

MONOGRAFIA



pod redakcją Marcina Siwka

Nowe leki przeciwpсихotyczne

WYDANIE DRUGIE
ZMIENIONE

me medical education
grupa wydawnicza

PORADNIK
LEKARZA
PRAKTYKA

pod redakcją Marcina Siwka

Nowe leki przeciwpсихotyczne

Wydanie drugie
Warszawa 2025



medical education
grupa wydawnicza

**PORADNIK
LEKARZA
PRAKTYKA**

Nowe leki przeciwpsychotyczne
© Medical Education sp. z o.o. sp.k., Warszawa 2025

REDAKTOR NAUKOWY

dr hab. n. med. Marcin Siwek, prof. UJ
Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii,
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków

RECENZENCI

prof. dr hab. n. med. Agata Szulc
Klinika Psychiatryczna, Wydział Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Adam Wichniak
III Klinika Psychiatryczna i Ośrodek Medycyny Snu, Instytut Psychiatrii i Neurologii
w Warszawie

REDAKTOR PROWADZĄCA

Barbara Walkusz

ZASTĘPCA REDAKTOR PROWADZĄCEJ

Andrzej Kowalczyk

KOORDYNATOR PROCESU WYDAWNICZEGO

Jadwiga Kowalczyk

PROJEKT OKŁADKI

Inga Król

SKŁAD, ŁAMANIE, OPRACOWANIE GRAFICZNE

Agnieszka Jaworska-Buldan, Katarzyna Gadamska-Rewucka

REDAKCJA I KOREKTA

Elżbieta Nowacka-Kuźma

WYDAWCA



Medical Education sp. z o.o. sp.k.
ul. Kukielki 3a
02-207 Warszawa
tel.: (22) 862 36 63/64
www.mededu.pl

Redaktorzy, Autorzy i Wydawca dołożyli wszelkich starań, aby informacje na temat metod postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (w tym dotyczące leków i ich dawkowania) były zgodne ze współczesną wiedzą medyczną. Nie ponoszą oni odpowiedzialności za konsekwencje wynikające z wykorzystywania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący leczenie.

Wszelkie prawa zastrzeżone.

Żadna część tej pracy nie może być powielana i rozpowszechniana w jakiegokolwiek formie i w jakiegokolwiek sposób (elektroniczny lub inny), włącznie z fotokopiowaniem, nagrywaniem na nośniki magnetyczne, optyczne lub inne media, bez zgody wydawcy.

Wydanie drugie, zmienione i uzupełnione
Warszawa 2025

ISBN 978-83-67696-88-3 – wersja drukowana
ISBN 978-83-67696-89-0 – wersja elektroniczna

AUTORZY	5
O KSIĄŻCE – Agata Szulc, Adam Wichniak	7

CZĘŚĆ I	ZAGADNIENIA OGÓLNE I PRZYSZŁOŚĆ LEKÓW PRZECIWPSTYCHOTYCZNYCH	11
----------------	---	-----------

1. Wyzwania współczesnej farmakoterapii schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej – Aleksandra Gorostowicz, Anna Wasik, Marcin Siwek	13
2. Metodyka badań przedklinicznych – w poszukiwaniu leków przeciwpstychotycznych – Anna Wasik	25
3. Kierunki poszukiwania nowych leków przeciwpstychotycznych – Anna Wasik, Marcin Siwek, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz	47
4. Substancje w fazie badań klinicznych – Anna Wasik, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz	61

CZĘŚĆ II	BREKSPIPAZOL, LURASIDON, KARIPRAZYNA, LUMATEPERON, KarXT – NOWE, OBIECUJĄCE LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE	75
-----------------	--	-----------

1. Budowa chemiczna, właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyka brekspiprazolu – Marcin Siwek, Anna Julia Krupa	77
2. Brekspiprazol – wyniki badań przedklinicznych – Anna Wasik	81
3. Skuteczność kliniczna brekspiprazolu – Anna Julia Krupa, Marcin Siwek, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz	89
4. Działania niepożądane i profil bezpieczeństwa brekspiprazolu – Anna Julia Krupa, Marcin Siwek, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz	133
5. Budowa chemiczna, właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyka lurasidonu – Marcin Siwek, Anna Julia Krupa	171
6. Lurasidon – wyniki badań przedklinicznych – Anna Wasik	179
7. Skuteczność kliniczna lurasidonu – Marcin Siwek, Anna Julia Krupa, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz	187
8. Działania niepożądane lurasidonu i profil bezpieczeństwa – Marcin Siwek, Anna Julia Krupa	243
9. Budowa chemiczna, właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyka kariprazyny – Marcin Siwek, Anna Julia Krupa	277
10. Kariprazyna – wyniki badań przedklinicznych – Anna Wasik	285
11. Skuteczność kliniczna kariprazyny – Marcin Siwek, Anna Julia Krupa, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz	293

12. Kariprazyna – działania niepożądane i profil bezpieczeństwa – Marcin Siwek, Anna Julia Krupa, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz	325
13. Budowa chemiczna, właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyka lumateperonu – Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek	357
14. Lumateperon – wyniki badań przedklinicznych – Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek	363
15. Lumateperon – wyniki badań klinicznych – Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek	369
16. Lumateperon – bezpieczeństwo i tolerancja – Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek	377
17. Budowa chemiczna, właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyka KarXT – Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek	387
18. Ksanomelina – wyniki badań przedklinicznych – Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek	393
19. KarXT – skuteczność kliniczna – Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek	403
20. KarXT – działania niepożądane i bezpieczeństwo – Krzysztof Wojtasik-Bakalarz, Marcin Siwek	415
21. Interakcje nowych leków przeciwpsychotycznych – Marcin Siwek	431

CZĘŚĆ III INIEKCJE DŁUGO DZIAŁAJĄCE – NOWE OBLCZE ZNANYCH ATYPOWYCH LEKÓW PRZECIWPSYCHOTYCZNYCH 441

1. Atypowe leki przeciwpsychotyczne w formie iniekcji o przedłużonym uwalnianiu – Marcin Siwek, Anna Julia Krupa, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz	443
---	-----

AUTORZY

dr n. med. Aleksandra Gorostowicz

Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński
– Collegium Medicum, Kraków

dr n. med. Anna Julia Krupa

Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu,
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum, Kraków

Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński
– Collegium Medicum, Kraków

dr hab. n. med. Marcin Siwek, prof. UJ

Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii,
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum,
Kraków

dr n. farm. Anna Wasik

Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii,
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum,
Kraków

lek. Krzysztof Wojtasik-Bakalarz

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii,
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum,
Kraków

O KSIĄŻCE

Zaburzenia psychiczne są jedną z głównych przyczyn chorób na świecie. Niestety, wielu pacjentów jest opornych na leczenie i występują u nich poważne powikłania. Schizofrenia jest oporna na leczenie w blisko $\frac{1}{3}$ przypadków. Leki przeciwdepresyjne są skuteczne u około połowy pacjentów. Myśli samobójcze to coraz częstszy problem u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi o mieszanym przebiegu. Dlatego istnieje potrzeba opracowania i przetestowania nowych leków lub nowych wskazań dla dostępnych leków do terapii zaburzeń psychicznych w badaniach opartych na dowodach naukowych.

Schizofrenia jest przewlekłą chorobą psychiczną, która stanowi znaczne obciążenie fizyczne, społeczne i ekonomiczne dla osób nią dotkniętych. Jej nawroty mogą prowadzić do hospitalizacji/ponownej hospitalizacji, powolnego i niepełnego powrotu do zdrowia, postępującego pogorszenia funkcji poznawczych i funkcjonalnych, oporności na leczenie oraz zmniejszenia zdolności do utrzymania zatrudnienia lub relacji międzyludzkich. Nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leków przeciwpsychotycznych jest najczęstszym i silnie skorelowanym czynnikiem prognostycznym nawrotów u osób ze schizofrenią. Leki przeciwpsychotyczne są kluczowym elementem terapii ostrych epizodów schizofrenii i farmakoterapii podtrzymującej. Pierwszymi lekami stosowanymi w terapii psychozy byli antagoniści receptora dopaminowego D_2 , a z czasem wykazano też silny wpływ szlaku dopaminergicznego na to zaburzenie. Najnowsze leki (przeciwpsychotyczne II i III generacji) charakteryzują się rozszerzonym profilem receptorów, obejmującym podtypy receptorów DA i 5-HT, oraz znaczącym częściowym agonizmem receptorów D_2/D_3 i 5-HT_{1A}. Stymulacja receptora 5-HT_{1A} prowadzi do hamowania uwalniania 5-HT, a następnie hamowania uwalniania DA w korze przedczołowej. Obniżenie stężenia DA w korze przedczołowej ma związek z patofizjologią objawów negatywnych w schizofrenii. Postawiono hipotezę, że częściowi agoniści receptora 5-HT_{1A} mogą zwiększać stężenie DA w korze przedczołowej, wywierając mniejszy negatywny wpływ na objawy negatywne niż atypowe leki przeciwpsychotyczne. Ponadto agonizm 5-HT_{2C} może powodować działanie przeciwpsychotyczne bez wywoływania objawów pozapiramidowych. Obiecujące cele molekularne obejmują receptory D_3 , metabotropowe receptory glutaminianowe, 5-HT₆ i 5-HT₇.

Przez kilka dziesięcioleci teoria dopaminergiczna przyczyniła się do opracowania typowych i atypowych leków przeciwpsychotycznych i była jedyną hipotezą doty-

czącą patofizjologii schizofrenii. Jednakże, z wyjątkiem klozapiny, ani typowe, ani atypowe leki przeciwpsychotyczne nie miały znaczącej skuteczności w łagodzeniu objawów negatywnych i deficytów poznawczych schizofrenii, będących kluczowymi determinantami długoterminowego rokowania i niepełnosprawności funkcjonalnej. Na uwagę zasługuje długo działająca postać do wstrzykiwań w leczeniu schizofrenii. Jest ona związana ze zmniejszeniem częstości nawrotów i hospitalizacji oraz z poprawą przestrzegania zaleceń terapeutycznych i jakości życia w porównaniu z dostępnymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Powyższe tematy – nowe kierunki badań nad lekami przeciwpsychotycznymi, poszukiwanie sposobów leczenia objawów negatywnych schizofrenii, a także leki przeciwpsychotyczne długo działające jako remedium na poprawę współpracy w leczeniu – bardzo wnikliwie omawia książka pod redakcją prof. Marcina Siwka. Ponadto zawiera ona niezwykle interesujące informacje o nowych lekach i wskazuje perspektywy na przyszłość. W związku z tym niniejsze kompendium jest niezbędną pozycją dla osób zajmujących się leczeniem schizofrenii.

prof. dr hab. n. med. Agata Szulc

Medycyna jest jedną z najbardziej fascynujących dziedzin wiedzy. W leczeniu wielu chorób pojawiały się przełomy i innowacje nie tylko w efekcie żmudnych, wieloletnich badań, lecz także dzięki uważnym obserwacjom badaczy, którzy potrafili dostrzec nietypową sytuację kliniczną, nieoczekiwany wynik laboratoryjny czy zmianę stanu pacjenta, której nie dało się wyjaśnić w świetle dostępnej wiedzy. Każdy student medycyny z zainteresowaniem zapoznaje się z historią odkrycia penicyliny, promieni rentgenowskich czy insuliny.

Postęp w leczeniu farmakologicznym schizofrenii i zaburzeń psychicznych jest równie inspirujący. Przypadkowe odkrycie działania przeciwpsychotycznego chlorpromazyny, wprowadzenie do leczenia haloperidolu czy zidentyfikowanie roli antagonizmu serotoninowo-dopaminowego (zmieniającego profil działania leków przeciwpsychotycznych i sprawiającego, że staje się on atypowy) stanowią kamienie milowe rozwoju farmakoterapii w psychiatrii. Dzięki nim możliwe stało się użycie tych leków nie tylko w schizofrenii, lecz także w innych zaburzeniach psychicznych. Wreszcie wprowadzenie kolejnych leków, pozbawionych wielu wad wcześniej dostępnych preparatów przeciwpsychotycznych (takich jak wywoływanie objawów pozapiramidowych, nadmiernej sedacji, zaburzeń metabolicznych, zaburzeń hormonalnych czy dysfunkcji seksualnych) otworzyło nowe perspektywy terapeutyczne.

Monografia *Nowe leki przeciwpsychotyczne* pod redakcją prof. Marcina Siwka jest inspirującą opowieścią o farmakoterapii nowymi substancjami przeciwpsychotycznymi. Autorzy – zespół związany z Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego – w sposób przystępny i jednocześnie merytoryczny ukazują, jak nowe leki przeciwpsychotyczne przełamują dotychczasowe ograniczenia w terapii schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej. Opisują zależności między budową chemiczną, profilem receptorowym działania leku i jego właściwościami farmakokinetycznymi a skutecznością kliniczną i bezpieczeństwem stosowania. Wskazują również, jakie praktyczne wnioski dla psychiatrów płyną z badań przedklinicznych i klinicznych.

Ważnym elementem monografii jest podkreślenie wpływu nowych leków przeciwpsychotycznych nie tylko na zmniejszenie objawów choroby, ale także na polepszenie jakości życia pacjentów. Autorzy z powodzeniem przełamują narosłe przez lata stereotypy i negatywne postrzeganie farmakoterapii przeciwpsychotycznej. Dotyczy to również leków w iniekcjach o przedłużonym działaniu, które w wielu przypadkach są najkorzystniejszą strategią terapeutyczną w schizofrenii.

Jestem głęboko przekonany, że lektura monografii *Nowe leki przeciwpsychotyczne* będzie inspirująca i niezwykle wartościowa dla każdego lekarza psychiatry. Wiedza zdobyta dzięki tej publikacji nie tylko umożliwi skuteczniejsze i bezpieczniejsze leczenie pacjentów, lecz także pozwoli lepiej edukować samych chorych i ich bliskich na temat stosowanej farmakoterapii.

