

Praca pogładowa
Review

JAN JARACZ

Dodanie leku przeciwpsychotycznego II generacji lub leku przeciwpadaczkowego jako metoda postępowania u chorych na schizofrenię ze słabą odpowiedzią na klozapinę

Augmentation with second generation antipsychotics or antiepileptic drug as a method of management in schizophrenic patients with poor response to clozapine

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Klozapina jest skutecznym lekiem przeciwpsychotycznym zalecanym w terapii chorych na schizofrenię, u których co najmniej dwie poprzednie kuracje lekami przeciwpsychotycznymi nie spowodowały poprawy klinicznej. Ocenia się, że odpowiedź terapeutyczna podczas leczenia klozapiną występuje u 36-67% chorych „lekoopornych”, jednak u wielu z nich efekt ten pozostaje niezadowalający. Celem pracy jest przegląd badań poświęconych ocenie skuteczności dodania innego leku przeciwpsychotycznego II generacji lub leku przeciwpadaczkowego do nieskutecznej terapii klozapiną. W wyniku wyszukiwania w bazie danych Medline znaleziono 8 prac opisujących wyniki kontrolowanych badań randomizowanych (RCT) oraz 18 prac, w których przedstawiono badania typu otwartego i opisy przypadków. Wyniki RCT potwierdziły dobre efekty kliniczne po dodaniu lamotriginy, a także sulpirydu u chorych na schizofrenię leczonych bezskutecznie klozapiną. Badania otwarte wskazują na skuteczność dodania amisulprydu, aripirazolu oraz ziprasidonu w przypadku „oporności” na klozapinę, jednak wymaga to potwierdzenia w RCT. Łączne stosowanie leku przeciwpsychotycznego II generacji lub leku przeciwpadaczkowego i klozapiny jest na ogół dobrze tolerowane. Dodanie risperidonu lub lamotriginy nie powodowało zmian stężenia klozapiny w surowicy. Badane grupy chorych różnią się pod względem zastosowanych kryteriów włączenia, a co za tym idzie długością wcześniejszego leczenia klozapiną, stosowanymi dawkami, nasileniem choroby, oraz metodami oceny klinicznej. W większości z nich możliwości wnioskowania ogranicza niewielka liczebność badanych grup.

SUMMARY

Clozapine is a potent antipsychotic drug recommended for patients with schizophrenia who did not respond to at least two other antipsychotics trials. It has been estimated that 36-67% of patients respond to clozapine however in a substantial proportion the therapeutic effect is not satisfactory. The aim of this paper is to review results of studies regarding the efficacy and safety of clozapine augmentation with other agents. A Medline search identified 8 randomised control trials (RCT) and 18 open studies and case reports on augmentation of clozapine with other antipsychotic or antiepileptic drug. The results of RCT suggest the efficacy of lamotrigine and sulphiride in clozapine- refractory schizophrenia. Only one RCT confirmed the efficacy of clozapine augmentation with risperidone but three other did not support its use. Open studies and case reports suggest that amisulpride, aripiprazole and ziprasidone may also be effective in the management of refractory schizophrenia, but results need a confirmation in large RCT. Combination of second generation antipsychotics or antiepileptic drugs and clozapine seem to be well tolerated. The augmentation with risperidone, and lamotrigine did not lead to significant changes of clozapine plasma level. Studies vary in terms of inclusion criteria, duration of previous treatment, dose of clozapine, severity of disease and outcome measures. In most studies conclusions are limited by small sample size.

Słowa kluczowe: schizofrenia oporna na leczenie klozapiną, augmentacja

Key words: clozapine- resistant schizophrenia, augmentation

WSTĘP

Klozapina jest pierwszym przedstawicielem leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (LPPIIG). W porównaniu z klasycznymi neuroleptykami, klozapina wykazuje słabe powinowactwo do receptorów D2, natomiast silniej hamuje receptory 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, M1 α ₁ i α ₂ adrenergiczne, muskarynowe, histaminowe H₁ i receptory dopaminowe D₁ i D₄ (Ereshefsky, 1999).

Pierwsze doniesienia na temat skuteczności klozapiny w leczeniu schizofrenii ukazały się w 1971 roku (Angst i wsp., 1971). Jednak kiedy na początku lat 70. kilku pacjentów leczonych klozapiną w połączeniu z innymi lekami zmarło z powodu agranulocytozy, lek został wycofany w 1974 roku. Opublikowanie pod koniec lat 80. wyników badań wskazujących na skuteczność leku u chorych nie reagujących na inne leki przeciwpsychotyczne spowodowało ponowne zainteresowanie klozapiną. W 1990 roku lek został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych, a następnie w krajach europejskich. Wykazano także, że klozapina jest skuteczniejsza w porównaniu z klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi w leczeniu schizofrenii (Fleischhacker, 1999). Z uwagi na możliwość wystąpienia u 0,38% leczonych chorych poważnego powikłania w postaci agranulocytozy, klozapina nie jest lekiem pierwszego rzutu. Wskazaniem do jej stosowania jest brak odpowiedzi terapeutycznej na co najmniej dwie kuracje innymi lekami przeciwpsychotycznymi, oraz gdy w wyniku ich zastosowania doszło do wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

Przydatność klozapiny w leczeniu chorych na schizofrenię, u których trzy wcześniejsze, adekwatne pod względem długości oraz dawki, kuracje neuroleptykami nie spowodowały poprawy, udokumentowali po raz pierwszy Kane i wsp. (1988). W okresie 6-tygodniowej obserwacji u 30% chorych leczonych klozapiną uzyskano odpowiedź terapeutyczną, istotnie częściej w porównaniu z grupą chorych, którym podawano chlorpromazynę. Na podstawie wyników późniejszych badań przyjąć można, że zastosowanie klozapiny u chorych na schizofrenię z cechami lekooporności powoduje poprawę kliniczną u 50% chorych w okresie 6 miesięcy (Meltzer i wsp., 1989) do 12 miesięcy leczenia (Lieberman i wsp., 1994).

