

## Strategie prokognitywne w potencjalizacji terapii przeciwpsychotycznej w schizofrenii

### Procognitive strategies in the augmentation of antipsychotic therapy in schizophrenia

Justyna Holka-Pokorska

Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2012; 7, 3: 130–138

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Justyna Holka-Pokorska  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa  
tel. +48 22 45 82 800  
e-mail: pokorska@ipin.edu.pl

#### Streszczenie

Współczesne leki przeciwpsychotyczne o mechanizmie antydopaminergicznym uzupełnionym mechanizmem serotoninergicznym nie są zadowalająco skuteczne w odniesieniu do objawów negatywnych i kognitywnych w schizofrenii. Dotychczas nie wypracowano jednak efektywnych strategii farmakoterapeutycznych czy rehabilitacyjnych wobec powyższych objawów występujących w przebiegu schizofrenii. Celem niniejszej pracy jest omówienie podstaw teoretycznych, wybranych badań eksperymentalnych oraz badań klinicznych dotyczących stosowania terapii skojarzonej w schizofrenii na podstawie interwencji mogących wywierać wpływ prokognitywny. Jednym z kierunków rozwoju farmakoterapii schizofrenii może się stać „racjonalna polipragmazja” mająca na celu poprawę funkcjonowania poznawczego. Dlatego też badane są preparaty o hipotetycznym działaniu prokognitywnym opartym na receptorach glutaminianergicznym NMDA, nikotynowych receptorach cholinergicznym lub receptorach dopaminergicznym D1. Efekty kliniczne wymienionych grup preparatów nie okazały się dotychczas zadowalające. Z drugiej strony intensywnym badaniom w tym kierunku poddawane są leki z grupy agonistów lub pozytywnych modulatorów receptorów mGlu grupy 2, mGlu grupy 3 oraz mGlu grupy 5. Wymienione substancje w badaniach przedklinicznych okazały się efektywne wobec objawów psychotycznych oraz kognitywnych w schizofrenii. W niektórych spośród dotychczasowych badań klinicznych dotyczących preparatów o działaniu glutaminianergicznym udało się częściowo udowodnić, że stosowanie substancji z tej grupy może przynieść poprawę w zakresie objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii. Z kolei prokognitywny efekt tych substancji potwierdzono jedynie w badaniach eksperymentalnych.

**Słowa kluczowe:** preparaty prokognitywne, schizofrenia, hipoteza glutaminianergiczna.

#### Abstract

Modern antipsychotic drugs with the antidopaminergic mechanism supplemented with a serotonergic mechanism are not sufficiently effective against negative and cognitive symptoms of schizophrenia. However, effective pharmacotherapeutic or rehabilitation strategies for these symptoms in the course of schizophrenia have not yet been developed. The aim of the present work is to discuss the theoretical, experimental and clinical trials on the use of combined therapy in schizophrenia based on interventions that can provide cognitive effects. One of the directions of pharmacotherapy of schizophrenia could become “rational polypharmacy” aimed at improving cognitive functioning. In this regard there are numerous studies of procognitive drugs based on NMDA glutamate receptors, nicotinic cholinergic receptors or dopamine D1 receptors. Clinical effects of these groups of substances so far have not proved satisfactory. On the other hand, extensive research in this direction is being undertaken on agonists or positive modulators of mGlu receptors of groups 2/3 and 5. These substances in preclinical studies proved to be effective against cognitive symptoms of schizophrenia. In some recent studies, substances with glutamatergic action proved to deliver improvement in fighting both positive and negative symptoms of schizophrenia. However, the procognitive effects of these substances have been demonstrated only in experimental research.

**Key words:** procognitive drugs, schizophrenia, glutamatergic hypothesis.

## Wprowadzenie

Mechanizm działania współcześnie stosowanych atypowych leków przeciwpsychotycznych opiera się na efekcie antydopaminergicznym uzupełnionym mechanizmem serotoninergicznym lub na częściowym agonizmie wobec receptorów dopaminergicznych D2. W związku z niepełną skutecznością wielu kuracji przeciwpsychotycznych z użyciem jednego leku przeciwpsychotycznego w praktyce klinicznej w leczeniu chorych na schizofrenię często stosuje się kuracje oparte na dwóch lub więcej preparatach. Dotyczy to głównie sytuacji występowania przetrwałych objawów pozytywnych i negatywnych psychozy oraz utrwalonych deficytów funkcjonowania poznawczego, wobec których atypowe leki przeciwpsychotyczne wykazują jedynie niewielką lub niewystarczającą skuteczność (Lieberman 2012). W Stanach Zjednoczonych szacowano, że ok. 33% chorych leczonych z powodu schizofrenii otrzymuje dwa preparaty przeciwpsychotyczne, a prawie 10% chorych nawet trzy preparaty (Correll 2009). Podobnie przedstawia się ten odsetek w badaniach europejskich, w których wynosił on ok. 20% (De Hert i wsp. 2006; Edlinger i wsp. 2005). Nie są to jednak praktyki usankcjonowane w standardach postępowania farmakoterapeutycznego w schizofrenii, a najczęściej wynikają z doświadczeń klinicznych samych lekarzy.

Przeważająca większość opublikowanych zaleceń ekspertów dotyczących zasad farmakoterapii schizofrenii sugeruje, że w leczeniu tej choroby powinno się stosować leki antypsychotyczne w monoterapii (APA 2004; McGorry i wsp. 2003; NICE 2003). Wyjątek stanowi Konsensus Nicejski *European College of Neuropsychopharmacology* (ECNP) z 2009 r., który ustalił pewne warunki dotyczące stosowania dwóch leków przeciwpsychotycznych w terapii psychoz schizofrenicznych (Goodwin i wsp. 2009).