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Adam Wichniak

CZĘŚĆ

I

ZAGADNIENIA OGÓLNE I PRZYSZŁOŚĆ LEKÓW PRZECIWPSYCHOTYCZNYCH

Wyzwania współczesnej farmakoterapii schizofrenii i choroby afektywnej dwubiegunowej

Aleksandra Gorostowicz, Anna Wasik, Marcin Siwek

WSTĘP

Schizofrenia oraz choroba afektywna dwubiegunowa (ChAD) to choroby przewlekłe z tendencją do nawrotowości, ograniczające funkcjonowanie, jakość oraz długość życia pacjentów. Podstawową metodą leczenia tych schorzeń jest psychofarmakoterapia (Johnsen i Kroken, 2012). Pomimo 70-letniej historii poszukiwania i stosowania leków przeciwpsychotycznych (LPP) (tab. 1) współczesna farmakoterapia schizofrenii i ChAD stoi przed licznymi wyzwaniami, które utrudniają, a w niektórych przypadkach uniemożliwiają, osiągnięcie pełnej remisji – zarówno objawowej, jak i funkcjonalnej.

Tabela 1. Ważne daty w historii leczenia przeciwpsychotycznego (Phillips, 1965; Ackenheil i Weber, 2011; López-Muñoz i wsp., 2018, Zarate i wsp., 1995).	
1952	Synteza i zastosowanie chlorpromazyny
1952	Izolacja rezerpiny z rauwolfii
1958	Wprowadzenie leków o strukturze tioksantenu
1958	Wprowadzenie haloperidolu
1968	Wprowadzenie sulpiridu
1972	Wprowadzenie klozapiny
1975	Wycofanie klozapiny
1982	Wprowadzenie zotepiny
1986	Wprowadzenie amisulpridu
1990	Ponowne wprowadzenie klozapiny
1993	Wprowadzenie risperidonu
1995	Wskazanie na normotymiczne działanie klozapiny
1996	Wprowadzenie olanzapiny i sertindolu
1997	Wprowadzenie kwetiapiny
2000	Zatwierdzenie przez FDA olanzapiny w leczeniu ChAD w USA

2001	Wprowadzenie perospironu i ziprasidonu
2002	Wprowadzenie aripiprazolu
2003	Zatwierdzenie przez FDA risperidonu w leczeniu ChAD
2003	Zatwierdzenie przez FDA połączenia olanzapiny z fluoksetyną w leczeniu epizodów depresyjnych w przebiegu ChAD w USA
2007	Wprowadzenie paliperidonu
2008	Wprowadzenie blonanseryny
2009	Wprowadzenie asenapiny i iloperidonu
2011	Wprowadzenie lurasidonu
2015	Wprowadzenie kariprazyny
2015	Wprowadzenie breksiprazolu
2019	Zatwierdzenie przez FDA lumateperonu do leczenia schizofrenii
2024	Wprowadzenie ksanomeliny w połączeniu z tropsium

ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa; FDA (Food & Drug Administration) – amerykańska Agencja Żywności i Leków.

WYZWANIA W TERAPII SCHIZOFRENII

Jako główne wyzwania współczesnej farmakoterapii schizofrenii w literaturze wymieniane są: niska skuteczność LPP w leczeniu objawów negatywnych i poznawczych, lekooporność, trudności w osiągnięciu remisji objawowej i funkcjonalnej, działania niepożądane związane ze stosowaniem LPP, trudności w opracowaniu nowych, klinicznie użytecznych metod leczenia (Forray i Buller, 2017; Howes i Kaar, 2018; Keshavan i wsp., 2017).

Wyniki opublikowanej przez Leuchta i wsp. w 2017 r. metaanalizy 167 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych przeprowadzanych wśród pacjentów ze schizofrenią lub schorzeniami z kręgu schizofrenii wskazują na większą skuteczność LPP w leczeniu objawów pozytywnych (SMD [standaryzowana różnica średnich, *standardised mean difference*] 0,45) niż negatywnych (SMD 0,35). Pomimo że u ok. 50% pacjentów leczonych LPP zaobserwowano przynajmniej minimalną odpowiedź na leczenie (w grupie placebo u 30%), jedynie u 23% odpowiedź oceniono jako dobrą (odpowiednio u 14% w grupie placebo) – jako minimalną odpowiedź przyjęto redukcję całkowitego wyniku w skali PANSS lub BPRS przynajmniej o 20%, a jako dobrą – redukcję wyniku w ww. skalach o min. 50% (Leucht i wsp., 2017). Wyższą skuteczność LPP obserwowano natomiast u pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii – w opublikowanej w 2017 r. metaanalizie 17 randomizowanych badań klinicznych opisano redukcję punktacji w skali PANSS/BPRS o 50% lub 20% u odpowiednio ok. 80% i 50% pacjentów (Zhu i wsp., 2017).

Oczekiwania względem efektów leczenia schizofrenii rosną – coraz częściej dąży się nie tylko do uzyskania remisji objawowej, ale również funkcjonalnej (Gorwo-

od i wsp., 2018). Jako główne czynniki wpływające na tę ostatnią eksperci wymieniają: remisję objawową, autonomię pacjenta, aktywność zawodową, relacje społeczne, czynniki środowiskowe (Lahera i wsp., 2018). Z danych wynika, że jedynie u ok. 1/3 pacjentów będących w remisi objawowej odnotowuje się jednocześnie remisję funkcjonalną (Gorwood i wsp., 2018).

Kolejnym problemem jest ograniczona skuteczność terapii LPP w profilaktyce nawrotów. Wyniki opublikowanej w 2012 r. metaanalizy 65 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych (n = 6493 chorych) wskazują co prawda na przewagę terapii LPP nad placebo w okresie 12 miesięcy obserwacji, jednak warto podkreślić, że nawroty obserwowano aż u 27% osób stosujących LPP (w grupie placebo odsetek wynosił 65%) (Leucht i wsp., 2012). Niewiele jest badań rzetelnie oceniających wieloletnią skuteczność LPP w leczeniu podtrzymującym (większość opublikowanych badań obejmuje okres obserwacji do roku) (Correll i wsp., 2018). Wyniki opublikowanej w 2012 r. metaanalizy 29 badań podłużnych dotyczących pacjentów leczonych po pierwszym przeżytym epizodzie psychiatrycznym wskazywały, że nawrót objawów produktywnych występował w ciągu roku i trzech lat obserwacji u odpowiednio: 28% i 54% chorych. W badaniu retrospektywnym obejmującym 50 pacjentów ze schizofrenią paranoidalną leczonych ambulatoryjnie przez min. 15 lat od przebycia pierwszego epizodu obserwowano nawroty choroby po 5, 10 i 15 latach odpowiednio u aż: 52%, 60% i 90% osób (pomimo farmakoterapii podtrzymującej) (Ohmori i wsp., 1999). Jako ważne czynniki ryzyka nawrotowości w schizofrenii opisywano m.in. niestosowanie się do zaleceń lekarskich w zakresie zażywania leków (tzw. brak adherencji terapeutycznej) i używanie substancji psychoaktywnych (odpowiednio trzy- i czterokrotny wzrost ryzyka nawrotu) (Alvarez-Jimenez i wsp., 2012). Co istotne, wciąż nie poznano klinicznie użytecznych predyktorów tego, u których pacjentów możliwe byłoby bezpieczne odstawienie leczenia (co może być dla pacjentów i klinicystów kuszącym rozwiązaniem, biorąc pod uwagę ryzyko działań niepożądanych przy wieloletnim leczeniu LPP) (Emsley, 2018).

Jak wspomniano wcześniej, w badaniach obserwowano niższą skuteczność LPP w leczeniu objawów negatywnych niż pozytywnych. Objawy negatywne występujące w schizofrenii można podzielić na pierwotne, wynikające z choroby i stanowiące jej rdzeń, jak również wtórne, wynikające np. z niedoleczonych objawów wytwórczych, depresji czy działań niepożądanych leków. Do typowych objawów negatywnych należą: awolacja, błady afekt, wycofanie społeczne i zubożenie mowy czy aktywności (Patel i wsp., 2015). O objawach przetrwałych mówi się, kiedy utrzymują się przez 6 miesięcy lub dłużej, a o zespole deficytowym, kiedy okres trwania objawów jest dłuższy niż 12 miesięcy (Möller, 2016).

Szacuje się, że co trzeci pacjent z rozpoznaniem schizofrenii doświadcza stabilnych objawów negatywnych określanych jako zespół deficytowy (19–54%) (López-Díaz i wsp., 2018). Patel i wsp. (2015) w badaniu na dużej populacji pacjentów wykazali, że 41% z nich doświadcza przynajmniej dwóch objawów negatywnych. Wśród najczęściej raportowanych znalazły się: niska motywacja, spłaszczony/blady afekt, ograniczony kontakt wzrokowy i wycofanie społeczne (Patel i wsp., 2015).

Wykazano, że obecność objawów negatywnych istotnie wpływa na przebieg choroby i determinuje możliwość poprawy funkcjonowania pacjentów (Szulc i wsp., 2019). W randomizowanym badaniu kontrolnym z udziałem 146 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii Glenthøj i wsp. (2020) wykazali, że objawy negatywne istotnie wpływały na funkcjonowanie w realnym życiu rok po rozpoczęciu badania, wyjaśniając od 7 do 35% wariancji pięciu różnych wskaźników funkcjonowania społecznego (tj. pełnienia ról, subiektywnej oceny funkcjonowania czy jakości życia). Alogia była predyktorem poziomu funkcjonowania społecznego, podczas gdy anhedonia i awolicja stanowiły czynniki o największej wartości predykcyjnej spośród objawów negatywnych, które wyjaśniały od 7% do 20% wariancji wyników wszystkich mierzonych wskaźników (Glenthøj i wsp., 2020). Do leków rekomendowanych przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP) do leczenia pełnego spektrum objawów negatywnych należą: amisulprid, aripiprazol, olanzapina, kwetiapina, kłozapina, lurasidon, risperidon, paliperidon, ziprasidon czy sertindol. Do leczenia schizofrenii z przeważającymi i przetrwałymi objawami negatywnymi zalecana jest kariprazyna (Szulc i wsp., 2019).

Występowanie zaburzeń funkcji poznawczych u osób ze schizofrenią jest bardziej regułą niż wyjątkiem. W literaturze szeroko opisywane są dysfunkcje w zakresie pamięci operacyjnej, uwagi, uczenia się, planowania, myślenia abstrakcyjnego, szybkości przetwarzania informacji (Schaefer i wsp., 2013; Tripathi i wsp., 2018). Pacjenci ze schizofrenią przeciętnie osiągają w testach neuropsychologicznych wyniki o półtora–dwa odchylenia standardowe poniżej wyników osób zdrowych (Keefe i Fenton, 2007). Obniżenie zdolności poznawczych wiąże się z pogorszeniem funkcjonowania pacjenta, niższą jakością życia, większym ryzykiem niesamodzielności i bezrobocia (Keefe i Harvey, 2012; Rajji i wsp., 2014). Skuteczność dostępnych metod farmakoterapii w leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych wśród pacjentów ze schizofrenią jest co najwyżej umiarkowana. Wyniki randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych z ostatnich lat wskazują na lepsze wyniki leczenia (tj. większą poprawę w zakresie funkcji poznawczych) atypowymi niż typowymi LPP (Bowie i Harvey, 2006). W metaanalizie sieciowej dziewięciu randomizowanych badań klinicznych na temat długofalowego wpływu różnych LPP na funkcje poznawcze wy-

kazano, że badane leki różniły się między sobą – najlepsze efekty zaobserwowano dla kwetiapiny i olanzapiny, a najslabsze dla haloperidolu (Désaméricq i wsp., 2014). W literaturze istnieją również doniesienia na temat możliwego negatywnego wpływu przewlekłego stosowania wysokich dawek LPP na funkcjonowanie poznawcze (Husa i wsp., 2017). Poszukiwania leków mogących u pacjentów ze schizofrenią wpływać pozytywnie na funkcje kognitywne w mechanizmie zależnym od przekąźnictwa glutaminianergicznego, cholinergicznego lub dopaminergicznego jak dotąd nie przyniosły przełomowych rezultatów (Sinkeviciute i wsp., 2018).

Częstość występowania objawów depresyjnych u pacjentów ze schizofrenią jest różna i w zależności od fazy oraz stopnia zaawansowania choroby może wynosić między 20 a 60% (Upthegrove i wsp., 2017). Dane z literatury wskazują na niewielki pozytywny wpływ atypowych LPP na objawy depresyjne w przebiegu schizofrenii (Castle i Slott Jensen, 2015). W metaanalizie z 2016 r. zaobserwowano, że u pacjentów ze schizofrenią stosowanie leków przeciwdepresyjnych jako dodatku do leczenia LPP wiązało się z poprawą skuteczności leczenia objawów depresyjnych (w porównaniu z placebo lub brakiem dodatkowego leczenia) – SMD: -0,25 (Helfer i wsp., 2016).

Kolejną trudnością w optymalizacji leczenia schizofrenii jest lekooporność. Kryteria rozpoznania schizofrenii lekoopornej (TRS, *treatment resistant schizophrenia*) są następujące: historia niepowodzenia leczenia dwoma lekami przeciwpsychotycznymi, z czego przynajmniej jeden to lek atypowy, stosowanymi w odpowiednich dawkach przez 4–6 tygodni bez uzyskania satysfakcjonującej odpowiedzi terapeutycznej (w tym obecność przetrwałych objawów wytwórczych). W niektórych kryteriach uwzględnia się dodatkowo wysokie natężenie objawów psychopatologicznych (w szczególności objawów wytwórczych zaburzających funkcjonowanie pacjenta), obecność myśli i tendencji samobójczych, przemocy oraz współistnienie uzależnienia od substancji (Elkis i Buckley, 2016).

Lekooporność występuje u prawie 1/3 osób ze schizofrenią, a ok. 15% pacjentów wykazuje cechy lekooporności od początku choroby (Howes i Kaar, 2018; Vita i wsp., 2019). Jedynym LPP o udowodnionej skuteczności w leczeniu TRS jest kłozapina – u 60–70% pacjentów obserwowano odpowiedź na terapię tym lekiem (Vita i wsp., 2019). Szacuje się jednak, że kłozapina jest w praktyce klinicznej stosowana zbyt rzadko (m.in. z uwagi na potencjalne działania niepożądane). Szansę na bardziej adekwatny dobór tego leku do pacjenta stwarza rozwój metod medycyny spersonalizowanej (Lally i wsp., 2016).

