

## Polytherapy in schizophrenia in light of the literature data

### *Politerapia w schizofrenii w świetle danych z literatury*

Jan Jaracz

#### ABSTRACT

The use of several drugs is quite common in the treatment of diseases, such as hypertension and epilepsy. Since the 1990s, there has been a tendency to use simultaneously two or more antipsychotic drugs to treat schizophrenia patients. It is estimated that 30–40% of patients are treated with two or more antipsychotic drugs. This was also confirmed by research carried out in Poland. This is

despite the fact that the standards of pharmacological treatment of schizophrenia consistently recommend the use of monotherapy. There are also doubts about the safety of polytherapy. So far, it has not been clearly shown whether this is more effective than monotherapy. A recently published meta-analysis showed that only the combined use of clozapine and aripiprazole is more effective than other monotherapy and polytherapy. It has not yet been confirmed that the combined use of two antipsychotic drugs was associated with a higher risk of metabolic syndrome symptoms and QTc segment prolongation. The paper presents data on the scale of the phenomenon of polytherapy as well as publications on the effectiveness and safety of such proceedings as compared to monotherapy. Due to the ambiguity of the results, it is difficult to make clear recommendations regarding the management of monotherapy ineffectiveness. The work ends with a few questions that concern doubts about how to treat patients with schizophrenia to make the treatment rational.



Received 17.12.2019

Accepted 19.12.2019

#### AFFILIATION / AFILIACJA

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

#### KEYWORDS

- schizophrenia
- safety
- polipharmacy
- efficacy

#### SŁOWA KLUCZOWE

- schizofrenia
- politerapia
- skuteczność
- bezpieczeństwo

#### CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Jan Jaracz

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, Poland

email: [jjjaracz@gmail.com](mailto:jjjaracz@gmail.com)

#### STRESZCZENIE

Stosowanie kilku leków w leczeniu choroby jest dość powszechnie spotykane w leczeniu takich chorób, jak nadciśnienie tętnicze czy padaczka. Od lat 90. XX wieku obserwuje się tendencję do coraz częstszego stosowania dwóch, a czasami więcej leków przeciwpsychotycznych w leczeniu chorych na schizofrenię. Ocenia się, że 30–40% chorych na schizofrenię leczonych jest dwoma lub większą liczbą leków przeciwpsychotycznych.

Potwierdziły to także wyniki badań przeprowadzonych w Polsce. Dzieje się tak, mimo że standardy leczenia farmakologicznego schizofrenii zgodnie zalecają stosowanie monoterapii. Wynika to także z wątpliwości co do bezpieczeństwa politerapii. Jak dotąd, nie wykazano jednoznacznie czy takie postępowanie jest skuteczniejsze w porównaniu z monoterapią. Ostatnio opublikowana metaanaliza wykazała, że jedynie łączne stosowanie klozapiny i aripiprazolu jest skuteczniejsze w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w monoterapii i politerapii. Nie potwierdzono, jak dotąd, aby łączne stosowanie

dwóch leków przeciwpsychotycznych wiązało się z większym ryzykiem wystąpienia objawów zespołu metabolicznego oraz wydłużenia odcinka QTc. W pracy przedstawiono dane na temat skali zjawiska politerapii, a także publikacje poświęcone skuteczności i bezpieczeństwu takiego postępowania w porównaniu z monoterapią. Z uwagi na niejednoznaczność wyników trudno ustalić wyraźne zalecenia dotyczące postępowania w przypadku nieskuteczności monoterapii. Pracę kończy kilka pytań, które dotyczą wątpliwości związanych z tym, jak leczyć chorych na schizofrenię, aby leczenie to było racjonalne.

## Introduction

The first attempts to isolate schizophrenia among mental disorders appeared at the beginning of the 20<sup>th</sup> century thanks to Emil Krepelin and Eugen Bleuler. However, only half a century later, in the mid-1950s, the antipsychotic effects of chlorpromazine, which together with reserpine was classified as a neuroleptic drug, were discovered by French psychiatrists Delay and Deniker, among others. This event can be considered a milestone in the development of schizophrenia pharmacotherapy. Chlorpromazine has initiated the development of drugs which are now referred to as first-generation antipsychotics (FGAs), whereas the introduction of clozapine in 1972 initiated the development of a new generation of drugs currently referred to as second-generation antipsychotics (SGAs).