Niektórzy autorzy uważają jednak, że jednym z kierunków rozwoju farmakoterapii schizofrenii stanie się „racjonalna polipragmazja” mająca na celu poprawę funkcjonowania poznawczego chorych na schizofrenię, wykorzystująca interakcję farmakodynamiczną dwóch preparatów o uzupełniających mechanizmach działania. Według Liebermana, w tym celu wykorzystywane będą preparaty o działaniu prokognitywnym opartym na receptorach glutaminianergicznych NMDA, nikotynowych receptorach cholinergicznych lub receptorach dopaminergicznych D1 (Lieberman 2012).

Z drugiej strony autorzy zajmujący się farmakologią doświadczalną uważają, że kolejna generacja leków przeciwpsychotycznych przyniesie zmiany w jednostronnym podejściu do farmakoterapii schizofrenii, polegającym na stosowaniu leków przeciwpsychotycznych o mechanizmie antydopaminergicznym (Tsai i Coyle 2002).

Zgodnie z teorią schizofrenii opartą na glutaminianie w badaniach nad nowymi lekami przeciwpsychotycznymi rozpatruje się szereg elementów neurotransmisji glutaminianergicznej:

- miejsce wiążące glicynę receptora NMDA – substancje działające agonistycznie przynoszą poprawę w zakresie negatywnych i kognitywnych objawów schizofrenii;
- receptory AMPA – agoniści przynoszą poprawę w zakresie procesów pamięciowych i koncentracji u badanych chorych;
- transport glicyny – inhibitory transportu glicyny zmniejszają nasilenie objawów negatywnych;
- receptory mGlu:
  - antagoniści grupy I i allosteryczni modulatorzy grupy I receptorów metabotropowych,
  - agoniści grupy II receptorów metabotropowych (Wróblewska 2009; Weinberger 2007).

W badaniach przedklinicznych (głównie II i III fazy) kilku koncernów farmaceutycznych znalazły się preparaty opierające się na agonizmie lub pozytywnej allosterycznej modulacji wobec różnych podtypów receptorów mGlu (Wróblewska 2009; Snyder i Murphy 2008).

Nadal jednak nie wiadomo, w jakim stopniu badane obecnie preparaty wykorzystujące mechanizm glutaminianergiczny „wkroczą do kliniki schizofrenii”; w jakim stopniu będą oddziaływać na objawy, wobec których dotychczas stosowane atypowe leki przeciwpsychotyczne nie były w pełni skuteczne, ani też czy i na ile preparaty te będą efektywne wobec objawów kognitywnych schizofrenii. Dodatkowo nie jest jasne, czy efekt terapeutyczny preparatów opartych na mechanizmie glutaminianergicznym będzie na tyle duży, aby substancje te mogły być stosowane w monoterapii czy też jako preparaty uzupełniające mechanizm działania leków antydopaminergicznych.

## Potencjalizacja terapii przeciwpsychotycznej w schizofrenii a monoterapia

W piśmiennictwie przedmiotu funkcjonuje zróżnicowana, czasem mało precyzyjna terminologia służąca do opisu badań naukowych

dotyczących kuracji farmakologicznych złożonych z dwóch lub więcej preparatów. Najbardziej neutralny z terminów to „leczenie skojarzone”, który używany jest dla określenia sytuacji, kiedy jeden z leków jest stosowany z innym lekiem lub kilkoma innymi lekami, bez podkreślania, który z preparatów odgrywa główną rolę w danej kuracji.

Bardziej specyficzny jest termin „potencjalizacja”, który zakłada addytywny efekt zastosowania dodatkowego leku wobec pierwszego, głównego preparatu. Termin ten według części autorów nakłada ograniczenia, w myśl których preparat dodatkowy, używany w celu potencjalizacji działania preparatu podstawowego, sam w sobie nie wykazuje pełnej skuteczności terapeutycznej.

Według zaleceń konsensusu ekspertów *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) z 2005 r. dotyczącego farmakoterapii schizofrenii wyróżniono dwie strategie leczenia skojarzonego w tej chorobie:

- przeciwpsychotyczne leczenie skojarzone – kombinację dwóch lub więcej leków przeciwpsychotycznych,
- potencjalizację farmakoterapii – kombinację leków przeciwpsychotycznych z preparatami z innych grup farmakologicznych, tj. lekami przeciwdepresyjnymi, normotymicznymi itd. (Falkai i wsp. 2005).

W ostatnich kilku latach pojawiło się wiele prac na temat terapii skojarzonej w schizofrenii, co sankcjonuje zjawisko obecnej w klinice poli-pragmacji. Nieliczne z badań dotyczą większych grup badawczych oraz opierają się na randomizacji z kontrolą placebo. Opublikowano natomiast szereg prac przeglądowych, a próbę syntezy terapii skojarzonych z neuroleptykami w różnych schorzeniach psychiatrycznych stanowi konsensus ekspertów ECNP (Goodwin i wsp. 2009).

W ocenie autorów konsensusu leczenie skojarzone w „klinice schizofrenii” stosuje się z powodu istnienia potrzeby uzyskiwania większej skuteczności terapeutycznej w konkretnych kuracjach. Najczęstszy wariant polega zatem na dodaniu drugiego leku w razie niezyskania pełnej skuteczności pierwszego. Drugi z wariantów stosuje się, gdy chory wykazuje pewną odpowiedź kliniczną na podawany lek, ale z powodu występowania objawów niepożądanych nie można zwiększyć jego dawki. Stosuje się zatem drugi lek o innym profilu farmakologicznym i oba preparaty podawane są w małych dawkach.