Kolejne wyzwanie dla farmakoterapii schizofrenii stanowi częsta współchorobowość. Oczekiwana długość życia w tej grupie chorych jest o ok. 15–25 lat krótsza niż w populacji ogólnej, a główną przyczyną takiego stanu rzeczy wydają się schorze-

nia somatyczne (Wildgust i wsp., 2010). Wśród pacjentów ze schizofrenią częściej występują chociażby choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca, zespół metaboliczny, przewlekła obturacyjna choroba płuc, nowotwory, schorzenia autoimmunologiczne i inne (Dieset i wsp., 2016). Wysoka współchorobowość w tej grupie pacjentów wynikać może m.in. z niezdrowego trybu życia (siedzący tryb życia, używki, błędy dietetyczne), ze specyficznych predyspozycji genetycznych oraz z powikłań farmakoterapii z udziałem LPP (Correll i wsp., 2019; De Hert i wsp., 2009). Szczegółowo zagadnienie wpływu leków na masę ciała oraz ryzyko powikłań metabolicznych zostanie opisane w dalszej części książki, podczas omawiania działań niepożądanych poszczególnych nowych LPP.

WYZWANIA W TERAPII CHAD

W przypadku choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) głównymi wyzwaniami w farmakoterapii są również: niewystarczająca skuteczność leczenia, zaburzenia funkcji poznawczych, lekooporność, współchorobowość i niska adherencja terapeutyczna.

W badaniach odnotowano, że w wyniku leczenia jedynie ok. 60–70% pacjentów z ChAD osiąga remisję objawową (Perlis i wsp., 2006; Tohen i wsp., 2003). Dane literaturowe wskazują ponadto na wysoki wskaźnik nawrotowości epizodów zaburzeń nastroju w przebiegu ChAD (pomimo utrzymywania leczenia podtrzymującego) – u 50–60% pacjentów obserwowano nawroty w ciągu 2 lat od uzyskania remisji objawowej (Gitlin i wsp., 1995; Perlis i wsp., 2006). Co warto podkreślić, jedynie 20–40% osób cierpiących na ChAD osiąga remisję funkcjonalną (rozumianą jako odzyskanie przedchorobowego poziomu funkcjonowania społecznego i zawodowego) (Wingo i wsp., 2010). Również w przypadku pacjentów po pierwszym w życiu epizodzie zaburzeń nastroju z objawami psychiatrycznymi (wytwórczymi) obserwowano, że tylko ok. 1/3 osiągnęła remisję funkcjonalną w ciągu 2 lat od hospitalizacji (dla porównania – w badaniu tym remisję objawową w czasie 24 miesięcy opisano u większości pacjentów [97,5%]) (Tohen i wsp., 2010). W ostatnich latach poprawa funkcjonowania oraz jakości życia pacjentów częściej uwzględniana jest w badaniach klinicznych (obok remisji objawowej) jako cel leczenia (Bonnín i wsp., 2019). Z uwagi na to, że ChAD jest chorobą przewlekłą z tendencją do nawrotowości, istotne znaczenie ma leczenie podtrzymujące. W metaanalizie sieciowej 33 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych zaobserwowano, że w porównaniu z placebo prawie wszystkie metody farmakoterapii ChAD wiązały się z niższym ryzykiem nawrotu epizodu zaburzeń nastroju (Miura i wsp., 2014).

Najnowsze wytyczne CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) oraz ISBN (International Society for Bipolar Disorders) w I linii leczenia podtrzymującego zalecają stosowanie w monoterapii litu, kwetiapiny, walproinianu, lamotryginy, asenapiny, aripiprazolu (w formie doustnej lub podawanej raz w miesiącu iniekcji o przedłużonym działaniu) (Yatham i wsp., 2018). Należy jednak podkreślić, że pomimo wyższej w porównaniu z placebo skuteczności leczenia podtrzymującego w dalszym ciągu nawrotowość w przebiegu ChAD jest wysoka – wyniki opublikowanego w 2015 r. przeglądu systematycznego uwzględniającego badania obserwacyjne oraz randomizowane badania kliniczne wskazywały na roczny wskaźnik nawrotowości między 21,9% a 26,3% (pomimo stosowanego leczenia podtrzymującego) (Vázquez i wsp., 2015). Dobór leczenia podtrzymującego u pacjenta z ChAD jest wyzwaniem również w aspekcie podejmowania decyzji odnośnie do stosowania mono- lub politerapii (potencjalnie większe ryzyko działań niepożądanych i niższa adherencja przy politerapii vs możliwa zbyt niska skuteczność leczenia zapobiegającego nawrotom przy monoterapii). Kwestię optymalizacji terapii podtrzymującej utrudnia to, że liczba opublikowanych badań oceniających skuteczność farmakoterapii w zapobieganiu nawrotom ChAD jest zdecydowanie mniejsza od liczby badań dotyczących skuteczności w leczeniu ostrych faz choroby (Popovic i Vieta, 2017).

Zaburzenia funkcji poznawczych wymieniane są jako jeden z czynników mogących znacząco wpływać na poziom funkcjonowania osób z ChAD (Wingo i wsp., 2009). Zaburzenia kognitywne opisywano u większości pacjentów z tym schorzeniem, również w fazie eutymii (Solé i wsp., 2017), a dotyczyły one głównie następujących domen poznawczych: uwagi, funkcji wykonawczych, uczenia werbalnego i pamięci (Sanches i wsp., 2015; Kessing i Miskowiak, 2018). Aktualnie poszukuje się metod (zarówno farmakologicznych, jak i nefarmakologicznych) poprawy funkcjonowania poznawczego u pacjentów z ChAD. Wstępne, pozytywne wyniki uzyskano dotychczas m.in. dla lurasidonu (Yatham i wsp., 2017), mifepristonu (Watson i wsp., 2012), erytropoetyny (Miskowiak i wsp., 2014) czy donosowej postaci insuliny (McIntyre i wsp., 2012).

Dużym wyzwaniem w farmakoterapii ChAD jest lekooporność, szczególnie w odniesieniu do objawów depresyjnych (Hui Poon i wsp., 2015). W literaturze pojawia się wiele definicji lekooporności, w których uwzględnia się m.in. czas terapii, liczbę zastosowanych linii leczenia, metody oceny efektów leczenia – w ramach wytycznych International College of Neuropsychopharmacology (CINP) z 2019 r. dokonano przeglądu piśmiennictwa oraz opracowano definicję oporności na leczenie w ChAD (Fountoulakis i wsp., 2019). W cytowanym artykule przedstawiono również algorytmy leczenia lekoopornych epizodów w przebiegu ChAD.

Szczególnej uwagi przy doborze farmakoterapii wymagają pacjenci z ChAD oraz ze schorzeniami somatycznymi. U osób z ChAD opisano częstsze niż w populacji generalnej występowanie m.in. cukrzycy, chorób sercowo-naczyniowych, otyłości, migreny, astmy, schorzeń autoimmunologicznych, wirusowego zapalenia wątroby typu C (Jann, 2014; SayuriYamagata i wsp., 2017; Sinha i wsp., 2018). Za obserwowaną współchorobowość odpowiedzialne mogą być m.in.: czynniki genetyczne, niezdrowy tryb życia, szkodliwe używanie substancji psychoaktywnych, działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem ChAD (Jann, 2014; Kilbourne, 2005).

UCIĄŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Innym istotnym problemem optymalizacji leczenia farmakologicznego w ChAD i schizofrenii są uciążliwe dla pacjentów działania niepożądane, których obecność przyczynia się do niskiej adherencji do leczenia przeciwpsychotycznego (García i wsp., 2016). Do najczęstszych działań niepożądanych należą: nadmierna sedacja, senność, nadmierne zahamowanie ruchowe, polekowy zespół parkinsonowski, akatyza, inne objawy pozapiramidowe, hiperprolaktynemia, hipotonia, tachykardia, kardiotoksyczność, wzrost masy ciała, otyłość, zaburzenia metaboliczne (hiperlipidemia, insulinooporność), zaburzenia seksualne. Profil działań niepożądanych zależy od powinowactwa receptorowego i aktywności wewnętrznej danego leku (Woróń i wsp., 2019). Wykes i wsp. (2017) oceniali, które z działań niepożądanych są dla pacjentów najbardziej problematyczne i uciążliwe. Najczęściej zgłaszano poczucie zmęczenia, ślinotok i przyrost masy ciała. Pacjenci określający przyrost masy ciała jako najważniejsze działanie niepożądane uznawali je za poważne i istotnie wpływające na jakość ich życia (Wykes i wsp., 2017). Leki atypowe częściej niż klasyczne indukują zaburzenia metaboliczne i nadwagę/otyłość. Z metaanalizy Leuchta i wsp. (2009) wynika, że olanzapina, kłozapina, zotepina i sertindol powodują największy przyrost masy ciała, kwetiapina i risperidon – umiarkowany, amisulprid – niewielki, zaś aripiprazol i ziprasidon – brak takiego efektu. Wśród LPP I generacji największy wpływ na masę ciała mają chlorpromazyna oraz tioridazyna, a najmniejszy – haloperidol (Correll i wsp., 2015; Kahn i wsp., 2008).

Zagadnienie niskiej adherencji terapeutycznej u pacjentów ze schizofrenią oraz z ChAD zostało opisane w dalszej części książki – w rozdziale dotyczącym stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci iniekcji o przedłużonym uwalnianiu.

PODSUMOWANIE

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej dane na temat trudności w leczeniu schizofrenii oraz ChAD, istnieje potrzeba poszukiwania nowych leków, które charakteryzowałyby się wyższą skutecznością w leczeniu objawów depresyjnych, negatywnych, poznawczych, większym bezpieczeństwem stosowania, lepszym profilem tolerancji oraz większą i znaczącą klinicznie skutecznością w zakresie zapobiegania nawrotom.

Piśmiennictwo

1. Ackenheil, M., Weber, K. (2011). Pharmacological Aspects. Diet and Nutrition in Palliative Care, 401-401. <http://doi.org/10.1201/b10936-40>.
2. Alvarez-Jimenez, M., Priede, A., Hetrick, S.E. i wsp. (2012). Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Schizophr. Res.*, 139(1-3): 116-128.
3. Bonnin, C.D.M., Reinares, M., Martínez-Arán, A. i wsp. (2019). Improving Functioning, Quality of Life, and Well-being in Patients With Bipolar Disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 22(8): 467-477.
4. Bowie, C.R., Harvey, P.D. (2006). Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2(4): 531-536.
5. Castle, D.J., Slott Jensen, J.K. (2015). Management of depressive symptoms in schizophrenia. *Clin. Schizophr. Relat. Psychose.*, 9(1): 13-20.
6. Correll, C.U., Rubio, J.M., Kane, J.M. (2018). What is the risk-benefit ratio of long-term antipsychotic treatment in people with schizophrenia. *World Psychiatry.*, 17(2): 149-160.
7. De Hert, M., Schreurs, V., Vancampfort, D. i wsp. (2009). Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. *World Psychiatry.*, 8(1): 15-22.
8. Désaméricq, G., Schurhoff, F., Meary, A. i wsp. (2014). Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 70(2): 127-134.
9. Dieset, I., Andreassen, O.A., Haukvik, U.K. (2016). Somatic Comorbidity in Schizophrenia: Some Possible Biological Mechanisms Across the Life Span. *Schizophr. Bull.*, 42(6): 1316-1319.
10. Elkins, H., Buckley, P.F. (2016). Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiat. Clin. North Am.*, 39(2): 239-265.
11. Emsley R. (2018). Antipsychotic maintenance treatment in schizophrenia and the importance of preventing relapse. *World Psychiatry.*, 17(2): 168-169.
12. Forray, C., Buller, R. (2017). Challenges and opportunities for the development of new antipsychotic drugs. *Biochem. Pharmacol.*, 143: 10-24.
13. Fountoulakis, K.N., Yatham, L., Grunze, H. i wsp. (2019). The CINP guidelines on the definition and the evidence-based interventions for treatment-resistant Bipolar disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, pii: pyz064. <http://doi.org/10.1093/ijnpyz064>.
14. García, S., Martínez-Cengotitabengoa, M., López-Zurbano, S. i wsp. (2016). Adherence to antipsychotic medication in bipolar disorder and schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharmacol.*; 36 (4), 355-371.
15. Gitlin, M.J., Swendsen, J., Heller, T.L. i wsp. (1995). Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am. J. Psychiatr.*, 152(11): 1635-1640.
16. Glenthøj, L.B., Kristensen, T.D., Wenneberg, C. i wsp. (2020). Experiential negative symptoms are more predictive of real-life functional outcome than expressive negative symptoms in clinical high-risk states. *Schizophr. Res.* <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.01.012>.
17. Gorwood, P., Mallet, J., Lancrenon, S. (2018). Functional remission in schizophrenia: A FROGS-based definition and its convergent validity. *Psychiatry Res.*, 268: 94-101.
18. Helfer, B., Samara, M.T., Huhn, M. i wsp. (2016). Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Psychiatry.*, 173(9): 876-886.
19. Howes, O.H., Kaar, S.J. (2018). Antipsychotic drugs: challenges and future directions. *World Psychiatry.*, 17(2): 170-171.