Przeprowadzona przez Chakosa i wsp. (2001) metaanaliza badań porównawczych leków przeciwpsychotycznych w leczeniu chorych wykazujących cechy lekooporności wykazała większą skuteczność klozapiny w porównaniu z klasycznymi neuroleptykami oraz niektórymi LPPIIG. Wyniki badania CATIE potwierdziły, że zastosowanie klozapiny u chorych,

u których nie uzyskano poprawy w trakcie leczenia LPPIIG okazało się skuteczniejszym sposobem postępowania niż zmiana na inny lek z tej grupy (McEvoy i wsp., 2006). Jednak w wyniku zastosowania klozapiny, kryterium poprawy określone jako zmniejszenie nasilenia objawów o 20-30%, uzyskano tylko u 36-67% chorych (Chakos i wsp., 2001). Oznacza to, że u znacznego odsetka chorych objawy wykazują także oporność na klozapinę. Z tego powodu podejmowane są próby łączenia klozapiny z innymi lekami przeciwpsychotycznymi oraz przeciwpadaczkowymi w celu poprawy skuteczności leczenia.

CEL PRACY

Celem pracy jest przegląd badań nad skutecznymi metodami postępowania u chorych na schizofrenię, u których po zastosowaniu klozapiny nie uzyskano poprawy klinicznej. Uwagę skupiono na badaniach, w których do klozapiny dodano inny LPPIIG lub lek przeciwpadaczkowy. W wyniku wyszukiwania w bazie danych PubMed słów kluczowych: schizofrenia oporna na klozapinę (ang. *clozapine-resistant schizophrenia*), augmentacja (ang. *augmentation*), znaleziono 29 prac w języku angielskim, z czego w 8 opisano wyniki kontrolowanych badań z użyciem placebo, a w 21 rezultaty badań typu otwartego i opisy przypadków.

Dodanie innego leku przeciwpsychotycznego

Dodanie do klozapiny innego leku przeciwpsychotycznego spowodować może lepsze efekty terapeutyczne poprzez poszerzenie zakresu oddziaływań receptorowych.

Risperidon

Risperidon wykazuje silne powinowactwo do receptorów D₂ oraz 5-HT₂, przez co poszerza zakres działań receptorowych klozapiny, której wpływ na receptory D₂ jest bardzo słaby.

Pierwsze opisy przypadków korzystnego wpływu dołączenia risperidonu u chorych ze słabą odpowiedzią terapeutyczną na klozapinę opublikowano w latach 90. (McCarthy i Terkelsen, 1985). Opisano także przypadki 4 chorych na schizofrenię, u których monoterapia klozapiną lub risperidonem zakończyła się niepowodzeniem, natomiast łączne zastosowanie leków spowodowało poprawę stanu psychicznego (Morera i wsp., 1999). Korzystne efekty dodania risperidonu do klozapiny (2 przypadki) oraz klozapiny do risperidonu (1 przypadek) opisali także Raskin i wsp. (2000).

Przeprowadzono także 3 badania typu otwartego. Handerson i Goff (1996) badaniami objęli 10 chorych

na schizofrenię oraz dwóch na zaburzenia schizofreniczne, u których mimo rocznej terapii klozapiną utrzymywały się objawy psychotyczne. W okresie 4 tygodni po dołączeniu risperidonu u 10 badanych zaobserwowano zmniejszenie nasilenia objawów wg krótkiej psychiatrycznej skali oceny (BPRS) o 20%. Średnia dawka klozapiny w badanej grupie wynosiła 479 mg, natomiast risperidonu 3,7 mg na dobę. Inne badania przeprowadzono u 12 chorych na schizofrenię, u których po zastosowaniu terapeutycznych dawek klozapiny uzyskano częściową poprawę. Po 4 tygodniach stosowania w stałej dawce klozapiny oraz risperidonu (średnia dawka 5,3 mg) u żadnego z badanych nie stwierdzono przyjętego kryterium poprawy, jakim było zmniejszenie nasilenia objawów o 20% w skali zespołu pozytywnego i negatywnego (PANSS). Stężenie klozapiny w surowicy przed włączeniem risperidonu oraz po 4 tygodniach nie różniło się, co wskazuje, że między lekami nie zachodzą interakcje farmakokinetyczne (de Groot i wsp., 2001). Autorzy trzeciego badania opisali zmniejszenie nasilenia objawów pozytywnych, negatywnych oraz ogólnej psychopatologii wg skali PANSS cztery tygodnie po dołączeniu risperidonu do klozapiny w grupie 11 chorych na schizofrenię, u których wcześniejsza monoterapia klozapiną nie spowodowała istotnej poprawy (Taylor i wsp., 2001).

W ostatnich latach opublikowano wyniki czterech kontrolowanych badań randomizowanych z użyciem placebo. Trzydziestu chorych na schizofrenię, u których mimo wielotygodniowego stosowania klozapiny nie uzyskano poprawy, metodą randomizacji zakwalifikowano do leczenia polegającego na dodaniu 6 mg risperidonu lub placebo. Po 6 tygodniach obserwacji nie stwierdzono istotnych różnic międzygrupowych w zakresie podstawowych (PANSS) oraz dodatkowych wykładników skuteczności: ogólne wrażenie kliniczne (CGI), skala oceny nasilenia depresji w schizofrenii Calgary (CDSS), w tym także wskaźników jakości życia. Do działań niepożądanych, które wystąpiły częściej w grupie chorych leczonych klozapiną i risperidonem, należały nadmierna sedacja oraz zwiększenie stężenia prolaktyny (Yağcıoğlu i wsp., 2005). Josiasen i wsp. (2005) objęli badaniami grupę chorych na schizofrenię, u których długotrwała (średnio 375 tygodni) terapia optymalnymi dawkami klozapiny nie spowodowała satysfakcjonującej poprawy. W grupie (n=20), w której dodawano stopniowo risperidon do maksymalnej dawki 6 mg, chorzy znacznie częściej (35%) uzyskiwali poprawę określoną jako zmniejszenie o 20% nasilenia objawów wg skali BPRS niż osoby leczone klozapiną i placebo (10%). Dodanie risperidonu nie wpłynęło na stężenie klozapiny w surowicy i nasilenie objawów pozapiramidowych. Nie obserwo-

wano także przyrostu masy ciała, a liczba neutrofilii po 12 tygodniach leczenia była większa w grupie chorych, u których dołączono risperidon.

