wyniki uzyskali De Lucena i wsp.,³³ ponieważ w ich badaniu okazało się, że dołączenie memantyny do klozapiny u chorych na schizofrenię lekooporną przyniosło poprawę w zakresie objawów pozytywnych i negatywnych.

Atomoksetyna

Za potencjalnie korzystnym działaniem atomoksetyny u chorych na schizofrenię przemawia mechanizm działania tego leku, który polega na selektywnym blokowaniu wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy w korze przedczołowej. Wiadomo, że obszar kory przedczołowej odgrywa pewną rolę w zaburzeniach funkcji poznawczych w schizofrenii. Przeprowadzono dwa badania pilotażowe z udziałem małej liczby chorych na schizofrenię. W tych badaniach oceniano wpływ atomoksetyny na funkcje poznawcze u pacjentów w stabilnej fazie choroby,^{34,35} a pierwotnym celem była ocena funkcji poznawczych za pomocą standaryzowanych testów neuropsychologicznych. Wyniki obydwu badań nie wykazały żadnych istotnych zmian w zakresie funkcji poznawczych ani zmian w nasileniu objawów pozytywnych i negatywnych.

Modafinil

Chociaż modafinil jest często zaliczany do leków pobudzających, to różni się od nich mechanizmem działania. Działanie modafinilu polega na selektywnej aktywacji obszaru podwzgórza, co pobudza procesy czuwania. Przeprowadzono 8-tygodniowe badanie pilotażowe, w którym oceniono wpływ modafinilu na objawy negatywne, procesy poznawcze i procesy czuwania/uczucie zmęczenia u chorych leczonych klozapiną. W badaniu wzięło udział 35 chorych w średnim wieku.³⁶ Leczenie modafinilem nie wpłynęło istotnie na objawy i funkcje poznawcze u chorych zakwalifikowanych do badania. Uzyskane wyniki były odmienne niż wnioski z wcześniejszego badania oceniającego działanie modafinilu po podaniu pojedynczej dawki.³⁷ Autorzy zwrócili uwagę na możliwość powstania tachyfilaksji na lek podczas przewlekłego przyjmowania.

Agoniści receptora NMDA

Podanie antagonistów receptora NMDA (kanału jonowego) zdrowym osobom może wywoływać u nich objawy podobne do schizofrenii, takie jak: objawy pozytywne, objawy negatywne i zaburzenia poznawcze.³⁸ Zrozumienie tego zjawiska prowadziło w kierunku rozwoju badań nad wybranymi substancjami, które działają na receptor NMDA (glicyna i cykloseryna, które pobudzają kompleks receptora NMDA), ale wyniki przeprowadzo-

nych badań były niespójne. W badaniach przeprowadzonych na gryzoniach i ssakach nienależących do rzędu naczelnych wykazano, że pojedyncza dawka cykloseryny poprawia procesy uczenia się i zapamiętywanie, natomiast przewlekłe podawanie tego leku wiąże się z ryzykiem powstania uzależnienia i tachyfilaksji.³⁹

Cykloseryna

Goff i wsp.⁴⁰ przeprowadzili wstępne badania oceniające wpływ D-cykloseryny na objawy negatywne i funkcje poznawcze. Do badania włączono 38 chorych stosujących leki przeciwpsychotyczne w warunkach ambulatoryjnych, nie kwalifikowano chorych przyjmujących klozapinę. Pacjenci byli losowo przydzielani do leczenia D-cykloseryną w dawce 50 mg lub placebo, D-cykloserynę podawano raz w tygodniu. U badanych oceniano nasilenie objawów klinicznych, działania niepożądane i funkcje poznawcze. Wykazano, że w porównaniu do placebo stosowanie D-cykloseryny raz na tydzień przez 8 tygodni powodowało poprawę w zakresie objawów negatywnych, jednak wynik ten był częściowo zależny od pogorszenia się objawów negatywnych w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Autorzy uznali, że są to wstępne wnioski, ale zmiana w nasileniu objawów negatywnych świadczy o tym, że D-cykloseryna wpływa na objawy negatywne.