20. Hui Poon, S., Sim, K., Baldessarini, R.J. (2015). Pharmacological Approaches for Treatment-resistant Bipolar Disorder. *Curr. Neuropsychopharmacol.*, 13(5): 592-604.
21. Husa, A.P., Moilanen, J., Murray, G.K. i wsp. (2017). Lifetime antipsychotic medication and cognitive performance in schizophrenia at age 43 years in a general population birth cohort. *Psychiatry Res.*, 247: 130-138.
22. Jann, M.W. (2014). Diagnosis and treatment of bipolar disorders in adults: a review of the evidence on pharmacologic treatments. *Am. Health Drug Benefits*, 7(9): 489-499.
23. Johnsen, E., Kroken, R.A. (2012). Drug treatment developments in schizophrenia and bipolar mania: latest evidence and clinical usefulness. *Ther. Adv. Chronic Dis.*, 3(6): 287-300.
24. Kahn, R.S., Fleischhacker, W.W., Boter H. i wsp. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*, 371(9618): 1085-1097.
25. Keefe, R.S., Fenton, W.S. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment. *Schizophr. Bull.*, 33(4): 912-920.
26. Keefe, R.S., Harvey, P.D. (2012). Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 213: 11-37.
27. Keshavan, M.S., Lawler, A.N., Nasrallah, H.A. i wsp. (2017). New drug developments in psychosis: Challenges, opportunities and strategies. *Prog. Neurobiol.*, 152: 3-20.
28. Kessing, L.V., Miskowiak, K. (2018). Does Cognitive Dysfunction in Bipolar Disorder Qualify as a Diagnostic Intermediate Phenotype? – A Perspective Paper. *Front Psychiatry*, 9: 490.
29. Kilbourne, A.M. (2005). The burden of general medical conditions in patients with bipolar disorder. *Curr. Psychiatry Rep.*, 7(6): 471-477.
30. Lahera, G., Gálvez, J.L., Sánchez P. i wsp. (2018). Functional recovery in patients with schizophrenia: recommendations from a panel of experts. *BMC Psychiatry*, 18(1): 176.
31. Lally, J., Gaughran, F., Timms, P. i wsp. (2016). Treatment-resistant schizophrenia: current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics. *Pharmacogenomics Pers. Med.*, 9: 117-129.
32. Leucht, S., Corves, C., Arbter, D. i wsp. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373(9657): 31-41. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61764-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61764-X).
33. Leucht, S., Leucht C., Huhn, M. i wsp. (2017). Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am. J. Psychiatry*, 174(10): 927-942.
34. Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K. i wsp. (2012). Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.*, 16(5): CD008016.
35. López-Díaz, Á., Lara, I., Lahera, G. (2018). Is the prevalence of the deficit syndrome in schizophrenia higher than estimated? Results of a meta-analysis. *Psychiatry Investig.*, 15(1): 94-98.
36. López-Muñoz, F., Povedano-Montero, F.J., Chee, K.Y. i wsp. (2018). A bibliometric analysis of scientific production on second-generation anti-psychotic drugs in Malaysia. *Malaysian J. Med. Scien.*, 25(3): 40-55. <http://doi.org/10.21315/mjms2018.25.3.5>.
37. McIntyre, R.S., Soczynska, J.K., Woldeyohannes, H.O. i wsp. (2012). A randomized, double-blind, controlled trial evaluating the effect of intranasal insulin on neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.*, 14(7): 697-706.
38. Miskowiak, K.W., Ehrenreich, H., Christensen, E.M. i wsp. (2014). Recombinant human erythropoietin to target cognitive dysfunction in bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *J. Clin. Psychiatry*, 75(12): 1347-1355.
39. Miura, T., Noma, H., Furukawa, T.A. i wsp. (2014). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 1(5): 351-359.
40. Möller, H.J. (2016). The relevance of negative symptoms in schizophrenia and how to treat them with psychopharmaceuticals? *Psychiatr. Danub.*, 28(4): 435-440.
41. Ohmori, T., Ito, K., Abekawa, T. i wsp. (1999). Psychotic relapse and maintenance therapy in paranoid schizophrenia: a 15 year follow up. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 249(2): 73-78.
42. Patel, R., Jayatilleke, N., Broadbent, M. i wsp. (2015). Negative symptoms in schizophrenia: A study in a large clinical sample of patients using a novel automated method. *BMJ Open*, 5(9): e007619.
43. Perlis, R.H., Ostacher, M.J., Patel, J.K. i wsp. (2006). Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am. J. Psychiatry*, 163(2): 217-224.
44. Phillips, P.B. (1965). *Comprehensive Psychiatry*. *Am. J. Psychiatry*, 121(10): 1027-a-1028. <http://doi.org/10.1176/ajp.121.10.1027-a>.
45. Popovic, D., Vieta, E. (2017). Evidence-based maintenance treatment of bipolar disorder. W: Carvalho, A.F., Vieta E. (red). *The treatment of bipolar disorder*, wyd. 1. Oxford: Oxford University Press, 92-107.

46. Rajji, T.K., Miranda, D., Mulsant, B.H. (2014). Cognition, function, and disability in patients with schizophrenia: a review of longitudinal studies. *Can. J. Psychiatry*, 59(1): 13-17.
47. Sanches, M., Bauer, I.E., Galvez, J.F. i wsp. (2015). The management of cognitive impairment in bipolar disorder: current status and perspectives. *Am. J. Ther.*, 22(6): 477-486.
48. SayuriYamagata, A., Brietzke, E., Rosenblat, J.D. i wsp. (2017). Medical comorbidity in bipolar disorder: The link with metabolic-inflammatory systems. *J. Affect Disord.*, 211: 99-106.
49. Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D.R. i wsp. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr. Res.*, 150(1): 42-50.
50. Sinha, A., Shariq, A., Said, K. i wsp. (2018). Medical Comorbidities in Bipolar Disorder. *Curr. Psychiatry Rep.*, 20(5): 36.
51. Sinkeviciute, I., Begemann, M., Prikken, M. i wsp. (2018). Efficacy of different types of cognitive enhancers for patients with schizophrenia: a meta-analysis. *NPJ Schizophr.*, 4(1): 22.
52. Solé B., Jiménez, E., Torrent, C. i wsp. (2017). Cognitive Impairment in Bipolar Disorder: Treatment and Prevention Strategies. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 20(8): 670-680.
53. Szulc, A., Dudek, D., Samochowiec, J. (2019). Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. *Standardy farmakoterapii Polskiego*, 2674(129): 1-16.
54. Tohen, M., Hennen, J., Zarate, C.M. i wsp. (2000). Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am. J. Psychiatry*, 157(2): 220-228.
55. Tohen, M., Zarate, C.A., Hennen, J. i wsp. (2003). The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am. J. Psychiatry*, 160(12): 2099-2107.
56. Tripathi, A., Kar, S.K., Shukla, R. (2018). Cognitive Deficits in Schizophrenia: Understanding the Biological Correlates and Remediation Strategies. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.*, 16(1): 7-17.
57. Upthegrove, R., Marwaha, S., Birchwood M. (2017). Depression and Schizophrenia: Cause, Consequence, or Trans-diagnostic Issue. *Schizophr. Bull.*, 43(2): 240-244.
58. Vázquez, G.H., Holtzman, J.N., Lolich, M. i wsp. Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 25(10): 1501-1512.
59. Vita, A., Minelli, A., Barlati, S. i wsp. (2019). Treatment-Resistant Schizophrenia: Genetic and Neuroimaging Correlates. *Front Pharmacol.*, 10: 402.
60. Watson, S., Gallagher, P., Porter, R.J. i wsp. (2012). A randomized trial to examine the effect of mifepristone on neuropsychological performance and mood in patients with bipolar depression. *Biol. Psychiatry*, 72(11): 943-949.
61. Wildgust, H.J., Hodgson, R., Beary, M. (2010). The paradox of premature mortality in schizophrenia: new research questions. *J. Psychopharmacol. (Oxford)*, 24(4 suppl): 9-15.
62. Wingo, A.P., Baldessarini, R.J., Holtzheimer, P.E. i wsp. (2010). Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord.*, 12(3): 319-326.
63. Wingo, A.P., Harvey, P.D., Baldessarini, R.J. (2009). Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disord.*, 11(2): 113-125.
64. Woron, J., Siwek, M., Wasik, A. Interakcje leków w psychiatrii. *AsteriaMed Wydawnictwo*, Gdańsk 2019.
65. Wykes, T., Evans, J., Paton, C. i wsp. (2017). What side effects are problematic for patients prescribed antipsychotic medication? the Maudsley Side Effects (MSE) measure for antipsychotic medication. *Psychol. Med.*, 47(13): 2369-2378.
66. Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Parikh, S.V. i wsp. (2018) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.*, 20(2): 97-170.
67. Yatham, L.N., Mackala, S., Basiviredy, J. i wsp. (2017). Lurasidone versus treatment as usual for cognitive impairment in euthymic patients with bipolar I disorder: a randomised, open-label, pilot study. *Lancet.*, 4(3): 208-217.
68. Zarate, C.A., Tohen M., Banov M.D. i wsp. (1995). Is clozapine a mood stabilizer?. *J. Clin. Psychiatry*, 56(3): 108-112.
69. Zhu, Y., Li, C., Huhn, M. i wsp. (2017). How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 27(9): 835-844.

Metodyka badań przedklinicznych – w poszukiwaniu leków przeciwpsychotycznych

Anna Wasik

WSTĘP

Dobry zwierzęcy model zaburzeń psychicznych powinien spełniać wymogi trafności: fasadowej (*face validity*), teoretycznej (*construct validity*) i prognostycznej (*predictive validity*) (Wilson i Terry, 2010; Belzung i Lemoine, 2011). Trafność fasadowa odnosi się do podobieństwa (zgodności) w warstwie fenomenologicznej między stanem zwierzęcia wywołanym eksperymentalnie a objawami obserwowanymi u chorych. Trafność teoretyczna opisuje stopień, w jakim dany model oddaje etiopatogenezę choroby czy zaburzenia. Trafność predyktywna z kolei określa użyteczność modelu w zakresie określania potencjalnej skuteczności nowych strategii farmakologicznych, co oznacza, że aktywność w danym modelu powinny wykazać leki o udokumentowanej skuteczności w leczeniu modelowanego zaburzenia czy choroby (Wilson i Terry, 2010).

McKinney i Bunney (1969) wymienili cztery warunki, jakie powinien spełniać rzetelny i trafny model zwierzęcy, mianowicie podobieństwo w zakresie:

1. warunków indukujących chorobę
2. objawów na poziomie zachowania – behawioralnych
3. mechanizmów neurobiologicznych
4. zdolności do redukowania zmian patologicznych pod wpływem stosowanych terapii.

Potrzeba opracowania użytecznych zwierzęcych modeli schizofrenii i ChAD wyniknęła z konieczności optymalizacji farmakoterapii tych chorób, opracowania struktur nowych leków, które pozwolą na istotną poprawę funkcjonowania pacjentów oraz redukcję doświadczanych przez nich objawów (González-Trujano i wsp., 2016).

Trudności w stworzeniu optymalnego modelu schizofrenii, spełniającego kryteria opisanych powyżej rodzajów trafności, mogą wynikać z rozmaitych przyczyn, tj. złożonego obrazu klinicznego choroby oraz wciąż niejasnej, wieloczynnikowej jej etiologii, a także unikalnego, specyficznego dla ludzi charakteru objawów, np. zaburzeń ilościowych i jakościowych mowy, halucynacji czy urojeń (Wilson i Terry, 2010). Badania poświęcone poznawaniu etiopatogenezy schizofrenii czy mechanizmów neurobiologicznych leżących u jej podłoża zaowocowały powstaniem szerokiego wachlarza modeli zwierzęcych, opracowanych z myślą o jak najwierniejszym oddaniu określonych aspektów choroby.

Wśród modeli zwierzęcych pozwalających testować określony zakres fenotypu schizofrenii wymienić należy modele:

- nadaktywności lokomotorycznej indukowanej podaniem substancji psychoaktywnych, jak np. d-amfetaminy, dizocilpiny (MK-801), fenciklidyny (PCP), ketaminy czy LSD
- zachowania stereotypowego (persewercje ruchowe) wywołanego iniekcją apomorfiny lub antagonistów receptora NMDA
- deficytów w hamowaniu przedsygnalowym bodźców akustycznych (PPI, *pre-pulse inhibition*)
- deficytów uwagi przejawiających się m.in. zaburzeniami hamowania
- podatności na stres (obserwacja zmian aktywności ruchowej zwierząt lub ich zachowania w zależności od rodzaju zastosowanego czynnika stresogenego)
- zaburzeń poznawczych (np. pamięci przestrzennej i roboczej)
- deficytów społecznych (np. redukcja kontaktów z nieznanymi wcześniej osobnikami) (Bubenikova-Valsova i wsp., 2008).

Popularność hipotezy neurorozwojowej schizofrenii znalazła odzwierciedlenie w modelach wykorzystujących m.in.:

- prenatalną ekspozycję matki na bodźce stresogenne
- aktywację układu immunologicznego w okresie pre- czy neonatalnym
- leżę określonych struktur mózgu
- chroniczne podania substancji farmakologicznych we wczesnej ontogenezie
- manipulacje genetyczne (Feifel i Shilling, 2013).

Wśród modeli neurorozwojowych, opartych na lezji, na szczególną uwagę zasługuje model neonatalnej lezji brzuszno-hipokampu (NVHL, *Neonatal Ventral Hippocampal Lesion*) przeprowadzanej u kilkudniowych szczurów, stanowiący jeden z dobrze poznanych i powszechnie uznanych modeli schizofrenii (Lipska i Wein-

berger, 2002). W okresie przedpokwitaniowym rozwój zwierząt jest niezaburzony i porównywalny do zdrowych zwierząt w tym samym wieku (Lecourtier i wsp., 2012). Zwierzęta poddane lezji brzuszego hipokampu wykazują na poziomie behawioralnym, neurobiologicznym i biochemicznym zmiany charakterystyczne dla objawów występujących u pacjentów cierpiących na schizofrenię. I tak dorosłe zwierzęta z NVHL wykazują: deficyty w hamowaniu przedsygnalowym, poznaniu społecznym (interakcjach społecznych), pobudzenie ruchowe, zaburzenia procesów pamięci i uczenia się (Lecourtier i wsp., 2012; Lipska i wsp., 1993).

Lee i wsp. (2014) są zdania, że deficyty poznawcze obserwowane u zwierząt z NVHL mogą wynikać z nieprawidłowej koordynacji aktywności neuronalnej na linii hipokamp–kora przedczołowa (Lee i wsp., 2014). Laplante i wsp. (2005) z kolei wiążą deficyty obserwowane w PPI ze zmienioną aktywnością transmisji cholinergiczej będącej efektem lezji brzuszego hipokampu w okresie postnatalnym. Zaobserwowali bowiem, że biperiden, antagonist receptorów muskarynowych, zmniejsza deficyty w PPI u szczurów z NVHL, nie wpływając na zachowanie zwierząt kontrolnych, pozornie operowanych (Laplante i wsp., 2005).