Despite a wide range of drugs, the effects of schizophrenia treatment remain unsatisfactory, as indicated by the results of the CATIE trial (Lieberman *et al.* 2005). In another trial, symptomatic and functional remission was achieved in only 10% of patients with schizophrenia during several months of treatment with FGAs or SGAs (Lambert *et al.* 2006). This was confirmed by the results of a 3-year observation of the effects of pharmacotherapy in 6,642 patients, among whom 33% achieved a permanent symptomatic remission, 13% – a functional remission, and only 4% – a recovery (Novick *et al.* 2009).

## Prevalence of polypharmacy

The lack of satisfactory therapeutic effects when using monotherapy encourages psychiatrists to apply polypharmacy with two or even three antipsychotics. The term polypharmacy in relation to the treatment of schizophrenia is most often defined as the simultaneous use of two or more antipsychotic drugs. This may be temporarily the case when a previously used drug is changed by “overlapping” to another medicine or when a second medicine is

added to a previously used medicine and the combined treatment continues at a later stage. The tendency to increase the percentage of patients who underwent polypharmacy appeared in the 1990s. In the United States, the percentage of patients who received two or more antipsychotic drugs at the same time increased from 5.7% in 1995 to 24.3% in 1999 (Clark *et al.* 2002). Trials carried out in hospitals in several European countries have shown that over 41% of patients received two antipsychotic drugs at the same time (Broekema *et al.* 2007). In Europe, in the first decade of the 21st century, the percentage of patients whose treatment met the criteria of polypharmacy ranged from 27 to 42% (Bret *et al.* 2009, Kroken *et al.* 2009, Santone *et al.* 2011). The analysis of pharmacological treatment carried out in 6 psychiatric hospitals in Poland showed that 52.7% of patients with schizophrenia were discharged with the recommendation to use one, 42.5% – two, and 4.8% – three antipsychotic drugs (Jaracz *et al.* 2014).

This is despite the fact that the recommendations of various bodies recommend the use of antipsychotic drugs monotherapy in the treatment of patients with schizophrenia (Falkai *et al.* 2005, NICE 2009). Similar recommendations can be found in Polish standards (Jarema 2015).

## Is polypharmacy in schizophrenia more effective than monotherapy?

So, are there any clinically based data available to show that the use of polypharmacy brings measurable benefits compared to monotherapy? While studying the literature on the subject, we find contradictory data. Suzuki *et al.* (2008) observed a better therapeutic response in patients who received a combination of olanzapine and risperidone when previous monotherapy with olanzapine, quetiapine or risperidone did not result in satisfactory improvement. In another randomised trial in a group of patients whose treatment was changed from

two antipsychotic drugs to monotherapy, treatment was interrupted more often for various reasons compared to patients who continued with two drugs (Essock *et al.* 2011). The results of a meta-analysis of 19 trials conducted by Corell *et al.* (2009) indicate that the effectiveness of polypharmacy is superior to that of monotherapy. However, these conclusions were very cautiously expressed by the authors, pointing out that this only applies to certain circumstances. Recently, Tiihonen *et al.* (2019) published the results of a cohort study of 62,250 patients with schizophrenia treated with various drugs in monotherapy and polypharmacy between 1996 and 2015 in Finland. Only combined treatment with clozapine and aripiprazole has been shown to be more effective than monotherapy with clozapine and other drugs and their combinations.

However, not all data indicate the validity of using polypharmacy. The aim of the recently published systematic review and meta-analysis of 6 randomised trials (Matsui *et al.* 2019), was to compare the effects of changing treatment from polypharmacy to monotherapy, compared to continuing with two antipsychotic drugs. There were no significant differences in the percentage of relapses, severity of symptoms, cognitive functions, severity of extrapyramidal symptoms and body mass index values. Similar conclusions were reached by the authors of a systematic review of studies on this subject and their meta-analysis and meta-regression analysis (Galling *et al.* 2017).

The use of clozapine is only possible if the patient has not improved after the use of at least two other antipsychotic drugs. This drug is considered to be the most effective in the treatment of schizophrenia, but in about 60% of patients its use does not cause satisfactory improvement. That is why some authors recommend include another antipsychotic drug in an ineffective clozapine therapy. Attempts were made to combine the use of clozapine and risperidone, sulpiride, amisulpride, and lamotrigine, but only the combined use of aripiprazole improved the effects of treatment (Siskind *et al.* 2018).

In the face of discordant research results, some researchers point out the scarcity of randomised research on this issue (Fleischhacker and Uchida 2014, Zink *et al.* 2010).