Eksperci ze Stanów Zjednoczonych proponują różne techniki potencjalizacyjne w sytuacji niewystarczającej lub niewłaściwej odpowiedzi

terapeutycznej w schizofrenii. Warto tu przytoczyć zalecenia Kane i wsp. z 2003 r. Propozycje wymienionego gremium ekspertów są bardzo ostrożne, wyraźnie „drugoplanowe” wobec „pierwszoplanowej” monoterapii, co autorzy wiążą z niewystarczającą liczbą dowodów naukowych na skuteczność takich strategii. Potencjalizację leczenia przeciwpsychotycznego zalecają oni tylko w wybranych sytuacjach klinicznych, w tym: przejawiania zachowań agresywnych, zachowań samobójczych, występowania objawów dysforycznych i/lub depresyjnych czy utrzymywania się przetrwałych objawów negatywnych. Proponują zatem dodawanie leków z różnych grup farmakologicznych oraz systematyzują te propozycje jako postępowanie pierwszo-, drugo- i trzecioplanowe, pozostawiając klinicyście ocenę, czy nasilenie przetrwałych objawów wymaga stosowania leczenia dodatkowego.

Ponieważ niewiele jest badań, które wykazały dobrą skuteczność terapeutyczną w zakresie poprawy funkcjonowania poznawczego u chorych na schizofrenię, żaden z tych preparatów nie pojawił się dotychczas w dostępnych standardach terapii schizofrenii jako propozycja terapii uzupełniającej nakierowanej na poprawę funkcjonowania poznawczego chorych na schizofrenię.

### **Leki prokognitywne w potencjalizacji terapii przeciwpsychotycznej w schizofrenii**

Schizofrenia charakteryzuje się szeregiem deficytów neuropoznawczych, które pojawiają się we wczesnym okresie choroby, często jeszcze przed rozwojem ewidentnych wytwórczych objawów psychozy. U chorych na schizofrenię obserwuje się wiele zaburzeń czynności kory przedczołowej dotyczących funkcji wykonawczych oraz pamięci operacyjnej (Umbricht i wsp. 2000). Natomiast najbardziej zaburzoną czynnością poznawczą u osób ze schizofrenią jest werbalna pamięć deklaratywna, która wymaga zaangażowania struktur mózgu zlokalizowanych w hipokampie (Bilder i wsp. 2000). Wymienione deficyty poznawcze wykazują przetrwały, uporczywy przebieg, co skutkuje upośledzeniem funkcjonowania chorych w większym stopniu niż obecność objawów wytwórczych psychozy (Bowie i Harvey 2005; Gold 2004). Obecnie stosowane leki przeciwpsychotyczne jedynie nieznacznie poprawiają funkcjonowanie poznawcze chorych (Keefe 2007; Goldberg i wsp. 2007). Brak ujednoczonych standardów terapeutycznych w tym zakre-

się spowodował w ostatnich kilku latach ożywioną dyskusję naukową na temat pilnej potrzeby rozwoju nowych strategii terapeutycznych oraz nowych substancji mających na celu poprawę funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię (Marder 2006). Powołano do życia inicjatywę National Institute of Mental Health pod nazwą MATRICS, której celem stało się opracowanie baterii testów do oceny funkcji poznawczych oraz emocjonalno-społecznych chorych na schizofrenię (Green i wsp. 2004). Wypracowano także szereg reguł służących standaryzacji badań klinicznych oceniających nowe strategie terapeutyczne mające na celu poprawę funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię (Buchanan i wsp. 2005).

Obecnie w celu poprawy funkcjonowania poznawczego osób ze schizofrenią oceniane są substancje wykorzystujące mechanizmy farmakologiczne opierające się na modulacji receptorów D1 w obszarze kory przedczołowej, receptorów serotoninowych w obszarze kory przedczołowej i przednim zakręcie obręczy, receptorów nikotynowych i muskarynowych dla acetylocholin w obszarze hipokampa. Z drugiej strony w tym celu oceniane są też preparaty oparte na modulacji przekazywania za pośrednictwem pobudzającej synapsy glutaminianergicznej oraz hamującego systemu GABA-ergicznego (Tamminga 2006; Buchanan i wsp. 2007).

Układ cholinergiczny ma bardzo istotne znaczenie dla funkcjonowania poznawczego. Wyniki badań wskazują, że u chorych na schizofrenię występuje zmniejszenie liczby cholinergicznym receptorów nikotynowych w hipokampie (Fredman i wsp. 1995) oraz korze i prążkowiu (Bresse i wsp. 2000). W pracy analizującej wyniki kilkudziesięciu badań eksperymentalnych oraz klinicznych o różnej konstrukcji oceniano przydatność potencjalizacji za pomocą cholinergicznym agonistów receptora muskarynowego typu 1, stwierdzając, że efekt takiej metody może być korzystny wobec funkcjonowania poznawczego oraz funkcji uczenia się u chorych na schizofrenię (Sellin i wsp. 2008).