Aby uzyskać odpowiednią moc statystyczną analizowanych danych w badaniach tego typu (wielkość efektu 0,5 to 0,8) niezbędne jest przebadanie grupy liczącej 40 do 100 chorych (Stern i wsp., 1997). Kryterium to zostało spełnione w wielośrodkowych badaniach, przeprowadzonych przez badaczy z Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group (Honer i wsp., 2006). Badaniami objęto 71 chorych na schizofrenię, leczonych klozapiną w dawce co najmniej 400 mg przez minimum 12 tygodni, bez zadowalającego efektu terapeutycznego. Dołączenie risperidonu (maksymalnie 3 mg na dobę) nie wiązało się z większą skutecznością po 8 tygodniach leczenia w porównaniu z grupą, która otrzymywała placebo. W tym okresie w obu badanych grupach nastąpiło istotne zmniejszenie nasilenia objawów wg skali PANSS. Nie stwierdzono także różnic międzygrupowych nasilenia działań niepożądanych oraz stężenia klozapiny w surowicy przed włączeniem do badania i po jego zakończeniu. Opublikowane niedawno wyniki badania Freudenreicha i wsp. (2007) także nie potwierdziły większej skuteczności risperidonu, dodanego do nieefektywnej kuracji klozapiną, w porównaniu z placebo. Analiza regresji liniowej wykazała jedynie trend w kierunku większej redukcji nasilenia objawów według PANSS w grupie leczonej risperidonem. Liczebność badanej grupy (n=24) nie pozwoliła autorom na sformułowanie jednoznacznych wniosków. Uzyskana wielkość efektu terapeutycznego 0,445 osiągnęłaby 80% statystycznej mocy badania gdyby przebadano 160 chorych. Nie odnotowano natomiast istotnych klinicznie działań niepożądanych w grupie leczonej klozapiną i risperidonem. Takie parametry jak: indeks masy ciała, waga, stężenie glukozy, cholesterolu, trójglicerydów, liczba leukocytów oraz neutrofilii nie różniły się w obu grupach w kolejnych dniach badania.

Przedstawione wyniki nie dają jednoznacznego potwierdzenia celowości dołączenia risperidonu w przypadkach nieskutecznej lub częściowo skutecznej terapii klozapiną.

Sulpiryd

Sulpiryd jest pochodną benzamidu i wykazuje wybiórcze działanie na przekąźnictwo dopaminergiczne w układzie mezolimbicznym. Przesłanką do zastosowania sulpirydu w przypadku braku poprawy podczas leczenia klozapiną jest silny hamujący wpływ tego leku na receptory D2.

Opublikowano jak dotąd wyniki jednego badania randomizowanego z użyciem placebo, którym ob-

jęto 28 chorych po nieskutecznej terapii klozapiną. U 50% badanych, leczonych sulpirydem w dawce do 600 mg na dobę i klozapiną, po 10 tygodniach nastąpiło zmniejszenie nasilenia objawów wg skali BPRS o 20%, istotnie częściej niż w grupie chorych, którym dołączono placebo (8,3%). W ten sposób autorzy pracy potwierdzili swe wcześniejsze wstępne wyniki badań typu otwartego, które przeprowadzili w grupie 6 chorych (Shiloh i wsp., 1997). Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była hiperprolaktynemia oraz nadmierne wydzielanie śliny.

Amisulprid

Amisulprid wykazuje silne powinowactwo do receptorów D2 i D3, co rozszerza zakres działania receptorowego klozapiny.

Pierwsze zachęcające efekty łącznego stosowania tych leków zaobserwowano analizując dokumentację lekarską 15 chorych, u których mimo stosowania klozapiny utrzymywały się objawy wytwórcze i negatywne. Dołączenie do klozapiny (śr. dawka 375 mg) amisulpridu (śr. dawka 527 mg) spowodowało znaczną poprawę u 6 oraz umiarkowaną u 8 chorych. Postępowanie takie umożliwiło zmniejszenia dawki klozapiny o 20% (Zink i wsp., 2004). Korzyści wynikające z łącznego stosowania klozapiny i amisulpridu potwierdziły badania otwarte, w których uczestniczyło 33 chorych. W wyniku dodania amisulpridu do klozapiny w okresie 6-miesięcznej obserwacji nastąpiło istotne zmniejszenie nasilenia objawów wytwórczych i negatywnych. Poza zwiększeniem stężenia prolaktyny nie stwierdzono w tym okresie nasilenia innych istotnych klinicznie objawów niepożądanych (Munro i wsp., 2004).

Pojedyncze opisy korzystnego wpływu sulpirydu na nadmierne wydzielanie śliny w przebiegu leczenia klozapiną skłoniło Kreinina i wsp. (2006) do zastosowania amisulpridu u chorych, u których wystąpiło to działanie niepożądane. W kontrolowanych badaniach z użyciem placebo w grupie leczonej klozapiną i amisulpridem wykazano istotnie mniejsze wydzielanie śliny, a także zmniejszenie nasilenia objawów negatywnych.

Celem badań randomizowanych przeprowadzonych metodą pojedynczej ślepej próby było porównanie skuteczności amisulpridu oraz kwetiapiny u 56 chorych z częściową odpowiedzią terapeutyczną w trakcie monoterapii klozapiną. Po 8 tygodniach skojarzonego leczenia nastąpiło istotne zmniejszenie nasilenia objawów, ocenianych przy pomocy skal BPRS, skali oceny objawów pozytywnych (SANS) i skali oceny objawów negatywnych (SAPS) w obu badanych grupach, jednak poprawa była silniej wyrażona u chorych leczonych amisulpridem (Genc i wsp., 2007).