Sarkozyna i D-seryna

Skuteczność obydwu leków oceniono w 6-tygodniowym badaniu. Celem badania była ocena wpływu leków, jako terapii dodanej na nasilenie objawów i funkcjonowanie pacjentów.⁴¹ U osób zakwalifikowanych do badania stale utrzymywały się objawy kliniczne. W badaniu brali udział pacjenci leczeni w warunkach ambulatoryjnych. Wszyscy chorzy w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie przyjmowali stałą dawkę risperidonu. Uczestników badania w losowy sposób przydzielano do 3 grup leczenia: sarkozyną (N-metyloglicyna), D-seryną lub placebo. W grupie leczonych sarkozyną obserwowano poprawę pod względem wszystkich ocenianych parametrów. Skuteczność leczenia D-seryną była ograniczona do objawów ogólnych i funkcjonowania. Obydwa leki były dobrze tolerowane przez pacjentów, ale zastosowanie stałej dawki leków w badaniu wykluczyło możliwość odpowiedzi na pytanie, czy większa dawka D-seryny może zwiększyć jej skuteczność.

Neurosteroidy/Substancje hormonalnie czynne

Pregnenolon

Aktualnie obserwuje się wzrost zainteresowania mechanizmami neuroendokrynnymi w schizofrenii. Prowadzone są badania nad

mechanizmem działania neurosteroidów i ich wpływem na objawy negatywne i deficyty poznawcze. Marx i wsp.⁴² ocenili wpływ pregnenolonu na objawy negatywne i zaburzenia poznawcze. Pregnenolon jest prekursorem wszystkich hormonów steroidowych i w Stanach Zjednoczonych jest sprzedawany bez recepty, jako suplement diety. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że pregnenolon poprawia procesy uczenia się i pamięć przez pobudzanie aktywności neuronów glutaminergicznym NMDA. Pregnenolon jest metabolizowany do allopregnenolonu, który działa podobnie do kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Teoretycznie substancja o takich właściwościach może normalizować deficyty potencjału hamującego, które występują u chorych na schizofrenię. Powrót do normy zachodzi dzięki wzmocnieniu aktywacji neuronów pośredniczących zależnych od receptorów NMDA oraz nasileniu hamowania zależnego od GABA. W badaniu z udziałem niewielkiej liczby chorych oceniono wpływ 8-tygodniowej augmentacji pregnenolonem. Do badania włączono głównie mężczyzn leczonych stałymi dawkami leków przeciwpsychotycznych. Po dołączeniu pregnenolonu do leczenia przeciwpsychotycznego zaobserwowano zmniejszenie nasilenia objawów negatywnych mierzone w skali SANS, ale nie zanotowano zmian w podskali objawów negatywnych skali PANSS.

Raloksyfen

Raloksyfen jest modulatorem receptorów estrogenowych i nasila czynność receptorów estrogenowych w mózgu. Kulkarni i wsp.⁴³ przeprowadzili dwa badania, w których oceniano wpływ augmentacji raloksyfenem na objawy schizofrenii. W badaniach brały udział niewielkie grupy kobiet po menopauzie. Wyniki badań wykazały, że raloksyfen działa w sposób zależny od dawki na objawy pozytywne i zmniejsza ich nasilenie, ale nie wpływa na objawy negatywne. Chociaż badania oceniające wpływ neurosteroidów na objawy negatywne schizofrenii wykazały korzyść ze stosowania pregnenolonu i brak efektu estrogenowego, to ustalenie, czy stosowanie neurosteroidów przynosi korzyści w tym zakresie wymaga badań z udziałem większych grup chorych.