Zwiększanie aktywności cholinergicznym próbowano uzyskiwać m.in. poprzez potencjalizację leczenia przeciwpsychotycznego za pomocą inhibitorów cholinesterazy – donepezilu czy galantaminy, a także warianty będącej agonistą receptorów nikotynowych. Skuteczność donepezilu badano w dwóch 12-tygodniowych badaniach z randomizacją (Akhondzadeh i wsp. 2008; Keefe i wsp. 2008). W pierwszym badaniu donepezil dodawano do stałej dawki risperidonu, a w drugim do jednego z neuroleptyków atypowych (risperidonu, kwetiapiny, olanzapiny,

ziprazidonu, aripiprazolu). W żadnym z badań nie udało się udowodnić korzystnego działania donepezilu wobec osłabionych funkcji poznawczych w schizofrenii. W badaniu Akhondzadeha i wsp. wykazano jedynie przydatność augmentacji donepezilem w zakresie objawów negatywnych u młodych chorych ze schizofrenią (tabela 1.).

Galantamina, poza inhibicją cholinesterazy, działa jako pozytywny allosteryczny modulator cholinergicznym receptorów nikotynowych ( $\alpha 4$ ,  $\beta 2$  i  $\alpha 7$ ). Skuteczności galantaminy nie udało się jednak potwierdzić w 12-tygodniowym badaniu oceniającym jej wpływ na objawy negatywne mierzone przy użyciu skal SANS i BPRS (Conley i wsp. 2009). W badaniu Conleya i wsp. nie oceniano wpływu galantaminy na profil poznawczy chorych na schizofrenię przewlekłą. Dopiero w badaniu Buchanana i wsp. oceniano funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię w trakcie potencjalizacji galantaminą, wykazując korzystny wpływ tego preparatu w zakresie pamięci werbalnej oraz szybkości przetwarzania informacji (Buchanan i wsp. 2008).

Memantyna (Lieberman i wsp. 2009; de Lucena i wsp. 2009) pierwotnie została zarejestrowana w terapii umiarkowanego i ciężkiego otępienia w przebiegu choroby Alzheimera. Mechanizm działania memantyny opiera się na niekompetywnym antagonizmie wobec receptorów NMDA. Słabe działanie antagonistyczne wobec receptorów NMDA prowadzi do częściowego blokowania aktywności glutaminianergicznej i może teoretycznie regulować nieprawidłową aktywność glutaminianergiczną w schizofrenii (Lieberman i wsp. 2009; de Lucena i wsp. 2009; Stahl 2008), bez ryzyka wywołania lub nasilenia objawów pozytywnych czy negatywnych u osób ze schizofrenią. W badaniu przeprowadzonym w dużej grupie ( $n = 138$ ) chorych nie wykazano żadnych korzyści wynikających z potencjalizacji terapii neuroleptykami atypowymi przy użyciu memantyny u chorych na schizofrenię rezydualną (Lieberman i wsp. 2009) ani w zakresie objawów psychopatologicznym schizofrenii (w ocenie za pomocą skali PANSS, CGI-I, CGI-S, CDRS), ani w zakresie poziomu funkcjonowania poznawczego badanych. W badaniu Liebermana wpływ memantyny na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię oceniano jedynie za pomocą skali oceny funkcji poznawczych w schizofrenii (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* – BACS), nie wykorzystując innych narzędzi służących do oceny funkcjonowania poznawczego.

Korzystny efekt stosowania memantyny zarówno w odniesieniu do objawów negatywnych, jak i pozytywnych schizofrenii ujawniono

**Tabela 1.** Wyniki badań z randomizacją, kontrolowanych placebo, dotyczących prób potencjalizacji kuracji lekami przeciwpsychotycznymi za pomocą leków prokognitywnych u chorych na schizofrenię

Badana substancja	Rodzaj neuroleptyku	Długość badania	Rodzaj i liczba badanych	Wyniki
donepezil (Akhondzadeh i wsp. 2008)	stała dawka risperidonu	12 tyg.	chorzy poniżej 44. roku życia, leczeni ambulatoryjnie	brak wpływu na funkcje poznawcze, poprawa objawów negatywnych
donepezil (Keefe i wsp. 2008)	stabilna dawka atypowego neuroleptyku	12 tyg.	chorzy ze schizofrenią przewlekłą lub zaburzeniem schizoafektywnym (18.–55. roku życia) $n = 250$	poprawa funkcji poznawczych w obu grupach donepezilu i placebo
galantamina (Conley i wsp. 2009)	stabilna dawka neuroleptyku	12 tyg.	chorzy ze schizofrenią przewlekłą $n = 86$	brak wpływu na objawy negatywne
galantamina (Buchanan i wsp. 2008)	stabilna dawka neuroleptyku	12 tyg.	chorzy ze schizofrenią przewlekłą $n = 86$	korzystny wpływ na pamięć słowną oraz szybkość przetwarzania informacji
memantyna (Lieberman i wsp. 2009)	stabilna dawka atypowego neuroleptyku	8 tyg.	chorzy ze schizofrenią przewlekłą $n = 138$	brak wpływu na objawy negatywne i pozytywne schizofrenii
memantyna (de Lucena i wsp. 2009)	stabilna dawka kłozapiny	12 tyg.	chorzy ze schizofrenią lekooporną $n = 21$	poprawa objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii
wareniklina (Shim i wsp. 2012)	stabilna dawka neuroleptyku	8 tyg.	chorzy ze schizofrenią przewlekłą $n = 120$	poprawa funkcji poznawczych, brak wpływu na objawy pozytywne i negatywne schizofrenii

natomiast w badaniu na niewielkiej ( $n = 21$ ) grupie chorych na schizofrenię lekooporną, leczonych kłozapiną przez co najmniej 10 lat poprzedzających udział w badaniu (de Lucena i wsp. 2009). Autorzy pracy nie stosowali żadnych specyficznych narzędzi do oceny funkcjonowania poznawczego u chorych na schizofrenię, opierali się jedynie na pomiarze kwestionariuszem MMSE, za pomocą którego nie udało się wykazać żadnych istotnych efektów wpływu memantyny na funkcje poznawcze osób ze schizofrenią.