Brak badań randomizowanych z użyciem placebo, przeprowadzonych na większych grupach chorych nie pozwala na ostateczną ocenę skuteczności amisulpridu w terapii chorych opornych na leczenie klozapiną, choć wstępne wyniki wydają się zachęcać do podejmowania dalszych badań.

Aripiprazol

Aripiprazol jest częściowym agonistą receptorów D₂ i 5-HT_{1A}, wykazuje także antagonistyczny wpływ na receptory 5-HT_{2A}. Dodatkowo posiada słabe powinowactwo do receptorów 5-HT_{2C} i H₁.

Opisano przypadki dwóch chorych na schizofrenię, u których mimo leczenia wysokimi dawkami klozapiny (675 mg i 850 mg na dobę) nie uzyskano poprawy stanu psychicznego. Dodatkowo, z powodu nasilonych działań niepożądanych, takich jak: sedacja, nadmierne wydzielanie śliny i przyrost masy ciała, pacjenci źle współpracowali w leczeniu. W okresie 6 tygodni po zastosowaniu aripiprazolu w dawce 15 mg na dobę, nastąpiło zmniejszenie nasilenia objawów wytwórczych, co umożliwiło zmniejszenie dawki klozapiny. W efekcie takiego postępowania nastąpiła poprawa tolerancji oraz współpracy (Ziegenbein i wsp., 2005). Korzystny wpływ dodania aripiprazolu do klozapiny zaobserwowano także u trzech chorych, u których zmniejszyło się nasilenie objawów wytwórczych, objawów negatywnych, senności oraz obsesji i kompulsji, przy jednoczesnej poprawie koncentracji uwagi (Rocha i Hara, 2006). Badania retrospektywne 24 chorych, którym do klozapiny dołączono aripiprazol wykazały poza poprawą stanu psychicznego także zmniejszenie masy ciała i zwiększenie stężenia HDL (Karunakaran i wsp., 2007). Przedstawiono także wyniki obserwacji 11 chorych na schizofrenię z cechami lekooporności, u których po 6 miesiącach stosowania klozapiny dołączono aripiprazol. W wyniku łącznego stosowania leków przez 3 miesiące u 7 badanych nastąpiło istotne zmniejszenie nasilenia objawów w skali BPRS (Ziegenbein i wsp., 2006). Niedawno opublikowano pierwsze wyniki badań randomizowanych, których celem było porównanie skuteczności aripiprazolu (dawka 5-30 mg) dodanego do nieskutecznej terapii klozapiną i placebo. Badaniem objęto 62 chorych na schizofrenię, u których nasilenie objawów ocenianych przy pomocy skali BPRS wynosiło ≥ 35 pkt. Po 8 tygodniach obserwacji nasilenie objawów wg BPRS nie różniło się w obu badanych grupach. W grupie chorych leczonych aripiprazolem stwierdzono natomiast mniejsze nasilenie objawów negatywnych w wyniku zastosowanego leczenia. W trakcie badania nie zanotowano poważnych działań niepożądanych. U chorych leczonych aripiprazolem

częściej niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo wystąpiło skrócenie snu i hipotensja ortostatyczna. W obu grupach nie nastąpiło istotne zmniejszenie liczby leukocytów i neutrofilii. Dodanie aripiprazolu wiązało się ze zmniejszeniem w trakcie leczenia stężenia prolaktyny i trójglicerydów. Poza tachykardią, która wystąpiła u 5/29 chorych leczonych aripiprazolem badanie ekg nie wykazało innych nieprawidłowości (Chang i wsp., 2008).

Ważnym efektem dodania aripiprazolu do klozapiny, poza poprawą skuteczności, wydaje się zmniejszenie nasilenia jej działań niepożądanych. Te wstępne wyniki wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach randomizowanych z użyciem placebo.

Ziprasidon

Ziprasidon wykazuje działanie agonistyczne wobec receptorów $5HT_{1A}$ i antagonistyczne w stosunku do receptorów $5HT_{1D}$. Powinowactwo do receptora $5-HT_{2A}$ jest większe niż do receptorów dopaminowych (Caley i Cooper, 2002).

Z kilku opisów przypadków wynika, że zastosowanie ziprasidonu w dawce maksymalnej 80 mg na dobę u chorych ze słabą odpowiedzią terapeutyczną na klozapinę spowodowało zmniejszenie nasilenia objawów pozytywnych i negatywnych oraz działań niepożądanych (Zink i wsp., 2004; Ziegenbein i Calliess, 2006). Dodatkowo, łączne zastosowanie leków umożliwiło zmniejszenie dawki klozapiny. Obserwacje te potwierdzono w jednym badaniu typu otwartego. Objęto nim 9 chorych na schizofrenię, u których nie uzyskano poprawy, mimo stosowania klozapiny przez 6 miesięcy. Po 6 miesiącach leczenia klozapiną i ziprasidonem u 7 badanych nastąpiło istotne zmniejszenie nasilenia objawów ocenianych przy pomocy skali BPRS. Możliwe było także zmniejszenie dawki klozapiny o 18%. Podczas łącznego stosowania leków nie obserwowano nasilenia działań niepożądanych (Ziegenbein i wsp., 2006). U 11 chorych, u których przez okres co najmniej 8 lat stosowano wysokie dawki klozapiny (średnio 854,5 mg) dołączono ziprasidon stopniowo zwiększając dawkę do 160 mg na dobę w celu zmniejszenia apatii i zubożenia emocjonalnego. Po uzyskaniu poprawy możliwe było zmniejszenie dawki klozapiny o 40-50% (Kaye, 2003).

Dodanie leku przeciwpadaczkowego

Lamotrygina

Lamotrygina jest lekiem przeciwpadaczkowym, który stabilizuje presynaptyczne okolice neuronów i zmniejsza nadmierne uwalnianie glutamianu poprzez hamowanie napięciowo zależnych kanałów sodowych i wapniowych. Ten mechanizm działania,

zdaniem niektórych autorów, uzasadnia zastosowanie leku w farmakoterapii schizofrenii ze względu na coraz lepiej udokumentowane znaczenia nadmiernej aktywności układu glutaminergicznego w patogenezie tej choroby (Tiihonen i wsp., 2003). Naturalistyczne badania przeprowadzone przez Dursuna i Deakina (2001) zwróciły uwagę na fakt, że dodanie lamotryginy do nieskutecznego leku przeciwpadaczkowego, spowodowało zmniejszenie nasilenia objawów, szczególnie gdy lekiem tym była klozapina. Natomiast dołączenie innego leku przeciwpadaczkowego nowej generacji – topiramatu nie wpłynęło istotnie na efekty terapii.