Publikacje pojedynczych badań nad innymi substancjami

Minocyklina

Minocyklinie przypisuje się właściwości neuroprotektcyjne. Lek ten należy do grupy antybiotyków i nie jest do końca wyjaśnione, w jaki sposób miałyby powodować takie działanie. Uważa się, że minocyklina może wpływać na skutki toksycznego działania tlenu azotu, regulację układu dopaminergicznego

i procesy apoptozy. W dwóch wcześniejszych badaniach prowadzonych metodą otwartej próby wykazywano, że minocyklina poprawia skuteczność leczenia przeciwpsychotycznego. Projekt badania przeprowadzonego Levkovitza i wsp.⁴⁴ różnił się od innych badań uwzględnionych w tym przeglądzie. Wzięły w nim udział młode osoby w ostrej fazie choroby, u których dopiero niedawno włączono leczenie przeciwpsychotyczne. W ciągu 24-tygodniowego badania zaobserwowano, że u chorych leczonych minocykliną zmniejszało się nasilenie objawów negatywnych (cel pierwszorzędowy), od 14 tygodnia badania poprawiał się ich stan psychiczny i wybrane funkcje poznawcze. Pod koniec badania w obydwu grupach leczenia obserwowano podobny stopień poprawy w zakresie objawów pozytywnych, które oceniano za pomocą podskali objawów pozytywnych skali PANSS. Ponadto okazało się, że w przybliżeniu połowa badanych leczonych minocykliną schudła, natomiast wszyscy chorzy, którzy otrzymywali placebo, przytyli. Wyniki tego badania są interesujące, ale należy uznać je za wstępne. Wymagają powtórzenia, ponieważ mniej niż połowa chorych ukończyła badanie.

Lamotrygina i pochodne kwasu walproinowego

Chociaż nie ma mocnych dowodów naukowych na uzasadnienie łączenia leków normotymicznych i przeciwpsychotycznych, to taka polifarmakoterapia jest częsta u chorych z przewlekłymi objawami psychotycznymi. W 12-tygodniowym badaniu Glick i wsp.⁴⁵ porównali skuteczność dołączenia lamotryginy i pochodnych kwasu walproinowego do leku przeciwpsychotycznego. Do badania włączono chorych w stabilnym stanie psychicznym, których leczono w warunkach ambulatoryjnych. Badacze wykazali, że dołączenie leków normotymicznych nie wpływa na ogólny stan pacjenta i wyniki uzyskane w skali PANSS. W badaniu wzięła udział mała grupa pacjentów i nie stwierdzono żadnych innych znaczących różnic między badanymi grupami.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe

W badaniach oceniających skuteczność metod zapobiegania psychozie u osób z grupy ryzyka wykazywano różną efektywność leczenia risperidonem⁴⁶ i olanzapiną.⁴⁷ Każda interwencja, która może opóźnić początek psychozy u młodych osób z objawami prodromalnymi, daje nadzieje na przyszłość. Chociaż w badaniach wykazywano, że u chorych na schizofrenię występuje zaburzenie metabolizmu kwasów tłuszczowych, to próby podawania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w celu wzmocnienia integralności błon neuronalnych przynosiły niejed-

noznaczne wyniki.^{48,49} W pierwszym badaniu, które oceniało skuteczność stosowania kwasów tłuszczowych w zakresie opóźnienia początku choroby, wzięło udział 81 młodych osób z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia psychozy. Uczestników tego badania losowo przydzielano do dwóch grup: do grupy, w której stosowano wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, i do grupy placebo, które podawano w postaci oleju.^{50**} Czas leczenia kwasami tłuszczowymi lub placebo wynosił 12 tygodni, a schemat badania pozwalał na kontynuację wcześniej włączonego leczenia psychotropowego i dalszą obserwację przez kolejne 40 tygodni. Odsetek osób, u których doszło do zmiany stanu psychicznego i ujawnienia się: psychozy, schizofrenii i zaburzeń podobnych do schizofrenii, był znacznie niższy w grupie leczonej kwasami tłuszczowymi omega-3 i wynosił 4,9%, podczas gdy w grupie placebo 27,5%. Podobne wyniki uzyskano w zakresie wtórnych punktów końcowych badania, ponieważ w grupie osób leczonych kwasami omega-3 zaobserwowano mniejsze