Modafinil jest lekiem zaliczanym do grupy preparatów pobudzających o działaniu wzmacniającym czuwanie, stosowanym w terapii zaburzeń snu związanych z nadmierną sennością. Jego mechanizm działania nie jest w pełni poznany, ale uważa się, że działa poprzez selektywną aktywację regionu podwzgórza, a zwłaszcza neuronów oreksynowych i jąder guzkowo-suteczki (Scammell 2000). Autorzy doniesień dotyczących potencjalizacji terapii neuroleptykami z użyciem modafinilu próbowali wykorzystać w swoich badaniach działanie pobudzające, zakładając, że efekt stymulujący może dotyczyć także stymulacji osłabionych funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię (Saavedra-Valez i wsp. 2009; Freudenreich i wsp. 2009; Turner i wsp. 2004). Przeprowadzone dotychczas 4 ba-

dania kontrolowane placebo nie przyniosły rozstrzygających rezultatów. Turner i wsp. wykazali poprawę funkcji uwagi oraz krótkoterminowej pamięci werbalnej po podaniu jednorazowej dawki 200 mg modafinilu w sposób naprzemienny u 20 chorych na schizofrenię leczonych głównie kłozapiną (Turner i wsp. 2004). Z kolei w trzech badaniach trwających osiem tygodni nie potwierdzono wpływu tego leku na funkcjonowanie poznawcze ani poziom sedacji u chorych na schizofrenię (Sevy i wsp. 2005; Pierre i wsp. 2007; Saavedra-Valez i wsp. 2009).

Wareniklina jest związkiem zarejestrowanym i stosowanym w leczeniu nikotynizmu, charakteryzującym się dobrą efektywnością oraz profilem bezpieczeństwa (Oncken i wsp. 2006). Mechanizm jej działania opiera się na częściowym agonizmie wobec  $\alpha 4$ ,  $\beta 2$  receptora nikotynowego dla acetylocholino (NACHR) oraz pełny agonizm wobec  $\alpha 7$  receptora nikotynowego (Shim i wsp. 2012). Badania prospektywne dotyczące warenikliny, poza zwiększeniem odsetka raportowanych zaburzeń snu, nie ujawniły zwiększonej częstości występowania powikłań dotyczących stanu psychicznego badanych. Dotychczas ocenę kliniczną tej substancji prowadzono jednak z wyłączeniem osób z rozpoznaniem chorób neuropsychiatrycznych. Ze względu na teoretyczne podstawy mogą-

ce sugerować prokognitywny efekt wardenikliny przeprowadzono pierwsze badanie tej substancji w populacji chorych na schizofrenię (Shim i wsp. 2012). Trwające 8 tygodni badanie z randomizacją, kontrolowane placebo przeprowadzone przez Shima i wsp. dotyczyło 120 chorych ze stabilną postacią schizofrenii. Chorzy obojga płci byli podstawowo leczeni neuroleptykami w dawkach niezmiennych w trakcie trwania protokołu badawczego. Wykazano, że wardeniklina była skuteczniejsza od placebo w zakresie niektórych elementów funkcjonowania poznawczego, tj. wyników osiąganych w teście cyfr oraz odpowiedzi nieperseweracyjnych testu Wisconsin. Nie obserwowano natomiast istotnych zmian nasilenia objawów psychopatologicznych w pomiarze skalą PANSS czy nasilenia objawów negatywnych mierzonych skalą SANS.

Podsumowując wyniki badań dotyczących preparatów o działaniu prokognitywnym w potencjalizacji terapii przeciwpsychotycznej schizofrenii, można stwierdzić, że brakuje jednoznacznych dowodów na to, że leki o takim działaniu wpływają na funkcjonowanie poznawcze u chorych na schizofrenię. Z analizy przytoczonych powyżej badań prospektywnych wynika, że pewien efekt prokognitywny obserwowano jedynie dla wardenikliny, która była skuteczna w zakresie niektórych elementów funkcjonowania poznawczego, nie wykazując istotnego wpływu na nasilenie objawów psychopatologicznych.

### Preparaty o działaniu agonistycznym wobec receptorów mGlu

Nośnikiem informacji między korowym oraz podkorowym układem dopaminowym pozostaje układ glutaminianergiczny, a dysfunkcja tego układu, jak zauważono w ostatnich latach, może się łączyć z występowaniem objawów negatywnych oraz zaburzeniami funkcji poznawczych w schizofrenii. Mimo że większość leków przeciwpsychotycznych opiera się na mechanizmie antydopaminergicznym, wielu badaczy uważa, że nadczynność dopaminergiczna pojawia się wtórnie wobec dysfunkcji układu glutaminianergicznego (Carlsson i wsp. 2001; Lisman i wsp. 2008). Neuroanatomiczne potwierdzenie ścisłego powiązania pomiędzy systemem glutaminianergicznym a dopaminergicznym stanowi fakt, że aksony glutaminianergiczne oraz dopaminergiczne zbiegają się w środkowo-grzbietowej części striatum. Badania neuroobrazowe dostarczyły wielu dowodów na istnienie dysfunkcji zarówno układu glutaminianergicznego, jak i dopaminergicznego w schi-

zofrenii (McGuire i wsp. 2008), a hipotezy dopaminergiczna oraz glutaminianergiczna schizofrenii przestały odgrywać wobec siebie rolę konkurencyjną. Nadal jednak niejasna jest dynamika powiązań pomiędzy oboma wymienionymi układami neurotransmisji, co powoduje brak przełożenia tych odkryć na praktyczną farmakoterapię schizofrenii.