Badacze pracujący nad zwierzęcymi modelami choroby afektywnej dwubiegunowej skupili się z kolei na takich obszarach zakłóconych (zaburzonych) u pacjentów z rozpoznaniem ChAD, jak (Beyer i Freund, 2017):

- rytm snu i czuwania: najpopularniejszym modelem zwierzęcym opisującym zaburzenia rytmów jest model genetyczny myszy z mutacją *Clock*Δ19. Myszy *Clock*Δ19 przejawiają takie zachowania, jak: większa preferencja spożywania nagradzających substancji (roztworu sacharozy lub kokainy), krótszego czasu immobilizacji w teście wymuszonego pływania oraz zaburzony wzorec snu i czuwania, mniej zachowań lękowych i depresyjnych. Innymi znanymi modelami są myszy z wyciszonym genem *CLOCK* (Mukherjee i wsp., 2010) czy kodującym białka dla kinazy regulującej sygnał zewnątrzkomórkowy (ERK, *extracellular signal-regulated kinase*) (Engel i wsp., 2009)
- zaburzenia przekazywania cholinergicznego, np. model oparty na zahamowaniu acetylocholinesterazy (Mineur i wsp., 2013)
- neurotransmisja dopaminowa: najczęstszymi modelami wykorzystującymi założenie o roli zaburzonej transmisji dopaminowej w etiopatogenezie ChAD jest np. model myszy KD DAT (*knock down DAT*) z obniżoną do ok. 10% ekspresją transportera wychwyty zwrotnego dla dopaminy. W fenotypie tych myszy obserwowane są: hiperaktywność ruchowa, zachowania ryzykowne w teście IGT (*IOWA Gambling Test*), błędy poznawcze polegające na wyborze związanym

- z wysoką wartością nagradzającą przy wysokim ryzyku w IGT (Beyer i Freund, 2017; Zhuang i wsp., 2001; Kwiatkowski i wsp., 2019)
- stresory oddziałujące w naturalnym środowisku, zarówno w okresie pre-, jak i postnatalnym, zaburzające rozwój i dojrzewanie OUN, np. model wczesnej separacji zwierząt od matki (Hofer, 1970)
 - funkcjonowanie układu immunologicznego, opisywane np. w modelu zwierząt *poly I:C*, u których potomstwo matek eksponowanych na czynnik prozapalny aktywujący układ immunologiczny, kwas *poly I:C*, rozwija fenotypowe i neurobiologiczne cechy, modelujące cechy pacjentów ChAD (podwyższony poziom cytokin prozapalnych w OUN i w ustroju (Meyer i Feldon, 2012).

Poza modelami mającymi naśladować złożoność objawów i etiopatogenezy ChAD, w praktyce doświadczalnej (szczególnie na etapie poszukiwania związków o potencjalnej aktywności przeciwdepresyjnej czy przeciwmaniakalnej) stosuje się paradygmaty modelujące pojedyncze, wybrane aspekty choroby. Malkesman i wsp. (2009) w swoim przeglądzie zestawiają zachowanie lub cechę typową dla pacjentów z ChAD i odzwierciedlający je/ją test lub model (Malkesman i wsp., 2009). Między innymi bezradność i związana z nimi desperacja (*despair behaviour*) są modelowane w teście wymuszonego pływania i teście zawieszania za ogon (Porsolt i wsp., 1977; Porsolt i wsp., 1978); anhedonię przedstawia model preferencji sacharozy lub sacharyny (Ayensu i wsp., 1995; Willner i wsp., 1992); zachowania opisujące bezradność oddaje model wyuczonej bezradności (Maier, 1984); zachowania submisyjne zostały odzwierciedlone w modelu rywalizacji o pożywienie (Malatynska i wsp., 2002), zaś zachowania samowzmacniające w paradygmacie *wheel running* (Belke i Dunbar, 1998; Sherwin, 1998).

Podjęto także wiele wysiłków zmierzających do przełożenia fenotypowych cech mianii na modele zwierzęce. Zachowania agresywne są modelowane w paradygmacie rezydent–intruder (Miczek i O'Donnell, 1978), zachowania związane z podejmowanym ryzykiem – w modelu uniesionego labiryntu krzyżowego (Maeng i wsp., 2008), zaś zachowania hedonistyczne – w paradygmacie preferencji sacharozy, sacharyny lub przerywanych podań kokainy (Antelman i wsp., 1998). Ponadto paradygmat monitorowania dobowej aktywności może odzwierciedlać zmniejszoną ilość snu lub hiperaktywność; aktywność dobową jest mierzona w teście otwartego pola (Engel i wsp., 2009) czy pomiaru aktywności w klatce zwierzęcia (Shaltiel i wsp., 2008). Skłonność do irytacji mierzono w modelu reakcji na dotyk (wokalnej lub w postaci skoku), reakcji odskakiwania na bodziec powietrzny lub dźwiękowy (Ryan i Boisse, 1983); impulsywność badano w modelu wykorzystującym system *The Mouse 9-hole*

Box (Humby i wsp., 1999), zaś wzmożony pociąg seksualny – w modelu zliczania ejakulacji i przerw (Csaba i Karablyos, 2001).

Logan i McClung (2016) zaproponowali podział modeli ChAD na: farmakologiczne modele manii (model hiperaktywności wywołanej amfetaminą, model amfetamino-wo-chlordiazeposkydowy, model ouabainowy, model oparty na stymulacji receptorów D_2), środowiskowe modele manii (model deprywacji snu i zakłócenia rytmu sen-czuwanie, model rezydent–intruz), modele genetyczne (myszy z mutacją *Clock*ΔD19, myszy z nadekspresją białka GSK-3b, myszy ze zmniejszoną ekspresją genu dla transportera dopaminy DAT-KD, myszy SHANK3-OX, myszy ANK3, myszy z mutacją szlaków oxy–redox, zmutowane myszy *Myshkin*), modele oparte na założeniach genomiki funkcjonalnej i neuronauki (czarne myszy *Swiss*, myszy *Madison*) oraz modele cyklicznego nastroju u myszy (Logan i McClung, 2016).

Zwierzęce modele schizofrenii i ChAD służą poznaniu etiopatogenezy i wpływu nowych substancji na odzwierciedlane objawy oraz ich podłoże neurobiologiczne. W farmakologii doświadczalnej na etapie oceny farmakologicznej substancji wytypowanych metodą *in silico* (modelowanie komputerowe) wykonywane są przesiewowe testy oceniające potencjalne działanie przeciwpsychotyczne i testy kontrolne określające, na ile otrzymane wyniki opisują specyficzny efekt terapeutyczny, a na ile jest on artefaktem (np. wynikiem sedacji). Jak omówiono w rozdziale *Kierunki poszukiwania nowych leków przeciwpsychotycznych*, cząsteczki zaprojektowane z myślą o farmakoterapii schizofrenii czy ChAD bada się pod kątem poszerzonego spektrum działania o efekt przeciwdepresyjny, przeciwłękowy, przeciwmaniakalny, prokognitywny, anorektyczny.

W tabeli 1 zebrano opis najczęściej używanych testów przesiewowych wykorzystywanych w ocenie farmakologicznej potencjalnych leków przeciwpsychotycznych (Andersen i Tufik, 2015).

Tabela 1. Najczęściej wykorzystywane testy w badaniach przesiewowych do oceny działania farmakologicznego (przeciwpsychotycznego, przeciwdepresyjnego, przeciwłukowego) (Andersen i Tufik, 2015).

Testy oceniające aktywność przeciwpsychotyczną

Test	Ogólna zasada	Wskaźniki efektu terapeutycznego	Komentarz
Test wzmożonej podaniem amfetaminy aktywności lokomotorycznej u myszy	Aktywność lokomotoryczną u myszy mierzono za pomocą aktometrów. Poliwęglanowe klatki doświadczalne o różnej wielkości wyposażone były w źródła podczerwieni zlokalizowane po jednej stronie w osiach X i Y oraz w czujniki odbierające promienie, umieszczone po przeciwnych stronach. Każde zwierzę umieszczano osobno w klatce doświadczalnej na określony czas (np. 30 min przed testem w celu habituacji). Po jego upływie mierzono liczbę ambulacji. Każdorazowo po wykonaniu oznaczenia klatki były dezynfekowane. Wzmożoną aktywność lokomotoryczną wywoływano podaniem d-amfetaminy przed testem. Potencjalną aktywność przeciwpsychotyczną testowanych związków mierzono przy łącznym podaniu badanego związku i amfetaminy.	Miarą aktywności ruchowej (ambulacji) jest liczba przecięć przez zwierzę krzyżujących się wiązek promieniowania podczerwieni. O aktywności przeciwpsychotycznej świadczy zmniejszenie lub zniesienie efektu wzburzonej podaniem amfetaminy ruchliwości u zwierząt.	Konieczna jest ocena wpływu testowanych związków na spontaniczną aktywność lokomotoryczną zwierząt w celu wykluczenia wyników fałszywie pozytywnych (zmniejszenie aktywności lokomotorycznej może nastąpić wskutek działania sedacyjnego badanych związków).
Test wzmożonej podaniem MK-801 aktywności lokomotorycznej u myszy	Procedura jak powyżej. Potencjalną aktywność przeciwpsychotyczną testowanych związków mierzono przy łącznym podaniu danego związku i MK-801 (dizocilpiny).	O aktywności przeciwpsychotycznej świadczy zmniejszenie lub zniesienie efektu wzburzonej podaniem MK-801 ruchliwości u zwierząt.	Konieczna jest ocena wpływu testowanych związków na spontaniczną aktywność lokomotoryczną zwierząt w celu wykluczenia wyników fałszywie pozytywnych (zmniejszenie aktywności lokomotorycznej może nastąpić wskutek działania sedacyjnego badanych związków).

Test wzmożonej podaniem amfetaminy aktywności lokomotorycznej u szczurów w teście otwartego pola Schaefer i Michael, 1984	Test przeprowadzono w zaciemnionym pomieszczeniu, przy użyciu okrągłego pola pomalowanego na czarno i podzielonego na kilka sektorów (4–6). Urządzenie oświetlano lampą umieszczoną ponad centralnym punktem koła. Mierzono aktywność lokomotoryczną zwierząt (liczbę przejść między kwadrantami). W zmodyfikowanych procedurach oceniane są dodatkowe parametry.	O aktywności przeciwpsychotycznej świadczy zmniejszenie lub zniesienie efektu wzburzonej podaniem MK-801 ruchliwości u zwierząt.	Konieczna jest ocena wpływu testowanych związków na spontaniczną aktywność lokomotoryczną zwierząt w celu wykluczenia wyników fałszywie pozytywnych (zmniejszenie czasu bezruchu może nastąpić wskutek zwiększenia napędu przed testowane substancje).
Test pręta Sanberg i wsp., 1988	Myszy lub szczury ustawiano w wymuszonej pozycji stojącej, z dwiema przednimi kończynami umieszczonymi na pręcie metalowym, umocowanym poziomo 5–10 cm nad blatem. Mierzono czas pozostawiania zwierząt (myszy lub szczurów) w takiej pozycji bez zdejmowania łap z pręta. Obserwację przerywano, gdy zwierzę pozostawało bez ruchu przez 60 s lub samoistnie zdjęło kończyny z pręta. Badane związki podawano przed testem.	Dla każdego związku obliczono wartości ED_{50} , tj. dawkę efektywną, która u 50% populacji zwierząt wywoływała efekt farmakologiczny.	
Test opadania dolnej wargi u szczurów Darmani i wsp., 1990	Habituaacja: Zwierzęta doświadczalne umieszczano pojedynczo w drucianych klatkach 60 min przed eksperymentem. Test: Po podaniu badanego związku określano stopień odsłonięcia dolnych siekaczy w skali umownej (opadnięcie dolnej wargi [LLR, <i>lower lip reaction</i>]): 0 – dolne siekacze niewidoczne lub bardzo słabo widoczne 0,5 – dolne siekacze częściowo widoczne 1 – dolne siekacze widoczne w całości. Obserwację trwającą 45 s prowadzono trzykrotnie dla każdego szczura, w odstępach 15 min. Ocenę rozpoczynano 15 min po podaniu badanego związku lub $\pm$ 8-OH-DPAT. Jeśli badana substancja wywoływała statystycznie istotne LLR, jej efekt próbowano blokować przy użyciu selektywnego antagonisty receptorów 5-HT _{1A} , WAY-100635. Jeżeli badany związek, podany sam, nie wywoływał LLR u szczurów, to określano jego wpływ na ten efekt, wywoływany przez $\pm$ 8-OH-DPAT.	Jeżeli badany związek wywoływał LLR, a opisywany efekt był znoszony/redukowany przez WAY100635, to wykazuje on aktywność agonistyczną względem receptorów 5-HT _{1A} . Jeśli badany związek sam nie wywoływał LLR, natomiast podany łącznie z $\pm$ 8-OH-DPAT znosił bądź zmniejszał jego efekt, wykazuje aktywność antagonistyczną względem receptorów 5-HT _{1A} .	

Test potrząsania głową Darmani i wsp., 1990	Habitucja: Zwierzęta umieszczano osobno w zamykanych szklanych cylindrach o pojemności litra, z dostępem powietrza i niewielką ilością trocin, godzinę przed testem. Test: Obserwacja myszy przebywających pojedynczo w cylindrach i liczenie epizodów potrząśnięcia głową w ciągu 20 min, rozpoczynając bezpośrednio po podaniu badanego związku lub $\pm$ DOI – działanie agonistyczne. Jeżeli badany związek, podany sam, nie wywoływał HTR u myszy, to badano jego wpływ na ten efekt, wywoływany przez $\pm$ DOI.	Zniesienie bądź redukcja efektu potrząsania głową wywołwanego przez $\pm$ DOI wskazuje na aktywność antagonistyczną względem receptorów 5-HT _{2A} .	
Test wspinania u myszy Protais i wsp., 1976	Habitucja: Zwierzęta umieszczano pojedynczo w drucianych klatkach 30 min przed eksperymentem. Test: Obserwacja myszy i pomiar czasu stereotypowego wspinania po ścianach klatki, definiowanego jako czas, w którym na ścianie drucianej klatki znajdują się co najmniej dwie kończyny myszy. Czas ten mierzono w ciągu 2 min, rozpoczynając 10 i 20 min po podaniu badanego związku lub (R)-(-)-apomorfiny, agonisty receptorów D₂. Jeżeli badany związek, podany sam, nie wywoływał stereotypowego wspinania u myszy, to określano jego wpływ na ten efekt, wywoływany przez (R)-(-)-apomorfine.	Jeśli badany związek wywołuje zachowania stereotypowe, to wskazuje na aktywność agonistyczną względem receptorów D ₂ . Jeśli badany związek podany pojedynczo nie wywołuje zachowania stereotypowego, a podany wraz z apomorfiną osłabia wywołany przez nią efekt, wykazuje działanie antagonistyczne względem receptorów D ₂ .	

