

Praca kazuistyczna**Case report**

BOŻENA ŚPIŁA

Korzystny efekt skojarzonego leczenia sertindolem i klozapiną w schizofrenii lekoopornej. Opis 4 przypadków*Combined treatment with sertindole and clozapine for patients with drug-resistant schizophrenia. 4 cases reports*

Katedra i Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

STRESZCZENIE

W pracy opisano 4 przypadki (2 mężczyzn i 2 kobiety) pacjentów ze schizofrenią oporną na leczenie farmakologiczne, u których stosowano wszystkie dostępne w Polsce neuroleptyki bez poprawy. Pacjenci byli leczeni w Klinice Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie w latach 2008–2011. Zastosowano skojarzoną terapię sertindolem w dawce 16–20 mg/dobę z klozapiną w dawce od 100) do 600 mg/dobę. Uzyskano znaczącą poprawę stanu psychicznego w ciągu 2 miesięcy od stopniowego wdrożenia leczenia. U wszystkich pacjentów nastąpiło znaczne zmniejszenie objawów wytwórczych i deficytowych oraz istotna poprawa funkcjonowania. Monitorowanie funkcji serca nie wykazało wydłużenia odstępu QT i wskaźnika QTc w badaniu EKG, nie obserwowano również zaburzeń rytmu serca. Uzyskane wyniki wskazują, że terapia skojarzona sertindolem i klozapiną okazała się skuteczna i bezpieczna dla pacjentów ze schizofrenią lekooporną.

ABSTRACT

We report four cases (2 men and 2 women) of schizophrenia patients resistant to pharmacological treatment, in whom all neuroleptics available in Poland were used without satisfactory effect. Patients were treated in the Department of Psychiatry of Medical University of Lublin between 2008 and 2011. The applied combined therapy consisted of sertindole, 16–20 mg/d and clozapine, 100–600 mg/d. A significant improvement of the mental state was achieved during the first two months of gradually introduced treatment. In all patients, a significant reduction of positive and deficit symptom occurred as well as improvement in functioning. Monitoring of the heart did not reveal prolongation of the QT segment or the QTc, and no arrhythmias were observed. The results obtained show that combined treatment with sertindole and clozapine was found to be effective and safe for patients with drug-resistant schizophrenia.

Słowa kluczowe: schizofrenia lekooporna, klozapina, sertindol

Key words: treatment-resistant schizophrenia, clozapine, sertindole

WSTĘP

Okolo 30% pacjentów ze schizofrenią jest opornych na leczenie jakimkolwiek lekiem przeciwpsychotycznym. Definicja schizofrenii lekoopornej (*treatment-resistant schizophrenia*) obejmuje występowanie nasilonych objawów pozytywnych i niewystarczającą reakcją na leczenie przeciwpsychotyczne

(obniżenie punktacji w skali PANSS o $\leq 20\%$ – w skali objawów Pozytywnych i Negatywnych PANSS). Suzuki i wsp. (2012) proponują, aby schizofrenię lekooporną definiowano jako niepowodzenie ≥ 2 kuracji przeciwpsychotycznych ekwiwalentem chloropromazy w dawce ≥ 600 mg/dobę przez ≥ 6 kolejnych tygodni. Ponadto w schizofrenii lekoopornej nasilenie

psychopatologii mierzone w CGI (Clinical Global Impression) powinno wynosić ≥ 4 punkty lub ≤ 50 w skali GAF (Global Assessment of Functioning). Reakcja na leczenie powinna być definiowana jako obniżenie wskaźnika w CGI o ≤ 2 punkty i zwiększenie punktacji w skali GAF o ≥ 20 .

Klozapina jest neuroleptykiem uznanym za lek trzeciego rzutu w schizofrenii. Jednak część chorych nie reaguje pozytywnie na leczenie klozapiną mimo odpowiednio długiego leczenia w wysokich dawkach. Kryteria operacyjne dla schizofrenii z brakiem wystarczającej reakcji na klozapinę lub tzw. schizofrenii skrajnie lekoopornej (*ultraresistant*) obejmują: nieuzyskanie poprawy (BPRS $< 20\%$) mimo podawania klozapiny powyżej 8 tygodni przy poziomie we krwi $> 350 \mu\text{g/L}$, brak okresu dobrego funkcjonowania społecznego i zawodowego powyżej 5 lat, nasilenie psychopatologii w Global Assessment of Functioning (GAF) ≤ 40 , wskaźnik sumaryczny w skali BPRS ≥ 45 punktów, w skali CGI ≥ 4 (McIlwain i wsp. 2011).