Skloniło to Tiihonen i wsp. (2003) do podjęcia badań metodą podwójnie ślepej próby w grupie 34 chorych na schizofrenię. Obserwacja składała się z dwóch 14-tygodniowych okresów. Chorzy, którzy w pierwszym okresie otrzymywali klozapinę i placebo, w drugim zaczęli leczenie klozapiną oraz lamotryginą i odwrotnie. Wykazano większą skuteczność lamotryginy dodanej do klozapiny w porównaniu z placebo. W wyniku łącznego stosowania leków nastąpiło istotne zmniejszenie nasilenia objawów pozytywnych oraz ogólnej psychopatologii. Zastosowane leczenie nie miało wpływu na nasilenie objawów negatywnych.

Inne badania randomizowane z użyciem placebo, potwierdziły korzystny wpływ lamotryginy w maksymalnej dawce 400 mg/dobę, dołączonej do chlorpromazyny lub LPIIG (risperidon, olanzapina, klozapina) na nasilenie objawów pozytywnych i ogólnej psychopatologii, ocenianej przy pomocy skali PANSS (Kremer i wsp., 2004).

Korzystny wpływ dodania lamotryginy do klozapiny w grupie chorych 60 chorych ze schizofrenią lekooporną opisali niedawno autorzy włoscy (Zocalli i wsp., 2007). Poza zmniejszeniem nasilenia objawów wytwórczych uzyskano także poprawę w zakresie objawów negatywnych.

Z badań tych wynika, że łączne stosowanie klozapiny i lamotryginy jest dobrze tolerowane. Warunkiem bezpieczeństwa jest zwiększanie dawki lamotryginy, zgodnie z obowiązującymi zasadami.

Walproinianiny

Walproinianiny blokują napięciowo zależne kanały sodowe, a także wzmacniają depolaryzujące działanie związane z wypływem potasu z komórki nerwowej. Pośrednio zwiększają także dostępność kwasu GABA oraz hamują metabolizm serotoniny.

Retrospektywna analiza efektów klinicznych dodania walproinianów do klozapiny u 15 chorych na schizofrenię lekooporną wykazała przewagę tej metody leczenia nad monoterapią klozapiną. Zmniejsze-

niu uległo głównie nasilenie wrogości i lęku. Autorzy jednego z badań w grupie chorych, u których zastosowano dodatkowo walproinianę uważają, że dodanie walproinianów nie spowodowało istotnie większego przyrostu masy ciała (Kelly i wsp., 2006). Mimo braku przekonujących dowodów skuteczności, stosowanie walproinianów łącznie z lekiem przeciwpsychotycznym u chorych na schizofrenię systematycznie wzrasta. W 1998 roku 35% chorych hospitalizowanych z tym rozpoznaniem w Stanach Zjednoczonych otrzymywało dodatkowo walproinianę (Citrome i wsp., 2000).

OMÓWIENIE

Klozapina jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym, zalecanym głównie chorym, u których zawiodły stosowane wcześniej inne leki przeciwpsychotyczne. Jednak u znacznego odsetka chorych na schizofrenię, u których zastosowano klozapinę efekty leczenia są niezadowolające. W takiej sytuacji możliwa jest: zmiana na inny lek przeciwpsychotyczny lub dodanie innego leku. Zmiana na inny lek wydaje się szczególnie uzasadniona u chorych, którzy źle tolerują klozapinę. Natomiast leczenie skojarzone rozważyć można w przypadku częściowej poprawy.

Brak efektu klinicznego leczenia klozapiną może wynikać z wielu przyczyn. Jedną z nich jest stosowanie niskich dawek lub zbyt krótki okres leczenia. Zaleca się aby dawkowanie leku zwiększać stopniowo do 300-800 mg na dobę, w zależności od tolerancji i w takiej dawce stosować lek przez co najmniej 12 tygodni. Na podstawie wcześniejszych badań wiadomo, że u większości chorych poprawa następuje w okresie od 8 (Conley i wsp., 1997) do 12 tygodni (Lindenmayer, 1994) od osiągnięcia maksymalnej dawki. Niektórzy autorzy proponują, aby okres ten stanowił jedno z kryteriów „oporności na klozapinę” (Kontaxakis i wsp., 2005). Z uwagi na różnice szybkości metabolizmu, ważna rola w ocenie efektów leczenia klozapiną przypada monitorowaniu stężenia leku w surowicy. Wartości powyżej 350 ng/ml (Perry i wsp., 1991), a wg innych badań większe niż 450 ng/ml (Potkin i wsp., 1994) wiążą się z większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi terapeutycznej. Monitorowanie stężenia leku w surowicy jest przydatne w celu wykluczenia „rzekomej lekooporności”, która wynikać może z niezazywania leku lub zmniejszenia zalecanej dawki.

Wiarygodnych danych klinicznych na temat skuteczności metody leczenia dostarczają jedynie badania randomizowane z użyciem placebo, przeprowadzone

na odpowiednio licznych grupach chorych. Wyniki badań tego typu, których celem była ocena skuteczności augmentacji przy pomocy różnych leków nieskutecznej terapii klozapiną zestawiono w tabeli 1.