Glutaminianergiczny receptor NMDA uznawano za zaangażowany w powstawanie objawów psychotycznych, kiedy ujawniono, że antagoniści tego receptora wywołują objawy podobne do tych w schizofrenii, a spośród nich nie tylko objawy pozytywne, lecz także negatywne i kognitywne (Krystal i wsp. 1994). Wiele genów kandydujących w schizofrenii jest związanych z neurotransmisją glutaminianergiczną, a szczególnie z receptorem jonotropowym NMDA, receptorem metabotropowym mGluR2 oraz mGluR3 (np. gen *GRM3*, który koduje białka receptorowe mGluR3) (Weinberger 2007). Receptory mGlu regulują synaptyczną koncentrację glutaminianu, dopaminy, serotoniny oraz kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA), a dodatkowo ekspresja mGluR3 zachodzi również na komórkach astrocytarnych, które kiedyś uznawano za nieaktywne w procesie neurotransmisji (Santello i wsp. 2012; Kamińska 2012). Aktywowane astrocyty uwalniają gliotransmitery, wśród nich glutaminianu, co następnie wywołuje interakcję z innymi elementami synaptycznymi. Funkcja gliotransmisji w odniesieniu do zaburzeń transmisji glutaminianergicznej w schizofrenii jest obecnie intensywnie eksplorowana i może w najbliższych latach wpłynąć na zmianę myślenia o neurobiologii, a co za tym idzie – również farmakoterapii schizofrenii, jednak szczegółowe omówienie tego zagadnienia przekracza ramy niniejszej pracy.

Dodatkowo wykazano, że agoniści mGluR2/3 hamują uwalnianie dopaminy, co ujawnia funkcjonalny związek obu systemów neurotransmisji (Moghaddam 2003).

Osobną kwestię stanowią wstępne dowody potwierdzające obecność receptorów dla dopaminy oraz glutaminianu na komórkach mikrogleju (Ransohoff i Cardona 2010), co może pośrednio potwierdzać, że niewłaściwy poziom wymienionych neuroprzekaźników może wpływać na niezapalną aktywację mikrogleju, potencjalnie współuczestnicząc w patomechanizmie niektórych chorób psychicznych (Kamińska 2012), w tym objawów kognitywnych schizofrenii.

Pierwsze badanie, w którym wykazano, że substancja o działaniu glutaminianergicznym może wykazywać efekt przeciwpsychotyczny zarówno wobec objawów negatywnych, jak i po-

pozytywnych psychozy, to badanie Patila i wsp. (2007). Skonstruowali oni trwające 4 tygodnie badanie z randomizacją z wykorzystaniem substancji o roboczej nazwie LY 2140023, która pod względem farmakologicznym z dużym powinowactwem łączy się z receptorami mGluR3 oraz mGluR2, stymulując aktywność tych receptorów. Substancja LY 2140023 była porównywana w badaniu z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z placebo oraz olanzapiną. Chociaż działanie LY 2140023 w zakresie objawów pozytywnych było słabsze niż olanzapiny, to jednak wpływ ten był nadal znacząco statystycznie istotny. Mimo że można było zakładać efekt w zakresie poprawy funkcji poznawczych u chorych na schizofrenię, to w badaniu Patila i wsp. nie oceniano efektu agonisty receptorów mGlu2/3 wobec objawów kognitywnych schizofrenii.

W 2011 r. grupa HBBI opublikowała wyniki dużego wielośrodkowego badania, w którym porównywano efekt substancji LY 2140023 zastosowanej w kilku różnych dawkach z placebo oraz olanzapiną jako aktywnym komparatorem wobec objawów psychotycznych ocenianych z użyciem skali PANSS u osób ze schizofrenią (Kinson i wsp. 2011). Wyniki tego badania okazały się jednak więcej niż rozczarowujące dla protagonistów roli agonizmu wobec receptorów mGlu w farmakoterapii objawów pozytywnych i kognitywnych schizofrenii. Agonista receptorów mGluR2/3 w każdej z 4 badanych dawek nie był bardziej skuteczny niż placebo w zakresie objawów schizofrenii ocenianych skalą PANSS (całkowita punktacja). Z kolei olanzapina nie była bardziej skuteczna niż placebo wobec badanych objawów, co powoduje, że wyników omawianego badania nie można uznać za rozstrzygające. W prezentowanym badaniu Kinona, podobnie jak w badaniu Patila i wsp., nie oceniano wpływu LY 2140023 na objawy kognitywne schizofrenii.

W badaniu pilotażowym przeprowadzonym przez Patila po raz pierwszy udowodniono klinicznie, że terapia przeciwpsychotyczna może się opierać na innym niż antydopaminergiczny mechanizmie działania i bezpośrednio oddziaływać na glutaminian. Mimo że wyniku tego nie udało się uzyskać dla agonisty mGluR2/3 w wielośrodkowym badaniu Kinona, nie oznacza to, że ta ścieżka rozwoju nowych terapii przeciwpsychotycznych nie doprowadzi do powstania nowych rozwiązań farmakologicznych w leczeniu schizofrenii. Kilka dużych koncernów farmaceutycznych prowadzi obecnie badania dotyczące agonistów różnych podgrup receptorów mGlu (patrz tabela 2.).