Testy oceniające aktywność przeciwdepresyjną

Test	Ogólna zasada	Wskaźniki efektu terapeutycznego	Komentarz
Test wymuszonego pływania u myszy, inaczej test Porsolta (FST, <i>Forced Swim Test in mice</i>). Najczęściej stosowana procedura opisana przez Porsolta, Antona, Blaveta, i Jalfrego (1978)	Myszy umieszczano pojedynczo w szklanych cylindrach, wypełnionych do wysokości 10 cm wodą o temperaturze 23–25°C. Eksperyment trwał 6 min, pierwsze 2 min stanowiły okres habituacji zwierząt do nowej sytuacji, zasadnicza część testu przebiegała między 2. a 6. minutą. Mierzono czas bezruchu myszy między 2. a 6. minutą.	Miarą działania przeciwdepresyjnego jest istotne skrócenie czasu bezruchu u zwierząt w stosunku do zwierząt kontrolnych.	Konieczna jest ocena wpływu testowanych związków na spontaniczną aktywność lokomotoryczną zwierząt w celu wykluczenia wyników fałszywie pozytywnych (zmniejszenie czasu bezruchu może nastąpić wskutek zwiększenia napędu przed testowane substancje).

Test wymuszonego pływania u szczurów Porsolt i wsp., 1977	Test złożony z dwóch sesji: treningowej i właściwej eksperymentalnej, wykonanych w odstępie 24 h. Pre-test: Szczury umieszczano pojedynczo w cylindrycznych naczyniach wykonanych z pleksiglasu (wysokość 40 cm, średnica 18 cm), wypełnionych wodą o temp. 23–25°C do wysokości 15 cm. Po upływie 15 min zwierzęta wyjmowano z wody, osuszano i umieszczano w ciepłym i suchym pomieszczeniu. Test (po 24 h): Zwierzęta umieszczano ponownie w cylindrach z wodą na czas 5 min i mierzono całkowity czas ich bezruchu. Mierzono czas bezruchu ocenianego jako swobodne unoszenie się zwierzęcia w wodzie (obserwowane, kiedy zwierzę wykonywało ruchy niezbędne jedynie do utrzymania głowy ponad powierzchnią wody).	Miarą działania przeciwdepresyjnego jest istotne skrócenie czasu bezruchu u zwierząt w stosunku do zwierząt kontrolnych.	Konieczna jest ocena wpływu testowanych związków na spontaniczną aktywność lokomotoryczną zwierząt w celu wykluczenia wyników fałszywie pozytywnych (zmniejszenie czasu bezruchu może nastąpić wskutek zwiększenia napędu przed testowane substancje). Dodatkowo można analizować wpływ badanych związków na takie parametry jak wspinanie się u szczurów i nurkowanie. Związki zwiększające zachowania wspinania się nasilają transmisję noradrenergiczną, nurkowania z kolei – poprzez nasilenie neurotransmisji serotonergiczej.
Test zawieszania za ogon (<i>Tail Suspension Test</i>) Steru i wsp., 1987	Habitacja: Adaptacja myszy przez godzinę w przyciemnionym pomieszczeniu eksperymentalnym Test: Myszy zawieszano za ogon na haku urządzenia eksperymentalnego za pomocą przylepca na tkaninie (stosowanego do mocowania opatrunków do ciała) tak, aby uniemożliwić mu ucieczkę oraz dotykane łapami jakichkolwiek elementów urządzenia. Automatyczny pomiar aktywności myszy prowadzono przez 6 min przy użyciu oprogramowania (np. Vibration Monitor TS100 Tail Suspension System Version 1.2). Od momentu zawieszenia rejestrowano aktywność myszy poprzez pomiar siły ruchów, ich liczby oraz czasu bezruchu. Po zakończeniu obserwacji zwierzęciu delikatnie usuwano przylepiec. Mierzono siłę ruchów, ich liczbę oraz czas bezruchu.	Miarą aktywności przeciwdepresyjnej jest skrócenie czasu bezruchu.	Konieczna jest ocena wpływu testowanych związków na spontaniczną aktywność lokomotoryczną zwierząt w celu wykluczenia wyników fałszywie pozytywnych (zmniejszenie czasu bezruchu może nastąpić wskutek zwiększenia napędu przed testowane substancje).

Model ekspozycji na umiarkowany stres Katz, 1982; Willner i wsp., 1992	Zwierzęta konsekwentnie przez kilka tygodni ekspozowano na czynniki stresogenne o umiarkowanym natężeniu, takie jak: czasowa deprywacja wody lub pożywienia, zmiana temperatury, zmiany w cyklu oświetlenia ciemności. Podczas tego okresu zwierzęta mają dostępne do picia wodę oraz roztwór sacharozy. Po kilku tygodniach ocenia się ilość spożytego przez zwierzęta słodzonego roztworu. Zmniejszenie ilości roztworu sacharozy wskazuje na stan przypominający anhedonię u ludzi. Przed testem z pomiarem spożycia sacharozy podawano zwierzętom testowane związki.	Zwiększenie ilości spożycia słodzonego roztworu w wyniku podania testowanych związków wskazuje na działanie antyanhedoniczne.	
---	--	---	--

Testy oceniające aktywność przeciwmaniakalną

Model ouabainowy Valvassori i wsp., 2019	Procedura: Zwierzęta wprowadzono w stan anestezji za pomocą ketaminy i ksylazyny, a następnie poddano operacji chirurgicznej polegającej na implantacji kaniuli w koordynacjach (0,9 mm; 1,5 mm; 1,0 mm). 4 dni po zabiegu zwierzętom w podaniu domózgowym administrowano ouabainę. 7 dni po infuzji ouabainy przeprowadzono test otwartego pola oceniający potencjalną aktywność przeciwmaniakalną, a 14 dni po infuzji ouabainy – testy oceniające aktywność przeciwdepresyjną.	O działaniu przeciwmaniakalnym testowanych związków świadczy zmniejszenie lub zniesienie hiperaktywności lokomotorycznej wywołanej podaniem ouabainy.	Model wprowadzono w oparciu o dane kliniczne, wskazujące na obniżoną aktywność ATPazy sodowo-potasowej u pacjentów z ChAD. U zwierząt ouabaina indukuje zarówno objawy maniakalne (hiperaktywność) (do 7 dni po infuzji związku) oraz depresyjne, (zmniejszone spożycie słodzonego roztworu, wzrost czasu bezruchu) mierzone 14 dni po infuzji.
Model amfetaminowy Cappelliez i Moore, 1990	Do pomiaru aktywności lokomotorycznej używa się klatek analogicznych do opisanych przy testach oceniających aktywność przeciwpsychotyczną lub w otwartym polu (u szczurów). Przy pojedynczym podaniu amfetaminy szczury są randomowo przydzielone do jednej z grup: otrzymującej rozpuszczalnik, otrzymującej amfetaminę, testowane związki, amfetaminę i testowane związki.	O działaniu przeciwmaniakalnym testowanych związków świadczy zmniejszenie lub zniesienie hiperaktywności lokomotorycznej wywołanej podaniem amfetaminy.	Amfetamina indukuje u zwierząt eksperymentalnych pobudzenie lokomotoryczne oraz zaburzenia poznawcze (przy dłuższym podaniu). Efekty pobudzenia są odwracane przez pojedyncze podanie litu czy haloperidolu.

Model amfetamino-chlordiazepoksydowy Poitou i wsp., 1975	Do pomiaru aktywności lokomotorycznej używa się klatek analogicznych do opisanych przy testach oceniających aktywność przeciwpsychotyczną lub w otwartym polu (u szczurów). Przy pojedynczym podaniu amfetaminy szczury są randomowo przydzielane do jednej z grup: otrzymującej rozpuszczalnik, otrzymującej amfetaminę, otrzymującej chlordiazepoksyd i testowane związki, amfetaminę i testowane związki, chlordiazepoksyd i testowane związki, chlordiazepoksyd, amfetaminę i testowane związki.	O działaniu przeciwmaniakalnym testowanych związków świadczy zmniejszenie lub zniesienie hiperaktywności lokomotorycznej wywołanej podaniem amfetaminy i chlordiazepoksydu.	Amfetamina indukuje u zwierząt eksperymentalnych pobudzenie lokomotoryczne. Efekty pobudzenia są odwracane przez pojedyncze podanie litu. Model jest kontrowersyjny ze względu na liczbę zwierząt, których trzeba użyć do grup kontrolnych. Wątpliwości dotyczą tego, na ile model jest przydatniejszy od modelu amfetaminowego, gdyż tu głównym parametrem jest wpływ na indukowane amfetaminą pobudzenie lokomotoryczne.
Model oparty na stymulacji receptorów D_2 Eilam i Szechtman, 1989; Shaldubina i wsp., 2002	Zwierzęta eksperymentalne po administracji agonisty receptorów D_2 , kwinioprolu, są umieszczane w otwartym polu i poddawane ocenie aktywności lokomotorycznej. Kwinioprol w podaniu pojedynczym wywiera opozycyjny efekt w zależności od zastosowanej dawki, w dawkach niskich zmniejsza aktywność lokomotoryczną zwierząt, w wysokich dawkach nasila ją. Podawany przewlekłe w dawkach od umiarkowanych do niskich wywołuje pobudzenie lokomotoryczne zwierząt z krótkimi okresami zahamowania lub zmniejszenia aktywności lokomotorycznej.	O działaniu przeciwmaniakalnym testowanych związków świadczy zmniejszenie lub zniesienie hiperaktywności lokomotorycznej wywołanej stymulacją receptorów D_2 .	Stymulacja receptorów D_2 indukuje u zwierząt eksperymentalnych pobudzenie lokomotoryczne, które jest osłabiane m.in. przez kwas walproinowy czy karbamazepinę.

Model intruder-rezydent Einat, 2007	Zwierzęta hodowane w dwóch odrębnych koloniach (2–4 tygodnie) w klatkach domowych w odrębnych pomieszczeniach. Myszy będące rezydentami były starsze od zwierząt intruderów. Część zwierząt jako grupa kontrolna otrzymywała jedynie rozpuszczalnik, w którym rozpuszczano bądź zawieszano leki, grupa testowa otrzymywała związki o potencjalnej aktywności przeciwmaniakalnej. W fazie testowanej zwierzę intrudera umieszczano w klatce (pozbawionej ściółki), w której przebywało zwierzę rezydent. Monitorowano zachowania agresywne i porównywano pod tym względem grupę kontrolną z grupą otrzymującą leczenie.	O działaniu przeciwmaniakalnym świadczy zmniejszenie lub zniesienie zachowań agresywnych szczurów wywołanych eksperymentalnie.	W modelu w wyniku zastosowanej procedury rozwijają się nasilone zachowania agresywne u szczurów. Lit oraz kwas walproinowy w pojedynczym podaniu redukują te zachowania.
Model myszy KD DAT Young i wsp., 2011	Model genetyczny, oparty na zmniejszeniu ekspresji genu dla transportera dopaminy (ok. 10% ekspresji w porównaniu z myszami szczepu dzikiego). U myszy z obniżoną ekspresją transportera dla dopaminy obserwuje się: wzmożoną aktywność lokomotoryczną, eksploracyjną (zredukowaną aktywność przestrzenną), wzrost liczby zachowań ukierunkowanych na cel, powtarzające się wzory poruszania się w przestrzeni oraz zaburzenia procesu podejmowania decyzji.	Związki zmniejszające pobudzenie lokomotoryczne zwierząt, bez wpływu na spontaniczną aktywność lokomotoryczną, wykazują aktywność przeciwmaniakalną. Związki zmniejszające liczbę wyborów obarczonych wysokim prawdopodobieństwem błędu i wysoką wartością nagradzającą oraz liczbę błędnych wyborów, wykazują działanie antyimpulsywne.	U myszy rozwija się hiperdopaminergia (zaburzenia aktywności transportera dla dopaminy). Kwas walproinowy redukuje wzmożoną aktywność lokomotoryczną u myszy KD DAT.

Testy oceniające aktywność przeciwlękową

Test	Ogólna zasada	Wskaźniki efektu terapeutycznego	Komentarz
Test czterech płytek Aron i wsp., 1971	Myszy umieszczano pojedynczo w klatce pomiarowej na 75 s. Pierwsze 15 s stanowiło okres habituacji zwierzęcia do środowiska i umożliwiała mu swobodną eksplorację. Przez kolejną minutę każde przejście przez mysz pomiędzy płytkami karano impulsem elektrycznym (0,8 mA, 0,5 s), w odstępach co najmniej 3-sekundowych. Mierzonym parametrem była liczba karanych przejść zwierzęcia. Do eksperymentu wykorzystano urządzenie pomiarowe złożone z prostopadłościennej klatki, wykonanej z nieprzezroczystego tworzywa sztucznego, zamykanej transparentną klapą umożliwiającą obserwację myszy. Podłogę klatki stanowiły cztery identyczne, prostokątne płytki, wykonane z metalu, oddzielone od siebie niewielką szczeliną i podłączone do generatora impulsów elektrycznych.	Miarą działania przeciwlękowego jest wzrost liczby przejść karanych prądem elektrycznym w stosunku do kontroli.	Konieczna jest ocena wpływu testowanych związków na spontaniczną aktywność lokomotoryczną zwierząt w celu wykluczenia wyników fałszywie pozytywnych (wzrost liczby karanych przejść może nastąpić wskutek zwiększenia napędu przed testowane substancje) lub fałszywie negatywnych (związki o działaniu sedacyjnym będą zmniejszać liczbę karanych przejść, co nie weryfikuje potencjalnej aktywności przeciwlękowej).

Test uniesio- nego labiryntu krzyżowego (EPM, <i>elevated plus maze</i>) Pellow i File, 1986	Habitucja: Zwierzęta przenoszono do pomieszczenia godzinę przed testem i umieszczano w czarnym pojemniku prostopadłościennym. Test: Zwierzęta umieszczano pojedynczo na centralnej platformie labiryntu, skierowane w stronę ramienia zabudowanego na czas trwania sesji eksperymentalnej. Mierzonymi parametrami była liczba wejść do otwartych i zamkniętych ramion labiryntu oraz czas w nich spędzony. Uniesiony labirynt krzyżowy składa się z dwóch ramion zamkniętych (wymiary są uzależnione od użytego gatunku zwierząt: myszy lub szczurów) i dwóch ramion otwartych, tworzących krzyż z kwadratowym polem centralnym na styku ramion. Całość urządzenia wykonana jest z czarnego pleksiglasu. Ramiona labiryntu wzniesione są na określoną wysokość nad podłogą. Pomieszczenie, w którym wykonywano doświadczenie, powinno być zaciemnione. Jedynie na ramiona otwarte skierowano światło białe o mocy 25 W. Mierzonymi parametrami są: całkowita liczba wejść do obu ramion, całkowity przebyty dystans oraz ambulacje w osi X i w osi Y.	Wskaźnikiem aktywności przeciwłkowej był wzrost liczby wejść do otwartych ramion labiryntu i wydłużenie czasu spędzonego w otwartych ramionach labiryntu.	Konieczna jest ocena wpływu testowanych związków na spontaniczną aktywność eksploracyjną zwierząt w celu wykluczenia wyników fałszywie pozytywnych (zmniejszenie czasu bezruchu może nastąpić wskutek zwiększenia napędu przed testowane substancje).
Test zagrzebywania kulek Broekkamp i wsp., 1986	Myszy umieszczano pojedynczo w klatkach wyścielanych 5-centymetrową warstwą miałkich trocin, na których było rozłożonych 20 czarnych, połyskujących kulek w czterech rzędach po pięć kulek. Każde zwierzę pozostawało w klatce przez 30 min. Mierzonym parametrem była liczba kulek zakopanych przez zwierzę co najmniej w połowie objętości.	Zmniejszenie liczby kulek w porównaniu z grupą kontrolną jest miarą aktywności przeciwłkowej.	Konieczna jest ocena wpływu testowanych związków na spontaniczną aktywność lokomotoryczną zwierząt w celu wykluczenia wyników fałszywie pozytywnych (związki o działaniu sedacyjnym będą zmniejszały liczbę zagrzebanych kulek).