Opublikowano wyniki 4 badań tego typu, w których zastosowano augmentację klozapiny – risperidonem. Poza jednym (Josiassen i wsp., 2005) w trzech pozostałych (Yağcıoğlu i wsp., 2005; Honer i wsp., 2006; Freudenberg i wsp., 2007) nie wykazano większej skuteczności risperidonu dodanego do klozapiny w porównaniu z placebo. Różne efekty podobnego postępowania terapeutycznego wynikają prawdopodobnie z następujących przyczyn. Autorzy wymienionych prac przyjęli różne kryteria włączenia do badań, co wpłynęło na niejednorodność badanych grup chorych:

1. Minimalny okres wcześniejszego stosowania klozapiny wynosił od 12 tygodni (Honer i wsp., 2006) do 6 miesięcy (Yağcıoğlu i wsp., 2005). Z tego powodu badane grupy chorych różniły się średnią długością wcześniejszego stosowania leku, która wynosiła od 26,7 do 396 tygodni, co wskazuje, że u niektórych badanych augmentację zastosowano na wczesnym etapie terapii, a u innych po kilku latach stosowania klozapiny. Nie potwierdzono jednak aby długość wcześniejszego stosowania klozapiny miała wpływ na efekt terapeutyczny po dodaniu risperidonu.

2. Do badań włączano chorych z niepełną poprawą lub brakiem poprawy po zastosowaniu klozapiny. Na ogół przyjmowano kryterium umiarkowanego nasilenia objawów schizofrenii, co odpowiadało sumie > 72 punktów (Yağcıoğlu i wsp., 2005) lub >80 (Honer i wsp., 2006) w skali PANSS lub >45 wg skali BPRS (Josiassen i wsp., 2005).

3. Okres obserwacji wynosił od 6 tygodni (Yağcıoğlu i wsp., 2005) do 12 tygodni (Josiassen i wsp., 2005), co może sugerować, że przyczyną negatywnych wyników uzyskanych przez Yağcıoğlu i wsp. (2005) był zbyt krótki okres stosowania augmentacji risperidonem. Jednak wydłużenie okresu obserwacji do 18 tygodni nie spowodowało istotnych zmian w ocenie skuteczności stosowania klozapiny i risperidonu, w porównaniu z klozapiną i placebo, w stosunku do wyników po 8 tygodniach (Honer i wsp., 2006). Na tej podstawie przyjąć można, że po 8-12 tygodniach stosowania tej metody augmentacji możliwa jest ostateczna ocena jej skuteczności.

Jak wynika z zastawienia w tabeli 1. dołączenie risperidonu nie ma istotnego wpływu na stężenie klozapiny w surowicy, co wskazuje, że nie zachodzą interakcje farmakokinetyczne. Autorzy omawianych badań nie stwierdzili poważnych działań niepożądanych, związanych z łącznym stosowaniem klozapiny

Tabela 1. Zestawienie wyników badań randomizowanych z zastosowaniem LPIIG i leków przeciwpadaczkowych dodanych do nieskutecznej terapii klozapiną u chorych na schizofrenię

Autor	Rozpoznanie	Kryteria włączenia min. dł. leczenia klozapiną/min. dawka	Lek dodany n = /dawka	Dł. wcześniejszego leczenia klozapiną/ śr. dawka przed rozpoczęciem badania	Stężenie klozapiny ng/ml		Długość obserwacji	Skale psychometryczne	wynik
					początek	koniec			
Yağcıoğlu i wsp. 2005	Schizofrenia DSM-IV	> 6 miesięcy/ 300-900 mg	RIS n= 16 / 2-6 mg PL n=14	Ris- 26,7 tyg/515 mg PL- 37,9 tyg/414 mg	2,3 µmol/l 2,4 µmol/l	2,5 µmol/l 2,0 µmol/l	6 tyg.	PANSS CGI CDSS	RIS = PL ↓ nasilenie obj w obu grupach po 6 tyg
Josiassen i wsp. 2005	Schizofrenia i zab. schizoafektywne DSM IV	> 3miesiące/ b.d.	RIS n= 20 2-6 mg PL n= 20	RIS b.d./528 mg PL b.d./402 mg (śr. 396 tyg.)	Stężenie klozapiny na początku i końcu badań nie różniło się (wartości nie podano)		12 tyg.	BPRS og. BPRS obj. poz. SANS	RIS > PL ↓ nasilenie obj w obu grupach po 12 tyg. RIS > PL RIS > PL
Honer i wsp. 2006	Schizofrenia i zab. schizoafektywne DSM IV	> 12 tyg/ > 400 mg	RIS n= 34 3 mg PL n=34	RIS 209 tyg./ 494 mg PL 111 tyg./ 487 mg	540 488	531 504	8 tyg.+ 18 tyg. (n=43)	PANSS CGI	RIS = PL RIS = PL
Freudreich i wsp. 2007	Schizofrenia DSM-IV	> 6 miesięcy stężenie CLO > 200 ng/ml	RIS n= 11 4 mg PL n=13	RIS+PL b.d./ 456 mg/dobę	Stężenie klozapiny na początku i końcu badań nie różniło się (wartości nie podano)		6 tyg.	PANSS SANS	RIS > PL (dezorganizacja) RIS = PL
Shiloh i wsp. 1997	Schizofrenia	> 12 tyg / b.d.	SUL n=16 (maks 600 mg) PL n=12	(śr. 63 tyg) SUL b.d./ 403 mg/ dobę PL b.d. / 445 mg/ dobę	b.d.	b.d.	10 tyg.	BPRS SAPS SANS HDRS	SUL > PL SUL > PL SUL > PL SUL = PL
Chang i wsp. 2008	Schizofrenia DSM-IV	> 12 miesięcy/ > 400 mg	ARI n=29 (5-30 mg) PL n=32	ARI 740 dni b.d. PL 744 dni b.d.	Stężenie klozapiny na początku i końcu badań nie różniło się (wartości nie podano)		8 tyg.	BPRS catk BPRS poz. BPRS neg. SANS	ARI = PL ARI = PL ARI > PL ARI > PL
Tiihonen i wsp. 2003	Schizofrenia DSM IV	> 6 miesięcy/ b.d.	LAM=16 (do 200 mg) PL =18	LAM b.d./508 mg PL b.d./603 mg	568 591	540 588	2x14 tyg.	PANSS og. psych. PANSS poz. PANSS neg.	LAM > PL LAM > PL LAM = PL
Zoccali i wsp. 2007	Schizofrenia DSM IV	> 52 tyg./ 150-650 mg	LAM N= 26 (do 200 mg) PL n = 25	LAM > 300 mg PL 335 mg Zakres dawek 150-650 mg	327 361	336 345	24 tyg.	BPRS SANS SAPS CDSS	LAM > PL LAM > PL LAM > PL LAM > PL