Przyczyną niepowodzenia w leczeniu klozapiną może również być nietolerancja leku, zdefiniowana jako brak możliwości leczenia klozapiną w dużych dawkach ze względu na objawy uboczne (spadek ciśnienia tętniczego, ślinienie, senność, brak aktywności). Mogą również wystąpić powikłania wynikające z leczenia klozapiną w postaci objawów nietolerancji glukozy i cukrzycy, znacznego wzrostu wagi ciała, napadów padaczkowych i pogorszenia zapisu EEG.

U pacjentów z niewystarczającą reakcją na klozapinę poszukuje się możliwości augmentacji klozapiny innymi lekami, w tym atypowymi neuroleptykami nowej generacji, jak sulpiryd, amisulpryd, aripiprazol, ziprasidon, olanzapina czy risperidon (Jaracz 2008).

Sertindol jest atypowym lekiem przeciwpsychotycznym mającym wysokie powinowactwo do receptorów D2, 5HT2A, 5HT2C i alfa1-adrenergicznych. Badania przedkliniczne wykazały, że sertindol działa wybiórczo na neurony dopaminergiczne w układzie mezolimbicznym i mezkortykalnym i jest skuteczny przy niskim zajęciu receptorów D2 (Żebrowska i wsp. 2008).

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie łącznego stosowania sertindolu i klozapiny u 4 pacjentów z oporną na leczenie schizofrenią.

OPIS PRZYPADKÓW

Pacjent 1 (K. I.)

Mężczyzna lat 31, jest kawalerem, ma wykształcenie średnie, obecnie mieszka z rodzicami, otrzymuje rentę socjalną. Brat pacjenta choruje na schi-

zofrenię od 16 roku życia. Rodzice prowadzą specjalistyczne gospodarstwo rolne (hodowla drobiu). Pacjent zachorował w 1999 roku. Po powrocie z USA pojawiły się dziwaczne urojenia hipochondryczne w postaci przekonania o toksycznym zatruciu organizmu. Nie podawał żadnej zewnętrznej przyczyny, która mogłaby spowodować owo „zatrucie ciała”, czyli nie wypowiadał urojeń prześladowczych. Będąc przekonany o zatruciu organizmu, jako metodę „leczenia” stosował tlenoterapię oraz iniekcje z Cocarboxylasy w celu „oczyszczenia organizmu z toksyn”. Pacjent snuł nierealistyczne wizje prowadzenia działalności gospodarczej, zarobienia dużych pieniędzy, co można zaklasyfikować do urojeń z kręgu wielkościowych.

Po raz pierwszy chory był hospitalizowany w 2000 roku, a następnie dwa razy w 2002 roku. Będąc systematycznie leczonym ambulatoryjnie, sam obniżał dawki leków lub nadużywał benzodiazepin. Uprzednio był leczony klasycznymi neuroleptykami, głównie perfenazyną do dawki 64 mg na dobę. Przez ostatnie lata narastały objawy negatywne. W obrazie klinicznym występowały:

- 1) dezorganizacja myślenia, upośledzenie myślenia abstrakcyjnego, przyczynowo-skutkowego,
- 2) aspołeczność – pacjent przebywał samotnie we własnym pokoju, rzadko z niego wychodząc, z chorym bratem miał minimalne kontakty, nie miał żadnej więzi emocjonalnej z bliskimi,
- 3) apatia – czasem latem pomagał w gospodarstwie. Objadał się, utył do wagi 140 kg (BMI wynosiło 33), z domu wyjeżdżał tylko z rodzicami, nie sprzątał pokoju, nie oglądał TV, nie korzystał z Internetu, kontaktował się jedynie z rodziną.