Test konfliktu według Vogla Vogel i wsp., 1971; Millan i Brocco, 2003	Trening 2-dniowy: 1. dnia szczury umieszczano pojedynczo w klatce doświadczalnej na okres 10-minutowej adaptacji, umożliwiającą swobodną eksplorację, zapamiętanie lokalizacji poidła z wodą i wyuczenie reakcji picia z niego. Po adaptacji zwierzęta otrzymały poidło z wodą na dodatkowe 30 min w klatkach domowych. Przez kolejne 24 h zwierzęta pozbawiono dostępu do wody. 2. dnia powtarzano opisaną powyżej procedurę. Test po 24 h: szczury ponownie umieszczano pojedynczo w klatkach eksperymentalnych na 5 min. W tym czasie picie wody przez zwierzęta było karane prądem elektrycznym (0,5 mA, 1 s po każdych 20 liżnięciach poidła). Szacowanym parametrem była liczba liżnięć oraz liczba akceptowanych przez zwierzę szoków.	Wskaźnikiem aktywności przeciwłękowej było zmniejszenie liczby liżnięć i akceptowanych przez zwierzę szoków w grupie otrzymującej badane związki w porównaniu z grupą kontrolną.	Konieczna jest ocena wpływu testowanych związków na wrażliwość bólową oraz pobieranie wody u szczurów, które mogłyby zafałszować wynik. Wynik fałszywie pozytywny mogą dać związki o działaniu zwiększającym próg bólu oraz nasilających pragnienie.
--	---	---	---

Testy oceniające aktywność prokognitywną

Test	Ogólna zasada	Wskaźniki efektu terapeutycznego	Komentarz
Test rozpoznawania nowego obiektu (NOR, <i>novel object recognition</i>) Ennaceur i Delacour, 1988; Antunes i Biala, 2012	Test opiera na się na naturalnej preferencji szczurów do eksplorowania nieznananych obiektów. Habitualizacja w dniu testu: Zwierzę jest umieszczone w klatce eksperymentalnej i może swobodnie eksplorować przez określony czas. Faza zaznajamiania się z identycznymi obiektami (<i>familiarization phase</i>): Szczur umieszczony na drugim końcu (w odniesieniu do ściany znajdującej się naprzeciwko tej, przy której umieszczone są obiekty) klatki, ogonem do obiektów. W drugim końcu dwa identyczne obiekty (A1 i A2) w tej samej odległości od bocznych i tylnej ściany. Przerwa: szczury umieszcza się na określony czas w ich domowych klatkach. Test: 3 min; szczur umieszczony na drugim końcu (w odniesieniu do ściany znajdującej się naprzeciwko tej, przy której umieszczone są obiekty) pudła, ogonem do obiektów. W drugim końcu dwa różne (jeden znany, drugi nowy, A i B) obiekty w tej samej odległości od bocznych i tylnej ściany. Parametry: • czas, po którym zwierzę zbliży się do poszczególnych obiektów znanych (A1 i A2) oraz w fazie testowej znanego (A) i nieznanego (B) • czas eksploracji obiektów A1 i A2, A i B • indeks dyskryminacji. Szczury kontrolne w fazie testowej dłużej spędzają czas przy nowym obiekcie (w założeniu rozpoznały obiekt wcześniej poznany). Związki zaburzające pamięć będą zaburzać różnicowanie między nowym a starym obiektem. Aktywność prokognitywną badanych związków ocenia się przez zbadanie wpływu na efekt wywołany związkami zaburzającymi pamięć.	O działaniu prokognitywnym badanych związków będzie świadczyć wydłużenie, skróconego przez podanie związków zaburzających pamięć, czasu eksploracji nowego obiektu.	

Uniesiony labirynt krzyżowy Hlíák i Krejčí, 2002	Test przeprowadzony przy użyciu labiryntu krzyżowego w kształcie krzyża złożonego z pola centralnego, dwóch ramion otwartych oraz dwóch zabudowanych, ustawionego na określonej wysokości nad podłożem, oświetlonego przez przytłumione światło (model myszy). Istnieje wiele procedur różniących się wymiarami użytego labiryntu. Mierzone parametry: • LT – czas dojścia myszy od końca ramienia otwartego do ramienia zamkniętego • W teście można oceniać wpływ testowanych związków/leków na różne etapy procesu pamięci i uczenia się. Kiedy związek podany jest zwierzęciu przed sesją treningową, można oceniać jego wpływ na nabywanie informacji. Kiedy testowany związek jest podany bezpośrednio po zakończeniu treningu, można oceniać jego wpływ na konsolidację śladu pamięciowego. Podanie związku bezpośrednio przed fazą testową umożliwia ocenę wpływu testowanego związku na fazę odpamiętywania zapamiętanej informacji. Pamięć zaburza się za pomocą MK-801, skopolaminy, fencyklidyny.	Związki znoszące lub osłabiające działanie substancji zaburzającej procesy pamięciowe, wykazują działanie prokognitywne. W zależności od czasu podania wpływają na proces nabywania informacji, konsolidacji śladu pamięciowego lub odpamiętywania.	Konieczna jest ocena wpływu testowanych związków na spontaniczną aktywność lokomotoryczną zwierząt w celu wykluczenia wyników fałszywie negatywnych (związki o działaniu sedacyjnym będą zmniejszać czas latencji).
---	--	--	--

Labirynt wodny Morrisa Morris, 1984; Kurowska i wsp., 2015	Test pozwala badać i mierzyć krótkotrwałą pamięć operacyjną wykorzystującą pamięć przestrzenną. Do badania używa się okrągłego basenu (zazwyczaj o średnicy 150 cm), wypełnionego wodą (zazwyczaj zabarwioną mlekiem lub barwnikiem) do określonej wysokości (np. 25 cm), podzielonego umownie na cztery części (NE, SE, SW i NW). W centrum jednego z kwadrantów umieszcza się ruchomą platformę. Trening: przez kilka kolejnych dni umieszcza się szczura w losowo wybranym kwadrancie, za każdym razem w tej samej pozycji i mierzy się czas dotarcia do ukrytej platformy. Jeśli szczur po upływie określonego czasu (np. 120 s) nie znajdzie platformy, umieszcza się go na niej na ok. 10 s. W ciągu dnia wykonuje się kilka prób. Test: Mierzonymi parametrami są: • czas dotarcia do platformy – skrócenie go między poszczególnymi próbami wykonanymi tego samego dnia wskazuje na poprawne działanie pamięci operacyjnej • w zmodyfikowanej wersji ze zmieniającą się lokalizacją platformy bada się długotrwałą pamięć przestrzenną • związki, które wydłużają czas dotarcia do platformy bez wpływu na spontaniczną aktywność eksploracyjną zwierzęcia, przejawiają działanie zaburzające procesy pamięci i uczenia się (ketamina, MK-801, skopolamina, PCP). Badany związek podaje się w dniu testu przed jego wykonaniem lub w trakcie treningu, pojedynczo i w połączeniu z substancją upośledzającą pamięć.	Jeśli badany związek podany sam wydłuża czas latencji dotarcia do platformy, nie wpływając przy tym na spontaniczną aktywność eksploracyjną zwierzęcia, wykazuje działanie zaburzające procesy pamięciowe. Jeśli badany związek nie zaburza procesów pamięciowych, a podany u zwierząt z zaburzoną pamięcią operacyjną po podaniu jednej z wymienionych substancji używanych w tym celu, znosi lub osłabia wydłużenie czasu latencji dotarcia do platformy, przejawia aktywność prokognitywną.	Przed rozpoczęciem sesji treningowych i właściwego testu przeprowadza się próbę z użyciem widocznej platformy w celu wykluczenia u zwierząt zaburzeń sensomotorycznych czy zaburzeń motywacji.
---	---	--	---

ChAD – choroba afektywna dwubiegunowa; LLT (*lower lip reaction*) – opadanie dolnej wargi; LT (*latency transfer*) – czas latencji.

Piśmiennictwo

1. Andersen, M.L., Tufik, S. (2016). Rodent model as tools in Ethical biomedical research. *Springers*. <http://doi.org/10.1007/978-3-319-11578-8>.
2. Antelman, S.M., Caggiola, A.R., Kucinski, B.J. i wsp. (1998). The effects of lithium on a potential cycling model of bipolar disorder. *Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 22(3): 495-510. [http://doi.org/10.1016/S0278-5846\(98\)00020-7](http://doi.org/10.1016/S0278-5846(98)00020-7).
3. Antunes, M., Biala, G. (2012). The novel object recognition memory: Neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cogn. Process.*, 13(2): 93-110. <http://doi.org/10.1007/s10339-011-0430-z>.
4. Aron, C., Simon, P., Larousse, C. i wsp. (1971). Evaluation of a rapid technique for detecting minor tranquilizers. *Neuropharmacology*, 10(4): 459-469. [http://doi.org/10.1016/0028-3908\(71\)90074-8](http://doi.org/10.1016/0028-3908(71)90074-8).
5. Ayensu, W.K., Pucilowski, O., Mason, G.A. i wsp. (1995). Effects of chronic mild stress on serum complement activity, saccharin preference, and corticosterone levels in Flinders lines of rats. *Physiol. Behav.*, 57(1): 165-169. [http://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)00204-L](http://doi.org/10.1016/0031-9384(94)00204-L).
6. Belke, T.W., Dunbar, M. (1998). Effects of Fixed-Interval Schedule and Reinforcer Duration on Responding Reinforced By the Opportunity To Run. *J. Exp. Anal. Behav.*, 70(1): 69-78. <http://doi.org/10.1901/jeab.1998.70-69>.
7. Belzung, C., Lemoine, M. (2011). Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression. *Biol. Mood Anxiety Disord.*, 1(1): 9. <http://doi.org/10.1186/2045-5380-1-9>.
8. Beyer, D.K.E., Freund, N. (2017). Animal models for bipolar disorder: from bedside to the cage. *Int. J. Bipolar Disord.*, 5(1). <http://doi.org/10.1186/s40345-017-0104-6>.
9. Broekkamp, C.L., Rijk, H.W., Joly-Gelouin, D. i wsp. (1986). Major tranquilizers can be distinguished from minor tranquilizers on the basis of effects on marble burying and swim-induced grooming in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 126(3): 223-229.
10. Bubenikova-Valsova, V., Horacek, J., Vrajova, M. i wsp. (2008). Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 32(5): 1014-1023. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.03.012>.
11. Cappeliez, P., Moore, E. (1990). Effects of lithium on an amphetamine animal model of bipolar disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 14(3): 347-358. [http://doi.org/10.1016/0278-5846\(90\)90023-A](http://doi.org/10.1016/0278-5846(90)90023-A).
12. Csaba, G., Karabélyos, C. (2001). The effect of a single neonatal treatment (hormonal imprinting) with the antihormones, tamoxifen and mifepristone on the sexual behavior of adult rats. *Pharmacol. Res.*, 43(6): 531-534. <http://doi.org/10.1006/phrs.2001.0818>.
13. Darmani, N.A., Martin, B.R., Pandey, U. i wsp. (1990). Pharmacological characterisation of ear-scratch response in mice as a behavioural model for selective 5-HT₂-receptor agonists and evidence for 5-HT_{1B}- and 5-HT₂- receptor interactions. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 37: 95-99.
14. Eilam, D., Sechtman, H. (1989). Biphasic effect of D-2 agonist quinpirole on locomotion and movements. *Eur. J. Pharmacol.*, 161(2-3): 151-157. [http://doi.org/10.1016/0014-2999\(89\)90837-6](http://doi.org/10.1016/0014-2999(89)90837-6).
15. Einat, H. (2007). Establishment of a battery of simple models for facets of bipolar disorder: A practical approach to achieve increased validity, better screening and possible insights into endophenotypes of disease. *Behav. Genet.*, 37(1): 244-255. <http://doi.org/10.1007/s10519-006-9093-4>.
16. Engel, S.R., Creson, T.K., Hao, Y. i wsp. (2009). The extracellular signal-regulated kinase pathway contributes to the control of behavioral excitement. *Mol. Psychiatry*, 14(4): 448-461. <http://doi.org/10.1038/sj.mp.4002135>.
17. Ennaceur, A., Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav. Brain Res.*, 31(1): 47-59. [http://doi.org/10.1016/0166-4328\(88\)90157-X](http://doi.org/10.1016/0166-4328(88)90157-X).
18. Feifel, D., Shilling, P.D. (2013). Modeling Schizophrenia in Animals. *Animal Models for the Study of Human Disease*, 727-755. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-415894-8.00030-0>.
19. González-Trujano, E., Domínguez, F., Gallardo, J.M. i wsp. (2016). Animal models of depression. *Herbal Medicine in Depression: Traditional Medicine to Innovative Drug Delivery*, 119-133. http://doi.org/10.1007/978-3-319-14021-6_4.
20. Hlíak, Z., Krejčí, I. (2002). MK-801 induced amnesia for the elevated plus-maze in mice. *Behav. Brain Res.*, 131(1-2): 221-225. [http://doi.org/10.1016/S0166-4328\(01\)00347-3](http://doi.org/10.1016/S0166-4328(01)00347-3).
21. Hofer, M.A. (1970). Physiological responses of infant rats to separation from their mothers. *Science*, 168(3933): 871-873. <http://doi.org/10.1126/science.168.3933.871>.
22. Humby, T., Laird, F.M., Davies, W. i wsp. (1999). Visuospatial attentional functioning in mice: interactions between cholinergic manipulations and genotype. *Eur. J. Neurosci.*, 11: 2813-2823.
23. Katz, R.J. (1982). Animal model of depression: Pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 16(6): 965-968. [http://doi.org/10.1016/0091-3057\(82\)90053-3](http://doi.org/10.1016/0091-3057(82)90053-3).
24. Kurowska, E., Majkutewicz, I., Podlacha, M. i wsp. (2015). Pomiar deficytów pamięci w zwierzęcych modelach zaburzeń poznawczych. *CreativeTime*. <https://www.researchgate.net/publication/295398360>.