Opis skrótów

BPRS – Krótka psychiatryczna skala oceny

CDSS – Skala oceny nasilenia depresji w schizofrenii Calgary

CGI – ogólne wrażenie kliniczne

HDRS – skala depresji Hamiltona

PANSS – skala zespołu pozytywnego i negatywnego

SANS – Skala oceny objawów negatywnych

SAPS – Skala oceny objawów pozytywnych

SOFAS – Skala oceny funkcjonowania

społecznego i zawodowego

ARI – arripiprazol

LAM – lamotrygina

RIS – risperidon

SUL – sulpiryd

PL – placebo

bd – brak danych

i risperidonu. Istotne różnice w porównaniu z grupą chorych, u których dodano placebo dotyczyły większego nasilenia senności/sedacji (Yağcıoğlu i wsp., 2005), podwyższenia w trakcie badania stężenia glukozy (Honer i wsp., 2006) oraz prolaktyny (Yağcıoğlu i wsp., 2005).

Wynika z tego, że augmentacja nieskutecznej kuracji klozapiną przy użyciu risperidonu nie znajduje wystarczającego potwierdzenia w badaniach klinicznych. Być może metoda ta jest skuteczna u niektórych chorych, jednak jak dotąd nie są znane czynniki predykcyjne, na podstawie których można by przewidzieć dobrą odpowiedź terapeutyczną.

Na korzystny wpływ dodania lamotriginy do klozapiny wskazują wyniki dwóch badań randomizowanych z użyciem placebo (Tiihonen i wsp., 2003; Zocalli i wsp., 2007). Objęto nimi chorych, u których wielomiesięczna kuracja klozapiną w odpowiednio wysokich dawkach nie spowodowała zadowalającego efektu klinicznego. Liczebność badanych grup wydaje się wystarczająco duża aby zmniejszyć prawdopodobieństwo uzyskania fałszywie pozytywnych wyników. W badaniu Tiihonen i wsp. (2007) przed rozpoczęciem średnie nasilenie objawów wg PANSS wynosiło 74 punkty (SD+22) i było niższe w porównaniu z badaniami z risperidonem przeprowadzonymi przez Honer i wsp. (2006), gdzie wynosiło 99 punktów. Natomiast kryterium włączenia w badaniach Zocalli i wsp (2007) było nasilenie objawów wg BPRS >25 pkt. – śr. 31 pkt. (SD 6,1) i jest ono niższe niż w badaniach Jossiasen i wsp. (2005) z zastosowaniem risperidonu, gdzie wynosiło >45 pkt. – śr. 48,8 (SD 9,2). Można więc przypuszczać, że jednym z powodów lepszych wyników uzyskanych przy zastosowaniu augmentacji klozapiny lamotryginą było włączenie do badania chorych o mniejszym nasileniu objawów. Dołączenie lamotriginy nie spowodowało zwiększenia stężenia klozapiny i nie wiązało się z wystąpieniem istotnych klinicznie działań niepożądanych.

Jedno badanie randomizowane z użyciem placebo wykazało zmniejszenie nasilenia objawów pozytywnych i negatywnych, po dołączeniu sulpirydu do klozapiny (Shiloh i wsp., 1997). Jednak mała liczebność badanej grupy chorych (n=28) wiąże się z dużym prawdopodobieństwem fałszywie pozytywnych wyników i wymaga ostrożnej interpretacji.

Jak dotąd nie przeprowadzono badań randomizowanych z użyciem placebo przy zastosowaniu augmentacji innymi LPIIG – amisulpridem, aripiprazolem i ziprasidonem. Wstępne opisy przypadków oraz wyniki badań typu otwartego, wskazujące na dobre efekty kliniczne, a także poprawę i tolerancji klozapiny wydają się zachęcać do przeprowadzenia kontrolo-

wanych badań klinicznych z użyciem wymienionych leków. Wyniki badania z użyciem aripiprazolu opublikowali niedawno Chang i wsp. (2008).

Mimo że autorzy cytowanych badań nie stwierdzili niebezpiecznych działań niepożądanych podczas łącznego stosowania klozapiny i wymienionych leków, to próby takie najbezpieczniej rozpocząć w warunkach szpitalnych, umożliwiających w pierwszym okresie leczenia monitorowanie chorego. Dotyczy to szczególnie oceny hematologicznej, ale także objawów zespołu metabolicznego.

WNIOSKI

1. Skuteczność klozapiny u chorych na schizofrenię, u których co najmniej 2 kuracje innymi lekami przeciwpsychotycznymi nie spowodowały zadowalającej odpowiedzi terapeutycznej ocenia się na 37-68%.

2. Leczenie klozapiną można uznać za nieskuteczne, gdy po co najmniej 8-12 tygodniach stosowania najwyższej tolerowanej dawki nie nastąpiła poprawa.

3. Najlepiej udokumentowane, pod względem skuteczności badaniami randomizowanymi z użyciem placebo, jest dodanie do nieefektywnej terapii klozapiną lamotriginy. Wyniki badań z użyciem risperidonu są niejednoznaczne.

4. Zachęcające rezultaty jednego badania randomizowanego z użyciem placebo, w którym dołączano do klozapiny aripiprazol oraz otwartych prób klinicznych z amisulpridem i ziprasidonem wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach.

5. Mimo że nie opisywano ryzyka istotnego nasilenia działań niepożądanych związanych z łącznym stosowaniem klozapiny z wymienionymi lekami, to postępowanie takie wymaga szczególnej ostrożności i częstego monitorowania stanu psychicznego i somatycznego chorych.