W okresach pogorszeń pacjent miewał myśli samobójcze, głęboko depresyjny nastrój, zgłaszał niepokój, pił alkohol, miał natrętne myśli o użyciu ostrych narzędzi, stawał się ksobny, miał myśli „aby komuś zrobić krzywdę”, nie dbał o higienę. Od ostatniej hospitalizacji w 2002 roku pacjent był leczony ambulatoryjnie. Próbowano włączyć oddziaływania rehabilitacyjne. Po 1 tygodniu pobytu wypisał się z Oddziału Rehabilitacji Psychiatrycznej, nie zgodził się na dzienną środowiskową terapię zajęciową w ramach Środowiskowego Domu Samopomocy lub Warsztatów Terapii Zajęciowej. Podejmowano próby przedstawienia z klasycznych neuroleptyków na atypowe lub zastosować terapię skojarzoną.

Prowadzono leczenie olanzapiną do 20 mg/dobę, po której nastąpił przyrost wagi. Kolejno podano risperidon w dawce do 6 mg/dobę, po czym nastąpiło nasilenie depresji i myśli samobójczych oraz akatyzy. Aripiprazol w dawce 15 mg/dobę wywołał pobudze-

nie i agresję. Po amisulprydzie w dawce 800 mg/dobę wystąpiła impotencja wskutek hiperprolaktynemi. Pacjent zażądał zmiany leku. Zmniejszono amisulpryd do 400 mg/dobę i dołączono ambulatoryjnie od lipca 2008 roku sertindol, stopniowo zwiększając dawki. Przed włączeniem sertindolu w wykonanym badaniu EKG odcinek QTc wynosił 257 ms. Leczenie przestawiono od grudnia 2008 roku na klozapinę (do dawki 100 mg/dobę) wraz z 16 mg/dobę sertindolu. Uzyskano od lipca 2008 roku stopniowo ustąpienie depresji i myśli natrętnych. Pacjent stał się aktywniejszy, spotyka się z kolegą, dba o higienę, zaczął prowadzić auto, pomagać w gospodarstwie. EKG wykonywano regularnie, ostatnie QTc wynosiło 290 ms, tętno miarowe do 86 na minutę. Zatrzymano wzrost wagi ciała. Pacjent zaczął korzystać z Internetu, a z zebranych materiałów oraz własnych przemyśleń napisał książkę na temat sposobów rzucenia palenia tytoniu. Aktualnie chory nadal pozostaje w stabilnym stanie psychicznym.

Pacjentka 2 (J. A.)

Kobieta, lat 43, nauczycielka, samotnie wychowująca nastoletnią córkę. Początek choroby miał przebieg rzekomonerwicy z nieokreślonymi dolegliwościami czynnościowymi, takimi jak bóle głowy, bezsenność. Następnie nagle wystąpiły ostre objawy psychotyczne. Została przyjęta do szpitala psychiatrycznego bez własnej zgody. Od tamtej pory przebywa nadal w szpitalach psychiatrycznych, co trwa około roku. Dominowały urojenia o treści nihilistycznej i omamy cenestetyczne w postaci poczucia braku serca i narządów w jamie brzusznej oraz urojenia kary, winy i grzeszności. Odmawiała jedzenia, picia, była negatywistyczna, pobudzona. Okresowo występowały stany katatonii typu pobudzenia oneiroidalnego, szczególnie nocami, lub wchodziła w stany stuporu katatonicznego. Wymagała zastosowania środków zabezpieczających w postaci unieruchomienia pasami z powodu zachowań autoagresywnych. Leczona była klasycznymi neuroleptykami (haloperidol do 15 mg/dobę, perzyna do 600 mg/dobę, lewomepromazyna do 150 mg/dobę), po których następowało zatrzymanie moczu. Następnie była leczona atypowymi neuroleptykami, jak amisulpiryd do 600 mg/dobę, sulpiryd do 400 mg/dobę, risperidon do 9 mg/dobę. Pojawiały się objawy pozapiramidowe oraz hiperprolaktynemia. Zastosowano iniekcje z aripiprazolu (do dawki 30 mg/dobę), po którym nastąpiło pobudzenie. Podanie olanzapiny (do 15 mg/dobę) i kwetiapiny (do 800 mg/dobę) nie przyniosło poprawy. Wystąpiły znaczne spadki ciśnienia po kwetiapinie. Po ziprasidonie do 160 mg/