nasilenie objawów pozytywnych i negatywnych w 12 tygodniu badania, po 6 i 12 miesiącach obserwacji. Wyników tego badania nie należy uogólniać na wszystkie grupy ryzyka, ponieważ kryteria ryzyka wystąpienia psychozy zostały tu bardzo szczegółowo określone. Ponadto, dłuższy okres katamnezy może spowodować, że zmieni się odsetek osób, u których dojdzie do ujawnienia się choroby. Omawiane badanie dostarcza bardzo ciekawych, aczkolwiek jak dotąd wstępnych dowodów na skuteczność wielonienasyconych kwasów tłuszczowych już w fazie objawów ostrzegawczych psychozy. Stosowanie tych substancji łączy się z niewielką liczbą działań niepożądanych i prawdopodobnie przez swoje działanie neuroprotektoryjne może chronić lub opóźnić ujawnienie się pełnoobjawowej choroby psychicznej.

Podsumowanie

Objawy negatywne u chorych na schizofrenię wiążą się ze znacznym i przewlekłym upośledzeniem funkcjonowania. Chorzy

z objawami negatywnymi są społecznie niedostosowani, nawet po ustąpieniu ostrych objawów psychotycznych. Z różnych powodów nie wciąż nie przeprowadzono wystarczającej liczby badań nad nowymi lekami i farmakoterapią objawów negatywnych. Na taki stan rzeczy wpływają: skupianie się lekarzy na terapii objawów pozytywnych, trudności w rzetelnej ocenie objawów negatywnych, nie w pełni poznana patofizjologia i konieczność stosowania potencjalnie długiej interwencji terapeutycznej w stosunku do objawów negatywnych. Część przeprowadzonych badań dotyczyła leczenia objawów negatywnych, natomiast inne skupiały się głównie na objawach pozytywnych, depresyjnych i zaburzeniach poznawczych. Takie podejście być może sprzyja uzyskiwaniu przez badaczy dobrych wyników, ale może również spowodować, że uzyskana w badaniu poprawa dotyczy raczej wtórnych niż pierwotnych objawów negatywnych.

W tym artykule dokonano przeglądu badań farmakologicznych, które zostały

TABELA

Przegląd niedawnych badań na temat farmakoterapii objawów negatywnych schizofrenii

Badanie	Liczba osób, badany lek w poszczególnych grupach, n ^a	Średni wiek chorych w latach	Dawki leków	Czas trwania badania w tygodniach	Narzędzie wybrane do oceny objawów negatywnych	Wyniki
Abbasi i wsp. ²⁰ (2010)	19 placebo, 19 mirtazapina	34	15-30 mg/24 h (średnio 28 mg)	8	PANSS ^b – skala pełna i podskala objawów negatywnych	Mirtazapina > placebo, w skali pełnej PANSS i podskali objawów negatywnych ^b
Akhondzadeh i wsp. ³⁰ (2008)	15 placebo, 15 donepezil	33	10 mg/24 h	12	PANSS ^b – skala pełna i podskala objawów negatywnych	Donepezil > placebo, w skali pełnej PANSS i podskali objawów negatywnych
Amminger i wsp. ^{50**} (2010)	33 placebo, 34 kwasy tłuszczowe omega-3	16	220 mg/24 h	12	PANSS – skala pełna i podskala objawów negatywnych	Kwasy tłuszczowe omega-3 > placebo, w skali pełnej PANSS i podskali objawów negatywnych
Berk i wsp. ²² (2009)	20 placebo, 18 mirtazapina	37	30 mg/24 h	6	Skala PANSS ^b	Leczenie mirtazapiną nie miało istotnego wpływu na wyniki
Conley i wsp. ³¹ (2009)	38 placebo, 35 galantamina	50	8-24 mg/24 h (średnio 16 mg)	12	BPRS – skala pełna, skala SANS ^b	Galantamina > placebo, w zakresie alogii i spycienia afektu
De Lucena i wsp. ³³ (2009)	11 placebo, 11 memantyna	35	20 mg/24 h	12	BPRS – skala pełna ^b i podskala objawów negatywnych ^b	Leki > placebo, w skali pełnej BPRS i podskali objawów negatywnych
Freudenreich i wsp. ³⁶ (2009)	16 placebo, 19 modafinil	45	100-300 mg/24 h (średnio 250 mg)	8	Skala SANS, PANSS – podskala objawów negatywnych	Leczenie modafinilem nie miało istotnego wpływu na wyniki
Glick i wsp. ⁴⁵ (2009)	8 placebo, 8 lamotrygina, 9 pochodne kwasu walproinowego	Na	Lamotrygina, 100-400 mg/24 h; pochodne kwasu walproinowego, 1-4 g/24 h	12	Skala PANSS	Leczenie lamotryginą i pochodnymi kwasu walproinowego nie miało istotnego wpływu na wyniki
Goff i wsp. ⁴⁰ (2008)	19 placebo, 19 cykloseryna	49	50 mg/ tydz.	8	Skala pełna SANS ^b	Lek > placebo, w skali pełnej SANS
Joffe i wsp. ²¹ (2009)	19 placebo, 20 mirtazapina	46	30 mg/24 h	6	PANSS ^b – skala pełna i podskala objawów negatywnych	Mirtazapina > placebo, w skali pełnej PANSS i podskali objawów negatywnych