PIŚMIENNICTWO

1. Angst J, Jaenicke U, Padru A i wsp. Ergebnisse eines Doppelblindversuchs von HF1854 im Vergleich zu Levomepromazin. *Pharmakopsychiatrie* 1971;4: 192-200.
2. Caley CF, Cooper CK. Ziprasidone: The fifth atypical antipsychotic. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 839-851.
3. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials *Am J Psychiatry* 2001; 158: 518-26.
4. Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, Kim YS. Aripiprazole Augmentation in Clozapine-Treated Patients With Refractory Schizophrenia: An 8-Week, Randomized,

- Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 720-731.
5. Citrome L, Levine J, Allingham B. Changes in use of valproate and other mood stabilizers for patients with schizophrenia from 1994 to 1998. *Psychiatr Serv* 2000; 51: 634-8.
 6. Conley RR, Carpenter WT Jr, Tamminga CA. Time to clozapine response in a standardized trial. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1243-7.
 7. de Groot IW, Heck AH, van Harten PN. Addition of risperidone to clozapine therapy in chronically psychotic inpatients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 129-30.
 8. Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 2001; 15: 297-301.
 9. Ereshefsky L. Pharmacologic and Pharmacokinetic Considerations in Choosing an Antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 10): 20-30.
 10. Fleischhacker WW. Clozapine: A Comparison With Other Novel Antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 12): 30-34.
 11. Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP, Culhane MA, Goff DC. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res* 2007; 92: 90-4.
 12. Genç Y, Taner E, Candansayar S. Comparison of clozapine-amisulpride and clozapine-quetiapine combinations for patients with schizophrenia who are partially responsive to clozapine: a single-blind randomized study. *Adv Ther* 2007; 24: 1-13.
 13. Henderson DC, Goff DC. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 395-7.
 14. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, i wsp. Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006; 354: 472-82.
 15. Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW i wsp. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 130-6.
 16. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789-96.
 17. Karunakaran K, Tungaraza TE, Harborne GC. Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? *J Psychopharmacol* 2007; 21: 453-6.
 18. Kaye NS. Ziprasidone augmentation of clozapine in 11 patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 215-6.
 19. Kelly DL, Conley RR, Feldman S, Yu Y, McMahon RP, Richardson CM. Adjunct divalproex or lithium to clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatr Q* 2006; 77: 81-95.
 20. Kontaxakis VP, Ferentinos PP, Havaki-Kontaxaki BJ, Roukas DK. Randomized controlled augmentation trials in clozapine-resistant schizophrenic patients: a critical review. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 409-15.
 21. Kreinin A, Novitski D, Weizman A. Amisulpride treatment of clozapine-induced hypersalivation in schizophrenia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 99-100.
 22. Kremer I, Vass A, Gorelik I, Bar G, Blanaru M, Javitt DC i wsp. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 441-6.
 23. Lieberman JA, Safferman AZ, Pollack S, Szymanski S, Johns C, Howard A i wsp. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia: response to treatment and predictors of outcome. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1744-52.
 24. Lindenmayer JP, Grochowski S, Mabugat L. Clozapine effects on positive and negative symptoms: a six-month trial in treatment-refractory schizophrenics. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 201-204.
 25. McCarthy RH, Terkelsen KG. Risperidone augmentation of clozapine. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28: 61-3.
 26. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY i wsp. CATIE Investigators. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 600-10.
 27. Meltzer HY, Bastani B, Kwon KY, Ramirez LF, Burnett S, Sharpe J. A prospective study of clozapine in treatment-resistant schizophrenic patients. I. Preliminary report. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 99 (suppl): 68-72.
 28. Morera AL, Barreiro P, Cano-Muñoz JL. Risperidone and clozapine combination for the treatment of refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99: 305-6.
 29. Munro J, Matthiasson P, Osborne S, Travis M, Purcell S, Cobb AM, i wsp. Amisulpride augmentation of clozapine: an open non-randomized study in patients with schizophrenia partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 292-8.
 30. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 231-5.
 31. Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y, i wsp. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (suppl B): 133-6.
 32. Raskin S, Katz G, Zislin Z, Knobler HY, Durst R. Clozapine and risperidone: combination/augmentation treatment of refractory schizophrenia: a preliminary observation. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 334-336.
 33. Rocha FL, Hara C. Benefits of combining aripiprazole to clozapine: three case reports. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006; 30: 1167-9.
 34. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P i wsp. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 569-73.
 35. Stern RG, Schmeidler J, Davidson M. Limitations of controlled augmentation trials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 138-143.
 36. Taylor CG, Flynn SW, Altman S, Ehmann T, MacEwan GW, Honer WG. An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine. *Schizophr Res* 2001; 48: 155-8.
 37. Tiihonen J, Hallikainen T, Rynnänen OP, Repo-Tiihonen E, Kotilainen I, Eronen M i wsp. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1241-8.
 38. Yağcıoğlu AE, Kivircik Akdede BB, Turgut TI, Tümüklü M, Yazici MK, Alptekin K, i wsp. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 63-72.
 39. Ziegenbein M, Callies IT. Clozapine and ziprasidone: a useful combination in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 246-7.
 40. Ziegenbein M, Kropp S, Kuenzel HE. Combination of clozapine and ziprasidone in treatment-resistant schizophrenia: an open clinical study. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 220-4.
 41. Ziegenbein M, Sieberer M, Callies IT, Kropp S. Combination of clozapine and aripiprazole: a promising approach in treatment-resistant schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 840-1.

-
42. Ziegenbein M, Wittmann G, Kropp S. Aripiprazole augmentation of clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a clinical observation. *Clin Drug Investig* 2006; 26: 117-24.
43. Zink M, Knopf U, Henn FA, Thome J. Combination of clozapine and amisulpride in treatment-resistant schizophrenia--case reports and review of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 26-31.
44. Zink M, Mase E, Dressing H. Combination of ziprasidone and clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 271-3.
45. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, Cambria R, Micò U, Spina E i wsp. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007; 93: 109-16.

Adres korespondencyjny:

Jan Jaracz

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego

ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

tel. (0 61) 849 15 31, fax (0 61) 8 48 03 92

e-mail: jjaracz@ump.edu.pl