dobę pojawiło się znaczne pobudzenie. W ramach procedury trzeciego rzutu po wdrożeniu protokołu wyższej konieczności (pacjentka nie wyraziła zgody) przeprowadzono 11 zabiegów elektrycznych, co przyniosło jedynie ustąpienie objawów stuporu katatonicznego, ale urojenia trwały nadal. Dołączono kwas walproinowy, po którym wystąpił spadek leukocytów do 2900, zatem lek odstawiono. Wdrożono stopniowo sertindol do 20 mg/dobę, po którym nastąpiła poprawa, ustąpienie objawów wytwórczych. Przed włączeniem sertindolu w wykonanym EKG długość odcinka QTc wyniosła 216 ms. Pozostały nocne zaburzenia świadomości typu oneiroidalnego. Po 3 dniach dodano stopniowo klozapinę do dawki 600 mg na noc, co przyniosło normalizację snu nocnego. Pacjentka mogła uczestniczyć w terapii zajęciowej, spacerach, samodzielnie zaczęła dbać o higienę. Leukopenia cofnęła się, wrócił apetyt, poziom prolaktyny znormalizował się i wróciły miesiączki, nie miała kłopotów z nietrzymaniem moczu, nastroj uległ poprawie. W związku z niskim ciśnieniem tętniczym, około 90/60, dodano 2,5 mg midodryny, po której uzyskano poprawę wartości ciśnienia. W trakcie leczenia skojarzonego sertindolem i klozapiną wykonywano systematycznie EKG, odcinek QTc wynosił średnio 225 ms.

Pacjent 3 (M. J.)

Mężczyzna, lat 24, kawaler, wykształcenie średnie, chorujący nieprzerwanie od 3 lat, bez poprawy. Leczony z krótkimi przerwami w szpitalach psychiatrycznych. Dominowały objawy wytwórcze w postaci urojeń owładnięcia przez szatana, omamów słuchowych nakazujących popełnienie samobójstwa lub samouszkodzenia, urojenia prześladowcze. Pacjent wymagał wielokrotnie zastosowania środków zabezpieczających z powodu zagrożenia jego życia lub innych osób. Pod wpływem imperatywnych omamów słuchowych zachowywał się agresywnie w stosunku do pacjentów lub personelu. Pacjent został przeniesiony z innego szpitala, gdzie otrzymywał od pół roku klozapinę w dawce 700 mg i lamotryginę w dawce 200 mg/dobę, a następnie kwas walproinowy w dawce 2500 mg/dobę, co dało poziom we krwi 87 mg/dl. W trakcie choroby uprzednio został przeleczony niemal każdym dostępnym neuroleptykiem w monoterapii lub w terapii kombinowanej, z wyjątkiem trifluoroperazyny, zuklopentiksolu, kwetiapiny i sertindolu, co nie przyniosło poprawy stanu psychicznego. Zdecydowano się w leczeniu obniżyć dawkę klozapiny (minimalnie do 400 mg/d), próbując dołączyć drugi neuroleptyk. Początkowo zastosowano trifluoroperazynę w dawce do 24 mg/

dobę, a następnie zuklopentiksol. Wystąpiły objawy pozapiramidowe. Następnie do klozapiny dołączono kwetiapinę w dawce 400 mg/d, co wywołało znaczną sedację i senność oraz spadki ciśnienia. W wykonanym EKG przed włączeniem sertindolu odcinek QTc wynosił 342 ms. Po 7 miesiącach leczenia klozapiną stopniowo dołączono sertindol do dawki 20 mg/dobę wraz z 400 mg/dobę klozapiny. Uzyskano znaczne zmniejszenie objawów psychotycznych oraz normalizację RR, brak sedacji, lepszą aktywność i poprawę funkcji poznawczych. Wykonywano systematycznie EKG, długość odcinka QTc w trakcie leczenia wyniosła średnio 357 ms.

Pacjentka 4 (A. W.)