Substancja oznaczona symbolem ADX63365, będąca pozytywnym allosterycznym modulatorem receptorów mGluR5, w modelach zwierzęcych okazała się skuteczna zarówno wobec objawów pozytywnych, jak i kognitywnych psychozy (Snyder i Murphy 2008; Ayala i wsp. 2009). Receptory metabotropowe mGluR5 oraz jonotropowe receptory NMDA pozostają w ścisłym związku w zakresie przekazywania sygnałów w obszarze obwodów kory przedczołowej. Aktywacja receptorów metabotropowych mGluR5 wywołuje potencjalizację działania receptorów NMDA w różnych populacjach neuronalnych, natomiast stosowanie antagonistów mGluR5 powoduje potencjalizację efektu psychomimetycznego działania antagonistów NMDA (Ayala i wsp. 2009). Allosteryczne modulatory receptorów mGluR5 nie aktywują bezpośrednio receptorów mGluR5, działają natomiast w miejscu allosterycznym, powodując wzmocnienie efektu działania glutaminianu. Dodatkowo wpływają na wzmocnienie plastyczności neuronalnej, mogąc w ten sposób poprawiać niektóre funkcje z obszaru poznawczego zależnego od hipokampa, co wykazano w badaniu eksperymentalnym dotyczącym ADX63365 przeprowadzonym przez Alaya i wsp. (2009). Niestety

**Tabela 2.** Etapy zaawansowania badań dotyczących preparatów o glutaminianergicznym mechanizmie działania (tabela cyt. za: Snyder i Murphy 2008, zmodyfikowana)

Firma	Produkt chemiczny	Mechanizm działania	Faza badań klinicznych	<i>Proof of concept</i>
Eli Lilly	LY 2140023	mGluR2/3 – agonista	II/III	+
Merc/Addex	ADX63365	mGluR5 – pozytywny allosteryczny modulator (PAM)	przedkliniczne/ kliniczne	+
Johnson & Johnson/ Addex	–	mGluR2/3 PAM	przedkliniczne	–
Merck/Taisho	–	mGluR – agonista	przedkliniczne	–
Pfizer/Taisho	TS-032	mGluR – agonista	przedkliniczne	–

dla opracowywanej przez firmę Merck substancji ADX63365 nie rozpoczęto jeszcze badań klinicznych, które zweryfikują jej wpływ na objawy schizofrenii (w tym objawy kognitywne tej choroby).

Według Snydera i Murphy nadal nie wiadomo, czy preparaty z grupy agonistów receptorów mGlu będą wykazywać wystarczające działanie na objawy wytwórcze psychozy, które będzie porównywalne z atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi w rozumieniu klasycznym (Snyder i Murphy 2008). Może się okazać, że rozwój farmakoterapii schizofrenii będzie ewoluował w kierunku stosowania jednocześnie preparatów z dwóch grup farmakologicznych w terapii skojarzonej, a mianowicie preparatu o mechanizmie antydopaminergicznym wzmocnionym drugim preparatem o działaniu agonistycznym wobec receptorów glutaminianergicznych z grupy receptorów metabotropowych mGlu czy jonotropowych: NMDA lub AMPA. Preparat z pierwszej grupy miałby przeciwdziałać głównie objawom wytwórczym psychozy, natomiast preparat z drugiej grupy wywierać wpływ prokognitywny oraz zapobiegać objawom negatywnym.

## Podsumowanie

Współcześnie stosowane preparaty przeciwpsychotyczne nie wykazują zadowalającego efektu terapeutycznego w odniesieniu do objawów negatywnych oraz kognitywnych w schizofrenii. W obecnym rozumieniu patomechanizmu schizofrenii oraz w badaniach nad tym schorzeniem z ostatnich lat daje się zauważyć spadek dominacji zmodyfikowanej hipotezy dopaminergicznej na rzecz paralelnego traktowania hipotezy glutaminianergicznej i dopaminergicznej tej choroby.

Potwierdzenie lub rozszerzenie hipotezy glutaminianergicznej schizofrenii może powodować przenoszenie akcentu w leczeniu schizofrenii z terapii antydopaminergicznych na terapie modulujące czynność układu glutaminianergicznego lub łączenie obu rodzajów kuracji w ramach terapii skojarzonej.

Nadal jednak nie wiadomo, w jakim stopniu badane obecnie preparaty opierające się na mechanizmie glutaminianergicznym „wkroczą do kliniki schizofrenii”, w jakim stopniu będą oddziaływać na objawy, wobec których dotychczas stosowane atypowe leki przeciwpsychotyczne nie były w pełni skuteczne, ani też czy i na ile preparaty te będą efektywne wobec objawów kognitywnych schizofrenii. Poza tym nie

jest jasne, czy efekt terapeutyczny preparatów opartych na mechanizmie glutaminianergicznym będzie na tyle duży, aby substancje te mogły być stosowane w monoterapii czy też jako preparaty uzupełniające mechanizm działania antydopaminergicznych leków przeciwpsychotycznych.