opublikowane w kilku ostatnich latach (tabela). Przegląd ukazuje ogólny stan wiedzy na temat farmakoterapii objawów negatywnych. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych i przeciwdepresyjnych nie przynosi istotnej poprawy w zakresie objawów negatywnych. Mechanizm działania leków poprawiających funkcje poznawcze, leków pobudzających i neurosteroidów jest podobny i dlatego mogą one korzystnie wpływać na objawy negatywne. W badaniach nie udało się jednak wykazać, aby ich stosowanie przynosiło stałą poprawę. Wyniki badań jednoznacznie potwierdzają, że jedynie agoniści NMDA korzystnie wpływają na objawy negatywne u chorych na schizofrenię. W ciągu ostatnich 15 lat poświęcono wiele uwagi tej grupie leków, ale przeprowadzone dotychczas badania nie zaowocowały włączeniem agonistów NMDA do standardów leczenia schizofrenii. Badania, które miały udowodnić skuteczność koncepcji leczenia minocykliną i kwasami tłuszczowymi omega, wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach

z udziałem większych grup chorych. Konieczna będzie również dokładniejsza ocena zmian w zakresie objawów negatywnych.

Chociaż żadne z ostatnich badań nie było rozstrzygające, to liczba zbadanych potencjalnych leków podkreśla znaczenie i możliwości poszukiwań skutecznego leczenia objawów negatywnych schizofrenii. Dalszy rozwój wiedzy w tym zakresie może powiększyć skalę wyzwań, ale jednocześnie może też zwiększyć szansę na sukces. Do powodzenia kolejnych badań może przyczynić się zastosowanie standaryzowanych skal klinicznych, które wiarygodnie ocenią nasilenie objawów negatywnych i będą wrażliwe na zmiany tych objawów, połączenie farmakoterapii z interwencjami behawioralnymi, dłuższy czas badań (choć wiąże się to z ryzykiem zmniejszenia liczby pacjentów pozostających w badaniu) oraz uwzględnienie genetyki, które może mieć wpływ na indywidualne różnice w ujawnianiu się objawów negatywnych i ich podatności na leczenie.

Translated and reprinted with permission from Current Medicine Group LLC and Springer Science+Business Media. © Current Medicine Group LLC 2010. Neither of these parts assume any responsibility for the accuracy of the translation from English or endorse or recommend any commercial products, services, or equipment. All Rights Reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in an information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission.