Pacjentka lat 29, panna, wykształcenie podstawowe, choruje na schizofrenię od około 10 lat. Osiem razy była hospitalizowana. Ostatni pobyt w szpitalu psychiatrycznym w Klinice Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie miał miejsce w dniach 14.01.2010 do 8.04.2010 roku. Przyjęta była ponownie do Kliniki po 4 miesiącach od wypisu, z powodu narastających od około tygodnia przed hospitalizacją problemów z nauką w szkole, wzmagającego się lęku przed ludźmi. W czasie pobytu na oddziale obserwowano sploty afektu, zachowania niedostosowane, chwiejny nastrój, znaczną labilność emocjonalną, paratyamię, paramimie, ambisencje. Chora spontanicznie wypowiadała treści urojone o charakterze urojeń prześladowczych, wpływu, wielkościowych, ksobnych. Uważała, że została wybrana Miss Świata, miała zamiar startować w kolejnych konkursach piękności. Pacjentka faktycznie była ładna. Występowały trudności w komunikacji z chorą na skutek zaburzeń toku myślenia, uskokowych wypowiedzi. Potwierdzała obecność halucynacji słuchowych w postaci słów „zakochanego w niej chłopaka”, co do którego była przekonana, że zawarł z nią związek małżeński.

Pacjentka spełniała kryteria dla schizofrenii lekoopornej, zatem w trakcie pobytu zdecydowano się na terapię klozapiną. Zastosowano dawkę maksymalną do 500 mg/dobę. Wystąpiły objawy uboczne w postaci znacznej sedacji, senności trwającej całą dobę i spadku ciśnienia. Uzyskano częściową poprawę stanu psychicznego i ustąpienie objawów wytwórczych. Po obniżeniu dawki klozapiny do 400 mg/dobę efekt przeciwpyschotyczny osłabł. Podjęto próbę augmentacji leczenia klozapiną kolejno przez kwas walproinowy (do dawki terapeutycznej we krwi), aripiprazol (do dawki 30 mg/dobę), amisulpryd (do dawki 600 mg/dobę i olanzapinę (do dawki 20 mg/dobę) – bez uzyskania poprawy. Wystąpiły objawy pozapira-

midowe i zatrzymanie miesiączki (po amisulprydzie i aripiprazolu), szybki przyrost wagi po olanzapinie z klozapiną. Zdecydowano się zastosować u pacjentki sertindol z klozapiną po 2 miesiącach od wdrożenia klozapiny. Dołączono sertindol, stopniowo zwiększając co 3 dni dawkę do 20 mg rano, pod kontrolą EKG. Kontrolne EKG przed leczeniem sertindolem wykazało, że odcinek QTc wyniósł 312 ms. Nie zaobserwowano patologicznego wydłużenia odcinka QTc w EKG, który maksymalnie wyniósł 359 ms. W związku z niskim ciśnieniem tętniczym około 90/60 dodawano okresowo 2,5 mg midodryny rano, po której uzyskano wzrost wartości ciśnienia. Stan psychiczny chorej uległ poprawie. Pacjentka wróciła do kontynuowania nauki w szkole średniej w systemie wieczorowym, relacjonowała poprawę funkcji poznawczych, zdała zaliczenia z poszczególnych przedmiotów na poziomie III klasy liceum, z czym nie mogła dać sobie rady od 2 lat. Aktualnie nadal przyjmuje 400 mg klozapiny na noc i 20 mg sertindolu rano. Nie obserwuje się nieprawidłowości w regularnie, co 3 miesiące wykonywanym EKG. W ciągu dnia jest aktywna. Nie zgłasza sedacji, wycofały się formalne zaburzenia myślenia, pacjentka komunikuje się z otoczeniem logicznie. Początkowy przyrost wagi o 7 kg nie postępuje od roku. Pacjentka miesiączkuje regularnie.

W tabeli 1 przedstawiono ocenę stanu klinicznego i funkcjonowania pacjentów przy zastosowaniu następujących skal oceny:

1. Skala Ogólnego Wrażenia Klinicznego CGI (Clinical Global Impression), (Bech 1993).
2. Ocena poziomu funkcjonowania GAF (Global Assessment of Functioning DSM-III-R), (DSM IV 1995).
3. Skala nasilenia depresji w schizofrenii CDSS (Calgary Depression Scale for Schizophrenia), (Adlington 1996).
4. Skala do oceny objawów negatywnych BNS (Brief Negative Symptom Assessment) (Alphs 1989).
5. Podskale objawów pozytywnych z BPRS (Positive Symptom Rating Scale), adaptowana z Brief Psychiatric Rating Scale (Ventura 1993).