## Piśmiennictwo

1. 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.
2. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (2 Suppl): 1-56.
3. Ayala JE, Chen Y, Banko JL, et al. mGluR5 positive allosteric modulators facilitate both hippocampal LTP and LTD and enhance spatial learning. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 2057-2071.
4. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 549-559.
5. Bowie CR, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28: 613-633, 626.
6. Breese CR, Lee MJ, Adams CE, et al. Abnormal regulation of high affinity nicotinic receptors in subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 351-364.
7. Buchanan RW, Conley RR, Dickinson D i wsp. Galantamine for the treatment of cognitive impairments in people with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 82-89.
8. Buchanan RW, Davis M, Goff D, et al. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2005; 31: 5-19.
9. Buchanan RW, Freedman R, Javitt DC, et al. Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2007; 33: 1120-1130.
10. Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, et al. Interaction between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 237-260.
11. Conley RR, Boggs DL, Kelly DL, et al. The effects of galantamine on psychopathology in chronic stable schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 69-74.
12. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, et al. Antipsychotic combinations versus monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Schizophr Bull* 2009; 32: 443-457.
13. De Hert M, Wampers M, Peuskens J. Pharmacological treatment of hospitalised schizophrenic patients in Belgium. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2006; 10: 285-290.
14. de Lucena D, Fernandes BS, Berk M, et al. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1416-1423.
15. Edlinger M, Hausmann A, Kemmler G, et al. Trends in the pharmacological treatment of patients with schizophrenia over a 12 year observation period. *Schizophr Res* 2005; 77: 25-34.
16. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines

- for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005; 6: 132-191.
17. Freedman R, Hall M, Adler LE, Leonard S. Evidence in post-mortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 22-33.
  18. 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: 1674-80.
  19. Gold JM. Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 15: 72: 21-28.
  20. Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, et al. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1115-1122.
  21. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, et al. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 520-532.
  22. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 2004; 72: 41-51.
  23. Jarema M. Leksykon schizofrenii. Termedia, Poznań 2010; 52.
  24. Kamińska B. Mikroglej w normie i patologii. Wykład – Zimowa Szkoła Farmakologii PAN. Kraków 2012.
  25. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, et al. The expert consensus guideline series. Optimising pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 Suppl 12: 5-19.
  26. Keefe RS. Cognitive deficits in patients with schizophrenia: effects and treatment. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 Suppl 14: 8-13.
  27. Keefe RS, Malhotra AK, Meltzer HY, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: significant placebo/practice effects in a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1217-1228.
  28. Kinon BJ, Zhang L, Millen BA, et al., the HBBI Study Group. A multicenter, inpatient, phase 2, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of LY2140023 monohydrate in patients with DSM-IV schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 349-355.
  29. 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.
  30. 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.
  31. Lieberman J. Medscape News – Psychiatry and Mental Health. Practicing “rational” polypharmacy in psychiatry. Wykład 19.01.2012.
  32. Lisman JE, Coyle JT, Green RW, et al. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends Neurosci* 2008; 31: 234-242.
  33. Marder SR. Initiatives to promote the discovery of drugs to improve cognitive function in severe mental illness. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: e03.
  34. McGorry P, Killackey E, Elkins K, et al. For the RANZCP Clinical Practice Guideline Team for the treatment of schizophrenia. Summary Australian and New Zealand clinical practice guideline for the treatment of schizophrenia. *Australasian Psychiatry* 2003; 11: 136-147.
  35. McGuire P, Howes OD, Stone J, Fusar-Poli P. Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosing and drug discovery. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 91-98.
  36. Moghaddam B. Bringing order to glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron* 2003; 40: 881-884.
  37. Oncken C, Gonzales D, Nides M, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1571-1577.
  38. Patil ST, Zhang L, Martenyi F, et al. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat Med* 2007; 13: 1102-1107.
  39. Pierre JM, Peloian JH, Wirshing DA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 705-710.
  40. Ransohoff RM, Cardona AE. The myeloid cells of the central nervous system parenchyma. *Nature* 2010; 468: 253-262.
  41. Saavedra-Velez C, Yusim A, Anbarasan D, Lindenmayer JP. Modafinil as an adjunctive treatment of sedation, negative symptoms, and cognition in schizophrenia: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 104-112.
  42. Santello M, Cali C, Bezzi P. Gliotransmission and the tripartite synapse. *Adv Exp Med Biol* 2012; 970: 307-331.
  43. Sellin AK, Shad M, Tamminga C. Muscarinic agonists for the treatment of cognition in schizophrenia. *CNS Spectr* 2008; 13: 985-996.
  44. Sevy S, Rosenthal MH, Alvir J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of modafinil for fatigue and cognition in schizophrenia patients treated with psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 839-843.
  45. Shim JC, Jung DU, Jung SS, et al. Adjunctive varenicline treatment with antipsychotic medications for cognitive impairments in people with schizophrenia: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 660-668.
  46. Snyder EM, Murphy MR. Schizophrenia therapy: beyond atypical antipsychotics. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 471-472.
  47. Stahl SM. Stahl's essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. Cambridge University Press, Cambridge 2008.
  48. Tamminga CA. The neurobiology of cognition in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 Suppl 9: 9-13; discussion 36-42.
  49. Tsai G, Coyle JT. Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42: 165-179 (cyt. za: Wróblewska B. Glutaminian a schizofrenia. XXVI Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN, Kraków 2009; 110-116).
  50. Turner DC, Clark L, Pomarol-Clotet E, et al. Modafinil improves cognition and attentional set shifting in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1363-1373.
  51. Umbricht D, Schmid L, Koller R, et al. Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1139-1147.
  52. Weinberger DR. Schizophrenia drug says goodbye to dopamine. *Nat Med* 2007; 13: 1018-1019.
  53. Wróblewska B. Glutaminian a schizofrenia. Pobudzające aminokwasy III. Wierońska J i Pilc A (red.). XXVI Zimowa Szkoła Instytutu Farmakologii PAN, Kraków 2009.