Przetłumaczono i przedrukowano za zgodą Current Medicine Group LLC and Springer Science+Business Media. © Current Medicine Group LLC 2010. Żadna ze stron nie ponosi odpowiedzialności za dokładność tłumaczenia ani nie popiera, ani nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń. Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana, przechowywana lub przekazywana elektronicznie lub w innej formie bez pisemnej zgody.

Piśmiennictwo

- szczególnie interesujące
- wybitnie interesujące

1. Liddle P: The symptoms of chronic schizophrenia: a reexamination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1987,151:145-151.
2. Milev P, Ho BC, Arndt S, Andreasen NC: Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2005,162:495-506.

TABELA

Przegląd niedawnych badań na temat farmakoterapii objawów negatywnych schizofrenii (cd)

Badanie	Liczba osób, badany lek w poszczególnych grupach, n ^a	Średni wiek chorych w latach	Dawki leków	Czas trwania badania w tygodniach	Narzędzie wybrane do oceny objawów negatywnych	Wyniki
Kelly i wsp. ³⁵ (2009)	12 placebo, 10 atomoksetyna	49	40-80 mg/24 h (średnio, 70 mg)	8	Skala pełna SANS	Leczenie nie wpływało istotnie na objawy negatywne
Kulkarni i wsp. ⁴³ (2010)	22 raloksyfen, 13 placebo	53	60 mg (n=9), 120 mg (n=13)	12	PANSS ^b – skala pełna i podskala objawów negatywnych ^b	Raloksyfen (120mg) > placebo, w skali pełnej PANSS ale nie w podskali objawów negatywnych
Lane i wsp. ^{41*} (2009)	18 placebo, 20 D-seryna, 19 sarkozyna	31	2 g/24 h D-seryna; 2 g/24 h sarkozyna	6	Skala pełna SANS ^b	Sarkozyna > placebo, w skali SANS; leczenie D-seryną wpływało jedynie na objawy ogólne
Levkovitz i wsp. ⁴⁴ (2010)	8 placebo, 13 minocyklina	25	200 mg/24 h	24	Skala pełna SANS ^b	Lek > placebo, w skali pełnej SANS
Lieberman i wsp. ³² (2009)	66 placebo, 69 memantyna	40	20 mg/24 h	8	PANSS – podskala objawów negatywnych	Nie stwierdzono różnic w ocenie
Marx i wsp. ⁴² (2009)	8 placebo, 9 pregnenolon	51	100-500 mg/24 h (średnio, 350 mg)	10	Skala SANS ^b i PANSS – podskala objawów negatywnych	Pregnenolon > placebo, w skali pełnej SANS i podskali SANS do oceny afektu
Piskulic i wsp. ²⁷ (2009)	6 placebo, 8 buspiron	40	15-30 mg/24 h (średnio, 21,6 mg)	6	PANSS ^b – skala pełna i podskala objawów negatywnych ^b , skala SANS ^b	Leczenie nie wpływało istotnie na objawy negatywne ^b
Poyurovsky i wsp. ²⁵ (2009)	17 placebo, 16 reboksetyna	31	4 mg/24 h	6	Skala SANS	Leczenie reboksetyną nie wpływało istotnie na wyniki
Sacco i wsp. ³⁴ (2009)	5 placebo, 7 atomoksetyna	Na	40 (n=4) lub 80 (n=3) mg/24 h	2	Skala PANSS	Leczenie nie wpływało istotnie na objawy negatywne
Zisook i wsp. ²⁴ (2009)	72 placebo, 77 citalopram	52	20 mg/24 h	12	PANSS – podskala objawów negatywnych	Lek > placebo, w podskali SANS oceniającej objawy negatywne

^aLiczba osób uwzględnionych w analizie wyników badania, ^bPierwotny cel badania.

BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) – Krótka psychiatryczna skala oceny; NA – dane nie dostępne; PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) – Skala zespołu pozytywnego i negatywnego; SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) – Skala oceny objawów negatywnych

3. Buchanan RW, Davis M, Goff D, et al.: A summary of the FDANIMH- MATRICSworshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005,31:5-19.
4. Andreasen NC: *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City, IA: University of Iowa; 1983.
5. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987,13:261-276.
6. Overall JE, Gorham DR: The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962,10:799-812.
7. Kirkpatrick RW, Buchanan PD, McKenney LD, et al.: The Schedule for the Deficit Syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1989,30:119-123.
8. Alphs L, Summerfelt A, Lan H, Muller RJ: The Negative Symptom Assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1989,25:159-163.
9. Juckel G, Schlagenhauf F, Koslowski M, et al.: Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia. *Neuroimage* 2006,29:409-416.
10. Gur RE, Loughhead J, Kohler, CG, et al.: Limbic activation associated with misidentification of fearful faces and flat affect in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007,64:1356-1366.
11. Sepehry AA, Potvin S, Élie R, Stip E: SSRI add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007,68:604-610.
12. Zoccali R, MuscatelloMR, Bruno A, et al.: The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007,93:109-116.
13. Potkin SG, Litman RE, Torres R, Wolfgang CD: Efficacy of iloperidone in the treatment of schizophrenia: initial phase 3 studies. *J Clin Psychopharmacol* 2008,28:S4-S11.
14. Thompson A, Lavedan C, Volpi S: Absence of weight gain association with the HTRC-759C/T polymorphism in patients with schizophrenia treated with iloperidone. *Psychiatr Res* 2010,165:271-273.
15. Volpi S, Potkin SG, Malhotra AK, et al.: Applicability of a genetic signature for enhanced iloperidone efficacy in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2009,70:801-809.
16. Emsley R, Doelder PD, Schoemaker J, Naber D: Long-term safety of asenapine in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2008,98(Suppl):1-48.
17. Weber J, McCormack PL: Asenapine. *CNS Drugs* 2009,23:781-792.
18. Zoccali R, MuscatelloMR, Cedro C, et al.: The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004,19:71-76.
19. Berk M, Ichim C, Brook S: Efficacy of mirtazapine add on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001,16:87-92.
20. Abbasi SH, Behpournia H, Ghoreschi A, et al.: The effect of mirtazapine add on therapy to risperidone in the treatment of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2010,116:101-106.
21. Joffe G, Terevnikov V, Joffe M, et al.: Add-on mirtazapine enhances antipsychotic effect of first generation antipsychotics in schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2009,108:245-251.
22. Berk M, Gama CS, Sundram S, et al.: Mirtazapine add-on therapy in the treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009,24:233-238.
23. Berk M, Ichim C, Brook S: Efficacy of mirtazapine add-on therapy to haloperidol in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001,16:87-92.
24. Zisook S, Kasckow JW, Golshan S, et al.: Citalopram augmentation for subsyndromal symptoms of depression in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009,70:562-571.
25. Poyurovsky M, Faragian S, Fuchs C, et al.: Effect of the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine on cognitive dysfunction in schizophrenia patients: an add-on, double-blind placebo-controlled study. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2009,46:213-220.
26. Sumiyoshi T, Park S, Jayatilake K, et al.: Effect of buspirone, a serotonin1A partial agonist, on cognitive function in schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007, 95:158-168.
27. Piskulic D, Olver JS, Maruff P, Norman TR: Treatment of cognitive dysfunction in chronic schizophrenia by augmentation of atypical antipsychotics with buspirone, a partial 5-HT1A receptor agonist. *Hum Psychopharmacol* 2009,24:437-446.
28. Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S: Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995,38:22-33.
29. Breese CR, Lee MJ, Adams CE, et al.: Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2000,23:351-364.
30. Akhondzadeh S, Gerami M, Noroozian M, et al.: A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil adjunctive treatment to risperidone in chronic and stable schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008,32:1810-1815.