OMÓWIENIE

W literaturze istnieją dane na temat łączenia klozapiny z innymi neuroleptykami (Jaracz 2008). W pracy Cipriani i wsp. (2009) przedstawiono metaanalizę danych z randomizowanych badań zawartych w Cochrane Schizophrenia Group Trials Register i Medline, w której nie wykazano istotnej przewagi

Tabela 1. Ocena stanu klinicznego i funkcjonowania pacjentów za pomocą skal psychometrycznych przed i po leczeniu sertindolem i klozapiną

Skala	Pacjent 1		Pacjent 2		Pacjent 3		Pacjent 4		A. W.	
	przed	K. I. po	przed	J. A. po	przed	M. J. po	przed	A. W. po	przed	A. W. po
CGI	5	3	7	4	4	5	7	3		
GAF	40	70	30	50	40	60	30	70		
Calgary (CDSS)	12	6	20	10	5	3	5	4		
BNS suma	17	8	20	12	16	10	14	7		
Alogia	3	2	5	3	4	3	2	2		
Płaski afekt	4	2	5	3	4	3	4	2		
Aspoleczność	5	2	5	3	4	2	5	2		
Amotywacja	5	2	5	3	4	2	4	1		
BPRS 4 suma	21	6	23	8	16	7	24	9		
Podejrzliwość	4	2	6	3	3	2	6	3		
Urojenia	5	1	6	3	4	2	6	2		
Omamy	4	1	6	1	6	2	6	2		
Formalne zaburzenia myślenia	4	2	5	1	3	1	6	2		

dodania do klozapiny poszczególnych neuroleptyków. Najnowszą metaanalizę dotyczącą augmentacji klozapiny drugim neuroleptykiem przeprowadził Taylor i wsp. (2012). Przeanalizował 14 randomizowanych badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą, które objęły 734 osoby chore na schizofrenię. Nie wykazano istotnych korzyści krótkotrwałej i długotrwałej augmentacji klozapiny drugim neuroleptykiem (amisulprydem, aripiprazolem, risperidonem, pimozidem, haloperidolem, sulpirydem, chlorpromazyną). Niemniej nieustająco w praktyce klinicznej istnieje populacja chorych na schizofrenię nie odpowiadających poprawą stanu klinicznego na leczenie klozapiną w monoterapii, spełniających kryteria schizofrenii odpornej na leczenie klozapiną i lekoopornej.

Wszyscy omawiani w niniejszej pracy pacjenci spełniali kryteria lekoopornej schizofrenii według kryteriów 4 D: diagnoza (Diagnosis) była prawidłowa, wykluczono schorzenia organiczne mózgu, nadużywanie substancji psychoaktywnych itp. Przeszli co najmniej dwie pełne terapie neuroleptyczne (Drugs) w odpowiednio wysokiej dawce (Dose) oraz czas leczenia był zgodny z zasadami (Duration) (Jarema 2001).

U leczonych pacjentów uzyskano znaczącą poprawę stanu psychicznego w ciągu 2 miesięcy od stopniowego wdrożenia leczenia. W skali CGI wyniki spadły ze średnio 8,7 punktów do 3,7. Według skali GAF ocena funkcjonowania poprawiła się ze średnio 35 na 62,5 punktów. W zakresie objawów pozytywnych mierzonych BPRS-4 nastąpiło znaczne zmniejszenie objawów wytwórczych ze średnio 21 do 7,5 punktów. Nasilenie objawów negatywnych mierzonych skalą

BNS obniżyło się ze średnio 16,7 punktów do 9,3. W przypadku numer 1 poprawa stanu psychicznego nastąpiła częściowo po leczeniu sertindolem, ale dodanie małej dawki 100 mg klozapiny na dobę spotęgowało efekt terapeutyczny, bez pojawienia się zaburzeń metabolicznych.