## Safety

The use of SGAs, especially clozapine, olanzapine, and – to a lesser extent – also risperidone and quetiapine is associated with the risk of metabolic syndrome (MS). Does the use of two antipsychotic drugs increase the risk of its occurrence? Some recently published studies do not confirm such an effect (Aly-El-Gabry *et al.* 2018); others indicate the possibility of increasing such a risk (Correll *et al.* 2007). It has also been shown that an increased risk

of MS in polypharmacy occurs regardless of the patient's lifestyle (Misawa *et al.* 2011).

The results of the recently published review of research on this issue (Ijay *et al.* 2018) do not provide a clear answer to this question. However, data were found to indicate that the addition of aripiprazole to another antipsychotic drug may reduce the risk of metabolic symptoms (Ijaz *et al.* 2018).

Another possible side effect of antipsychotics is the prolongation of the QTc interval. The comparison of its length in the group of patients treated with one antipsychotic drug and in the group treated with polypharmacy did not show significant differences (Elliott *et al.* 2018, Takeuchi *et al.* 2018).

Despite initial concerns, the use of antipsychotic drugs in schizophrenia is unlikely to cause an increased risk of death for various reasons, including due to cardiovascular diseases. Interestingly, the increased risk of death concerned patients with first-episode schizophrenia, who were not treated pharmacologically (Torniainen *et al.* 2015). The answer to the question whether this also applies to polypharmacy was based on the analysis of Danish data obtained from registers of 27,633 patients with schizophrenia treated in 1996–2005. Its results did not confirm an increased risk of death in patients with antipsychotic polypharmacy (Baandrup *et al.* 2010).

## Summary

Schizophrenia is a disease of complex aetiology. Interactions of various biological factors at the genetic, molecular and neurotransmitter levels as well as changes in brain function and structure are responsible for different clinical picture and drug responses. So far, it has not been possible to develop recommendations that would allow for a targeted adaptation of the drug to the clinical profile of the patient. The currently available antipsychotic drugs are characterised by different pharmacological properties (Leucht *et al.* 2009). Some have affinity for a significant number of receptors (e.g. clozapine, olanzapine, quetiapine); others have a more selective effect, limited to a few receptors (amisulpride, aripiprazole, risperidone). Also the strength and durability of the bond with the D2 receptor is different – weak in the case of quetiapine and strong in the case of risperidone. While most antipsychotic drugs are antagonistic to the D2 receptor, aripiprazole is a partial agonist of these receptors. This differentiates the medicines in this group in terms of their effect on various symptoms and in terms of their adverse reaction profile. Despite these differences, it has not been shown that apart from clozapine one of these drugs is more effective than others. Some data indicate that risperidone and olanzapine are more effective than other drugs (Citrome 2012).

Unfortunately, there are no significant studies in the literature that would make it easier to decide which

medicine to use in a given case. Only the profile of adverse effects when confronted with the patient's somatic condition gives specific indications as to which drugs should be avoided. It is also known that the medicine that caused the side effects (e.g. weight gain or extrapyramidal symptoms) should be changed to another. Therefore, some important questions arise in the clinical practice with regard to polypharmacy.

1. If there is no therapeutic response after the first drug has been used, should the second drug be added or should the first one be changed to another? Here the decision may depend on whether or not any improvement after the first drug was observed and how the first drug was tolerated.
2. How long to wait for the effects of the therapy before making a decision. If the second drug is added after 4 weeks of using the first one with little therapeutic effect, if there is an improvement after two consecutive weeks of polypharmacy, is it the effect of delayed action of the first drug or only of the added drug or the effect of both? One study showed that lack of therapeutic response in the second week of antipsychotic drug treatment is a prognostic factor for lack of improvement after 12 weeks of treatment. Does this

mean that the change (addition of the drug) should be undertaken in case of lack of response during the first period of treatment? This requires further research.

3. Should one of them be gradually phased out after a sustained improvement after using polypharmacy?
4. Combined use of which drugs gives the greatest likelihood of improvement with good tolerance? Clinical intuition suggests that the combination of two drugs with similar receptor activity is probably ineffective. Probably that is why no studies were undertaken to add olanzapine to ineffective clozapine treatment, and instead drugs with different mechanisms of action (e.g. risperidone, amisulpride, or aripiprazole) were used. It turned out that only this last combination is most effective in comparison with other combinations (Tiihonen *et al.* 2019). A similar assumption was made in the treatment of treatment-resistant depression.