25. Kwiatkowski, M.A., Hellemann, G., Sugar, C.A. i wsp. (2019). Dopamine transporter knockdown mice in the behavioral pattern monitor: A robust, reproducible model for mania-relevant behaviors. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 178: 42-50. <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2017.12.007>.
26. Laplante, F., Nakagawasai, O., Srivastava, L.K. i wsp. (2005). Alterations in behavioral responses to a cholinergic agonist in post-pubertal rats with neonatal ventral hippocampal lesions: Relationship to changes in muscarinic receptor levels. *Neuropsychopharmacology*, 30(6): 1076-1087. <http://doi.org/10.1038/sj.npp.1300640>.
27. Lecourtier, L., Antal, M.C., Cosquer, B. i wsp. (2012). Intact neurobehavioral development and dramatic impairments of procedural-like memory following neonatal ventral hippocampal lesion in rats. *Neuroscience*, 207: 110-123. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.01.040>.
28. Lee, H., Dvorak, D., Fenton, A.A. (2014). Targeting neural synchrony deficits is sufficient to improve cognition in a schizophrenia-related neurodevelopmental model. *Front. Psychiatry*, 5(FEB): 1-17. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00015>.
29. Lipska, B.K., Jaskiw, G.E., Weinberger, D.R. (1993). Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: A potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 9(1): 67-75. <http://doi.org/10.1038/npp.1993.44>.
30. Lipska, B.K., Weinberger, D.R. (2002). A neurodevelopmental model of schizophrenia: Neonatal disconnection of the hippocampus. *Neurotox. Res.*, 4(5-6): 469-475. <http://doi.org/10.1080/1029842021000022089>.
31. Logan, R.W., McClung, C.A. (2016). Animal models of bipolar mania: The past, present and future. *Neuroscience*, 321: 163-188. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.041>.
32. Maeng, S., Hunsberger, J.G., Pearson, B. i wsp. (2008). BAG1 plays a critical role in regulating recovery from both manic-like and depression-like behavioral impairments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105(25): 8766-8771. <http://doi.org/10.1073/pnas.0803736105>.
33. Maier, S.F. (1984). Learned helplessness and animal models of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 8(3): 435-446.
34. Malatynska, E., Goldenberg, R., Shuck, L. i wsp. (2002). Reduction of submissive behavior in rats: A test for antidepressant drug activity. *Pharmacology*, 64(1): 8-17. <http://doi.org/10.1159/000056145>.
35. Malkesman, O., Austin, D.R., Chen, G. i wsp. (2009). Reverse translational strategies for developing animal models of bipolar disorder. *Dis. Model. Mech.*, 2(5-6): 238-245. <http://doi.org/10.1242/dmm.001628>.
36. McKinney, W.T. jr, Bunney, W.E. jr. (1969). Animal models of depression. I. Review of evidence: implications for research. *Arch. Gen. Psychiatry*, 127: 240-248.
37. Meyer, U., Feldon, J. (2012). To poly(I:C) or not to poly(I:C): Advancing preclinical schizophrenia research through the use of prenatal immune activation models. *Neuropharmacology*, 62(3): 1308-1321. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.01.009>.
38. Miczek, K.A., O'Donnell, J.M. (1978). Intruder-evoked aggression in isolated and nonisolated mice: Effects of psychomotor stimulants and l-Dopa. *Psychopharmacology*, 57(1): 47-55. <http://doi.org/10.1007/BF00426957>.
39. Millan, M.J., Brocco, M. (2003). The Vogel conflict test: Procedural aspects, γ -aminobutyric acid, glutamate and monoamines. *Eur. J. Pharmacol.*, 463(1-3): 67-96. [http://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01275-5](http://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01275-5).
40. Mineur, Y.S., Obayemi, A., Wiggestrand, M.B. i wsp. (2013). Cholinergic signaling in the hippocampus regulates social stress resilience and anxiety- and depression-like behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 110(9): 3573-3578. <http://doi.org/10.1073/pnas.1219731110>.
41. Morris, R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J. Neurosci. Methods*, 11(1): 47-60. [http://doi.org/10.1016/0165-0270\(84\)90007-4](http://doi.org/10.1016/0165-0270(84)90007-4).
42. Mukherjee, S., Coque, L., Cao, J.L. i wsp. (2010). Knockdown of clock in the ventral tegmental area through RNA interference results in a mixed state of mania and depression-like behavior. *Biol. Psychiatry*, 68(6): 503-511. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.031>.
43. Pellow, S., File, S.E. (1986). Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: A novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 24(3): 525-529. [http://doi.org/10.1016/0091-3057\(86\)90552-6](http://doi.org/10.1016/0091-3057(86)90552-6).
44. Poitou, P., Boulu, R., Bohuon, C. (1975). Effect of lithium and other drugs on the amphetamine chloridazepoxide hyperactivity in mice. *Experientia*, 31(1): 99-101. <http://doi.org/10.1007/BF01924701>.
45. Porsolt, R.D., Anton, G., Blavet, N. i wsp. (1978). Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur. J. Pharmacol.*, 47(4): 379-391. [http://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90118-8](http://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90118-8).
46. Porsolt, R.D., Le Pichon, M., Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266: 730-732.
47. Protais, P., Costentin, J., Schwartz, J.C. (1976). Climbing behavior induced by apomorphine in mice: a simple test for the study of dopamine receptors in striatum. *Psychopharmacology*, 50(1): 1-6. <http://doi.org/10.1007/BF00634146>.
48. Ryan, G.P., Boisse, N.R. (1983). Experimental induction of benzodiazepine tolerance and physical dependence. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 226(1): 100-107.

49. Sanberg, P.R., Bunsey, M.D., Giordano, M. i wsp. (1988). The catalepsy test: Its ups and downs. *Behav. Neurosci.*, 102(5): 748-759. <http://doi.org/10.1037//0735-7044.102.5.748>.
50. Schaefer, G.J., Michael, R.P. (1984). Drug interactions on spontaneous locomotor activity in rats. *Neuropharmacology*, 23(8): 909-914. [http://doi.org/10.1016/0028-3908\(84\)90004-2](http://doi.org/10.1016/0028-3908(84)90004-2).
51. Shaldubina, A., Einat, H., Szechtman, H. i wsp. (2002). Preliminary evaluation of oral anticonvulsant treatment in the quinpirole model of bipolar disorder. *J. Neural. Transm.*, 109(3): 433-440. <http://doi.org/10.1007/s007020200035>.
52. Shaltiel, G., Maeng, S., Malkesman, O. i wsp. (2008). Evidence for the involvement of the kainate receptor subunit GluR6 (GRIK2) in mediating behavioral displays related to behavioral symptoms of mania. *Mol. Psychiatry*, 13(9): 858-872. <http://doi.org/10.1038/mp.2008.20>.
53. Sherwin, C.M. (1998). Voluntary wheel running: A review and novel interpretation. *Anim. Behav.*, 56(1): 11-27. <http://doi.org/10.1006/anbe.1998.0836>.
54. Steru, L., Cherma, R., Thibry, B. i wsp. (1987). The automated Tail Suspension Test: a computerized device which differentiates psychotropic drugs. *Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 11: 659-671.
55. Valvassori, S.S., Dal-Pont, G.C., Resende, W.R. i wsp. (2019). Validation of the animal model of bipolar disorder induced by Ouabain: face, construct and predictive perspectives. *Transl. Psychiatry*, 9(1). <http://doi.org/10.1038/s41398-019-0494-6>.
56. Vogel, J.R., Beer, B., Clody, D.E. (1971). A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents. *Psychopharmacologia*, 21(1): 1-7. <http://doi.org/10.1007/BF00403989>.
57. Willner, P., Muscat, R., Papp, M. (1992). Chronic mild stress-induced anhedonia: A realistic animal model of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 16(4): 525-534. [http://doi.org/10.1016/S0149-7634\(05\)80194-0](http://doi.org/10.1016/S0149-7634(05)80194-0).
58. Willner, P., Muscat, R., Papp, M. (1992). [willner1992 \(1\).pdf](#).
59. Wilson, C., Terry, A.V.J. (2010). Neurodevelopmental animal models of schizophrenia: role in novel drug discovery and development. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*, 4(2): 124-137. <http://doi.org/10.3371/CSRP.4.2.4>.
60. Young, J.W., Van Enkhuizen, J., Winstanley, C.A. i wsp. (2011). Increased risk-taking behavior in dopamine transporter knockdown mice: Further support for a mouse model of mania. *J. Psychopharmacol.*, 25(7): 934-943. <http://doi.org/10.1177/0269881111400646>.
61. Zhuang, X., Oosting, R.S., Jones, S.R. i wsp. (2001). Hyperactivity and impaired response habituation in hyperdopaminergic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98(4): 1982-1987. <http://doi.org/10.1073/pnas.98.4.1982>.

Kierunki poszukiwania nowych leków przeciwpsychotycznych

Anna Wasik, Marcin Siwek, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz

WSTĘP

Wzmianki o roli zaburzonej transmisji dopaminowej w przebiegu zaburzeń psychiatrycznych pojawiły się w latach 60. ubiegłego wieku wraz z opracowaniem przez Carlssona i Lindquist hipotezy dopaminowej, pierwotnie zakładającej związek objawów psychiatrycznych (wytwórczych) z nadmierną transmisją dopaminergiczną (Meltzer i Stahl, 1976).

ROLA TRANSMISJI DOPAMINOWEJ

W wersji zrewidowanej hipoteza ta zakłada, że w schizofrenii dochodzi do zróżnicowanego zaburzenia neurotransmisji dopaminergicznej w zależności od struktur mózgowych – w obszarach mezolimbicznych do nadmiernej aktywności dopaminergicznej, podczas gdy w okolicach kory przedczołowej – niedostatecznej jej aktywności (tzw. hipofrontalność, *hypofrontality*) (Brisch, 2014; Howes i Kapur, 2009). Ponadto deregulację aktywności dopaminergicznej odnotowano w korze przedczołowej i jądrze migdałowatym – strukturach zaangażowanych w regulację procesów emocjonalnych (Brisch, 2014). Hipoteza dopaminowa została wyprowadzona z obserwacji klinicznych, z których wynikało, że związki mające aktywność dopaminolityczną mogą wykazywać działanie przeciwpsychotyczne (np. fenotiazyny), podczas gdy substancje o działaniu dopaminergicznym wykazują się aktywnością psychotomimetyczną (np. amfetamina) (Meltzer i Stahl, 1976). Już w latach 70. ubiegłego wieku zaobserwowano, że aktywność pierwszych neuroleptyków korelowała z poziomem ich wiązania do receptorów dopaminergicznych D₂ (Seeman, Lee i wsp., 1976; Ginovart i Kapur, 2012).

Doniesienia o zaburzeniach w transmisji dopaminergicznej u chorych na schizofrenię potwierdzają badania neuroobrazowania z użyciem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). U pacjentów ze schizofrenią dotychczas nieleczonych zaobserwowano zwiększoną syntezę dopaminy oraz niewielki wzrost gęstości receptorów D_2 w prążkowie (12% w porównaniu z grupą kontrolną) (Brisch, 2014; Brunelin i wsp., 2013). Ponadto w grupie osób z ultrawysokim ryzykiem rozwinięcia psychozy obserwowano zwiększoną zawartość dopaminy w synapsach w obszarach podkorowych (Bloemen i wsp., 2013) oraz zwiększoną podstawową syntezę neuroprzekaźnika (Fusar-Poli i wsp., 2010). Otrzymane wyniki wskazują zatem raczej na dysfunkcję w zakresie neurotransmisji zależnej od receptorów presynaptycznych, a nie postsynaptycznych, jak dotychczas uważano (Kahn i Sommer, 2015). Ponadto osoby z rozpoznaniem schizofrenii są bardziej wrażliwe od osób zdrowych na podanie amfetaminy (hiperaktywność dopaminowa) oraz mają zwiększoną liczbę receptorów D_2 w prążkowie (Breier i wsp., 1997; Hirtle, 1989).

Zaburzona neurotransmisja dopaminowa obserwowana jest również u pacjentów z ChAD. Opracowana w oparciu o wyniki badań przedklinicznych i klinicznych hipoteza dopaminowa zakłada, że w okresach manii dochodzi do wzmożonej transmisji dopaminowej w obszarach mezolimbicznych, co skutkuje aktywacją mechanizmów regulacyjnych, tj. zmniejszeniem gęstości pre- i postsynaptycznych receptorów D_2 . Prowadzi to z kolei do zmniejszenia przekazywania dopaminowego i wiąże się z epizodami depresyjnymi. Nasiloną hipodopaminergia indukuje mechanizmy regulacyjne oparte na zwiększeniu gęstości receptorów D_2 , co skutkuje kolejnym epizodem manii (Berk i wsp., 2007). Wyniki badań przedklinicznych i klinicznych potwierdzają aktywność przeciwmaniakalną i przeciwdepresyjną leków przeciwpsychotycznych – opartą m.in. na mechanizmach dopaminowych (Ketter i wsp., 2018; Yoon i wsp., 2017).

ROLA TRANSMISJI SEROTONINOWEJ

Zaburzenie neurotransmisji serotoninergeicznej odgrywa rolę w rozwoju szeregu zaburzeń psychicznych, takich jak: schizofrenia (Selvaraj i wsp., 2014), depresja (Kambeitz i Howes, 2015), zaburzenia lękowe (Baas i Heitland, 2015), zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (Barr i wsp., 1993), uzależnienie od alkoholu (Virkkunen i Linnoila, 1993). Wooley i Shaw (1954) zaobserwowali, że podanie zdrowym ochotnikom dietyloamidu kwasu lizergowego (LSD, *lysergic acid diethylamide*), działającego agonistycznie m.in. na receptory serotoninowe typu $5-HT_{2A}$, skutkuje wystąpieniem objawów psychotycznych (halucynacji) (McKenna i Mortimer,