Powyższych korzystnych wyników leczenia 4 pacjentów nie da się oczywiście porównać z randomizowanymi badaniami klinicznymi. Nielsen i wsp. (2012) opublikowali wyniki 12-tygodniowego badania augmentacji leczenia klozapiną przez dodanie sertindolu, u 50 chorych na schizofrenię, nie odpowiadających na co najmniej 6-miesięczną kurację samą klozapiną. Pacjenci otrzymywali do klozapiny 16 mg sertindolu lub placebo, przez okres 12 tygodni. W tym badaniu nie wykazano korzyści terapeutycznych w wymiarze objawów wytwórczych i poznawczych schizofrenii, zaś u 4 badanych wystąpiło nasilenie objawów psychotycznych. Jednocześnie 2 chorych z grupy bez dołączonego sertindolu (otrzymujących placebo do klozapiny) również relacjonowało w trakcie badania pogorszenie stanu psychicznego, zaś 2 przerwało badanie z powodu objawów ubocznych. Odnosząc się do powyższego badania Nielsena i wsp., należy zauważyć, że trzech z przedstawionych pacjentów otrzymywało wyższą dawkę sertindolu (20 mg/d), nie stosowaną w badaniu Nielsena i wsp. Efekt wyższej dawki miał znaczenie terapeutyczne dla stanu psychicznego przedstawionych chorych, czego nie zastosowano w badaniu Nielsen i wsp. (2012), i mógł wpłynąć na wyniki. Średnia dawka klozapiny w badaniu Nielsen i wsp. dla gru-

py z sertindolem wynosiła 394 mg/d zaś dla grupy zażywającej samą klozapinę – 435 mg/d, co mogło mieć znaczenie terapeutyczne. Badanie Nielsena jest zbieżne z przypadkiem 3 i 4, gdzie do klozapiny dołączono sertindol. Dawka klozapiny przyjmowana przez pacjentów nr 3 i 4 wynosiła 400 mg/dobę i była zbliżona do dawki dla grupy z sertindolem w badaniu Nielsena i wsp. Czynnikiem różnicującym wyniki skojarzonego leczenia jest również czas leczenia opisanych chorych, który był dłuższy niż 12 tygodni, jak w badaniu Nielsena i wsp. Według Patona i wsp. (2007) pacjenci cierpiący na schizofrenię lekooporną mogą wymagać dłuższego czasu leczenia, zanim osiągną poprawę.

Dołączając do klozapiny drugi neuroleptyk, zawsze należy uwzględnić możliwe nałożenie się skutków ubocznych oraz uwzględnić interakcje farmakokinetyczne. Klozapina jest metabolizowana w wątrobie głównie przez cytochromy CYP1A2, zaś sertindol przez układ cytochromów CYP2D6 i CYP3A4. Zatem wydaje się, że połączenie tych leków na poziomie farmakokinetycznym jest bezpieczne, ponieważ nie wpływają zmiany stężeń terapeutycznych we krwi (Spina i wsp. 2007).

Po dodaniu sertindolu do klozapiny nastąpiła poprawa u zaprezentowanych pacjentów w zakresie nasilenia objawów negatywnych i lepsze funkcjonowanie poznawcze, co może wynikać z tego, że sertindol nie powoduje sedacji (brak wpływu na receptory muskarynowe M1). Nie obserwowano objawów pozapiramidowych. Nie nasiliły się objawy wynikające z działania antycholinergicznego. Masa ciała pacjentów nie zwiększała się, parametry metaboliczne, w tym poziom glukozy we krwi, nie pogarszały się, zaś poziom prolaktyny mieścił się w normie. Sertindol nie wpływa negatywnie na układ krwiotwórczy, więc nie doszło do pogorszeń w zakresie parametrów morfologii krwi. Również w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym przez Nielsena i wsp. (2012), parametry metaboliczne nie uległy pogorszeniu.