31. Conley RR, Boggs DL, Kelly DL, et al.: The effects of galantamine on psychopathology in chronic stable schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2009,32:69-74.
32. Lieberman JA, Papadakis K, Csernansky J, et al.: A randomized, placebo-controlled study of memantine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009,34:1322-1329.
33. De Lucena D, Fernandes BS, BerkM, et al.: Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *J Clin Psychiatry* 2009,70:1416-1423.
34. Sacco KA, Creedon C, Reutenauer EL, et al.: Effects of atomoxetine on cognitive function and cigarette smoking in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009, 107:332-333.
35. Kelly DL, Buchanan RW, Boggs DL, et al.: A randomized double-blind trial of atomoxetine for cognitive impairments in 32 people with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2009,70:518-525.
36. Freudenreich O, Henderson DC, Macklin EA, et al.: Modafinil for clozapine-treated schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Psychiatry* 2009,70:1674-1680.
37. Turner DC, Clark I, Pomarol-Clotet E, et al.: Modafinil improves cognition and attentional set shifting in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2004,29:1363-1373.
38. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al.: Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994,51:199-214.
39. Quartermain D, Mower J, Rafferty MF, et al.: Acute but not chronic activation of the NMDA-coupled glycine receptor with D-cycloserine facilitates learning and retention. *Eur J Pharmacol* 1994,257:7-12.
40. Goff DC, Cather C, Gottlieb JD, et al.: Once-weekly D-cycloserine effects on negative symptoms and cognition in schizophrenia: an exploratory study. *Schizophr Res* 2008,106:320-327.
41. • Lane HY, Lin CH, Huang YJ, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison study of sarcosine (N-methylglycine) and D-serine add-on treatment for schizophrenia. *Sarkozyny jest pośrednim produktem metabolizmu glicyny. Blokowanie transportera glicyny zwiększa stężenie glicyny w mózgu i poprawia funkcjonowanie receptora NMDA. U tym badaniu u 60 chorych na przewlekłą schizofrenię stosowanie sarkozyny wiązało się z poprawą w zakresie objawów negatywnych i jakości życia w porównaniu z seryną i placebo.*
42. Marx CE, Keefe RSE, Buchanan RW, et al.: Proof-of-concept trial with the neurosteroid pregenolone targeting cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2009,34: 1885-1903.
43. Kulkarni J, Gurvich C, Lee SJ, et al.: Piloting the effective therapeutic dose of adjunctive selective estrogen receptor modulator treatment in postmenopausal women with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 2010,35:1142-1147.
44. • Levkovitz Y, Mendlovich S, Riwkes S, et al.: A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2010,71:138-149. *W badaniach na zwierzętach stwierdzono działanie neuroprotektynne należące do tetracyklin drugiej generacji minocykliny przez wpływ na kompleks receptora NMDA. W tym badaniu 70 chorych na schizofrenię w początkowej fazie losowo przydzielono do leczenia minocykliną lub placebo przez 5 miesięcy. Minocyklina była dobrze tolerowana i powodowała poprawę objawów negatywnych i funkcji wykonawczych.*
45. Glick ID, Bosch J, Casey DE: A double-blind randomized trial of mood stabilizer augmentation using lamotrigine and valproate for patients with schizophrenia who are stabilized and partially responsive. *J Clin Psychopharmacol* 2009,29:267-271.
46. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, et al.: Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002,59:921-928.
47. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, et al.: Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006,163:790-799.
48. Freeman MP, Hibbeln JR, Wisner KL, et al.: Omega-3 fatty acids: evidence basis for treatment and future research in psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2006, 67: 1954-1967.
49. Joy CB, Mumby-Croft R, Joy LA: Polyunsaturated fatty acid supplementation for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3: CD001257.
50. •• Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, et al.: Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders. *U młodych osób obciążonych ryzykiem zachorowania na schizofrenię głównym celem leczenia jest konwersja do psychozy. Zaburzenie metabolizmu kwasów tłuszczowych może wiązać się z etiologią schizofrenii. W tym badaniu u 81 młodych osób z podprogowymi objawami psychozy, stosowanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych przez 12 tygodni, było związane ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju psychozy przez ponad rok.*