Sertindol jest przeciwwskazany u osób, u których obserwuje się wydłużenie odstępu QT, zaburzenia przewodnictwa w mięśniu sercowym, choroby krążenia przebiegające z zaburzeniami rytmu serca. Zanim wdrożono leczenie skojarzone, zgodnie z zaleceniami przeprowadzono wywiad w kierunku chorób układu krążenia, szczególnie zaburzeń rytmu serca, oznaczono stężenia elektrolitów (K, Na, Ca, Mg), wykonano badania EKG przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co tydzień przez pierwszy miesiąc leczenia (Jarema i wsp. 2008). Sertindol wiąże się, podobnie jak klozapina, z receptorami alfa1 adrener-

gicznymi, wpływając na układ krążenia. Wykonywano u pacjentów systematycznie EKG, w których nie obserwowano zmian w zakresie częstości akcji serca, wydłużenia odcinka QT i wyników QTc. Badanie augmentacji klozapiny sertindolem, przeprowadzone przez Nielsen i wsp. (2012), wykazało, że odcinek QTc uległ u badanych chorych wydłużeniu średnio o 12 ms. U przedstawionych 4 pacjentów obserwowano wydłużenie odcinka QTc średnio o 26 ms, co może wynikać ze stosowania wyższych dawek sertindolu. Niemniej wydłużenie odcinka QTc nie skutkowało zagrożeniem życia pacjentów.

Obserwowano jedynie poranne, po obudzeniu, spadki ciśnienia tętniczego, dobrze korygowane podaniem dawki 2,5 mg midodryny. Spadki te prawdopodobnie wywołane zostały przez kumulację całej dawki klozapiny podawanej na noc. Poranne podanie sertindolu w jednej dawce porannej nie powodowało zmian w ciśnieniu tętniczym.

Podsumowując, w opisanych przypadkach chorych na schizofrenię lekooporną, skojarzone leczenie sertindolem i klozapiną okazało się skuteczne i bezpieczne dla pacjentów, przynosząc długotrwałą poprawę stanu psychicznego. Może istnieć populacja chorych na schizofrenię lekooporną, dla których opcja augmentacji klozapiny sertindolem okaże się skuteczna.

PIŚMIENNICTWO

1. Addington D, Addington J. Patterns S, Gender and affect in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1996; 41: 265–268.
2. Alphas, Summerfelt. The Negative Symptom Assessment: a new instrument to assess negative symptoms of schizophrenia. *Psychopharm Bull* 1989; 25: 159–163.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. Washington DC, APA, 1995.
4. Bech P. Scale for the assessment of diagnosis and severity of mental disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 372.
5. Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8: 3.
6. Jaracz J. Dodanie leku przeciwpsychotycznego II generacji lub leku przeciwpadaczkowego jako metoda postępowania u chorych na schizofrenię ze słabą odpowiedzią na klozapinę. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2008; 24 (3):167–176.
7. Jarema M. Oporność na leki w schizofrenii; rozpoznawanie i postępowanie. *Medipress Psychiatr.-Neurol* 2001; 5 (1): 3–6, 8, 10–11.
8. Jarema M, Rybakowski J. Zalecenia w sprawie stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji. Zalecenia dotyczące stosowania preparatów klozapiny. *Psychiatr Pol* 2008; 42 (1): 135–145.
9. McIlwain ME, Harrison J, Wheeler A J, Russell BR. Pharmacotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 135–149.
10. Nielsen J, Emborg C, Gydesen S, Dybbro J, Aagaard J, Haderup K, Glyngdal P, Fabricius S, Thode D, Lublin H, Andersen T, Damkier P, Taylor D. Augmenting clozapine with sertindole:

- a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2012 Apr; 32 (2): 173–178.
11. Paton C, Whittington C, Barnes TR. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 198–204.
 12. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100 (1): 4–22.
 13. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, Mimura M, Mamo DC. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review and recommendation. *Psychiatry Res* 2012; 3: 17.
 14. Taylor DM, Smith L, Gee SH, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2012 Jan; 125 (1): 15–24.
 15. Ventura J, Lukoff D, Nuechterlein KH, Liberman RP, Green MF, Shaner A. Manual for the expanded Brief Rating Scale. *J Meth Psychiatr Res* 1993; 227–244.
 16. Żebrowska A, Jarema M. Zastosowanie kliniczne sertindolu w leczeniu schizofrenii. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2008; 24 (2): 75–93.

Adres do korespondencji:
Bożena Śpila
Katedra i Klinika Psychiatrii UM
ul. Głuska 1, 20-349 Lublin
tel.: 81 74 409 67
e-mail: bozena.spila@umlub.pl