Further research is therefore needed to resolve these concerns. Their results would facilitate the choice of rational strategies for the pharmacological treatment of schizophrenia and allow to avoid randomness in the choice of drugs with all its negative consequences. Not always more (drugs) means better (in relation to the effects of treatment). ■

## Wstęp

Pierwsze próby wyodrębnienia wśród zaburzeń psychicznych schizofrenii pojawiły się na początku XX wieku za sprawą Emila Krepelina i Eugena Bleulera. Jednak dopiero pół wieku później, w połowie lat 50. ubiegłego stulecia za sprawą między innymi francuskich psychiatrów Delaya i Denikera poznano przeciwpsychotyczne działanie chlorpromazyny, która wraz z rezerpiną została zaliczona do grupy leków o działaniu neuroleptycznym. Wydarzenie to można uznać za kamień milowy w rozwoju farmakoterapii schizofrenii. Chlorpromazyna zapoczątkowała rozwój leków, które obecnie określa się jako leki przeciwpsychotyczne (LPP) I generacji (LPPIG). Natomiast wprowadzenie klozapiny w 1972 roku zapoczątkowało rozwój nowej generacji leków określanych obecnie jako leki przeciwpsychotyczne II generacji (LPPIIG).

Mimo bogatej gamy leków, efekty leczenia schizofrenii pozostają niesatysfakcjonujące, na co wskazały wyniki badania CATIE (Lieberman i wsp. 2005). W innym badaniu remisję objawową i funkcjonalną udało się uzyskać tylko u 10% chorych na schizofrenię w ciągu kilku miesięcy leczenia LPPIG lub LPPIIG. (Lambert i wsp. 2006). Potwierdziły to wyniki 3-letniej obserwacji efektów farmakoterapii 6642 chorych, wśród których u 33% uzyskano trwałą remisję objawową, u 13% – remisję czynnościową, a tylko u 4% – wyzdrowienie (Novick i wsp. 2009).

## Rozpowszechnienie politerapii

Brak satysfakcjonujących efektów terapeutycznych podczas stosowania monoterapii zachęca psychiatrów do stosowania politerapii przy zastosowaniu dwóch, a nawet trzech LPP. Termin politerapia (*polypharmacy*) w odniesieniu do leczenia schizofrenii jest najczęściej definiowany jako jednoczesne zastosowanie dwóch lub więcej leków PP. Sytuacja taka może zachodzić przejściowo, gdy lek dotychczas stosowany zmieniany jest „na zakładkę” na inny lub gdy do dotychczas stosowanego leku dodawany jest drugi lek i w dalszym etapie terapii kontynuuje się leczenie skojarzone. Tendencja do zwiększania odsetka chorych, u których stosowano politerapię, pojawiła się w latach 90. XX wieku. W Stanach Zjednoczonych odsetek pacjentów, u których w tym samym czasie zastosowano dwa lub więcej LPP wzrósł z 5,7% w 1995 do 24,3% w 1999 roku (Clark i wsp. 2002). Badania przeprowadzone w szpitalach kilku krajów europejskich wykazały, że ponad 41% chorych otrzymywało w tym samym czasie dwa LPP (Broekema i wsp. 2007). W Europie w pierwszej dekadzie XXI wieku odsetek chorych, których leczenie spełniało kryteria politerapii, wahał się od 27 do 42% (Bret i wsp. 2009, Kroken i wsp. 2009, Santone i wsp. 2011). Analiza leczenia farmakologicznego przeprowadzona w sześciu szpitalach psychiatrycznych w Polsce wykazała, że 52,7% chorych na schizofrenię

zostało wypisanych z zaleceniem stosowania jednego, 42,5% – dwóch, a 4,8% – trzech LPP (Jaracz i wsp. 2014).

Dzieje się tak, mimo że rekomendacje różnych grup zalecają stosowanie monoterapii LPP w leczeniu chorych na schizofrenię (Falkai i wsp. 2005, NICE 2009). Podobne zalecenia znajdują się w polskich standardach (Jarema 2015).

### Czy politerapia w schizofrenii jest skuteczniejsza od monoterapii?

Czy dostępne są zatem oparte na badaniach klinicznych dane wskazujące, że zastosowanie politerapii przynosi wymierne korzyści w porównaniu z monoterapią? Śledząc literaturę na ten temat, można znaleźć sprzeczne dane. Suzuki i wsp. (2008) obserwowali lepszą odpowiedź terapeutyczną u chorych, u których zastosowano łącznie olanzapinę i risperidon w sytuacji, kiedy wcześniejsze leczenie monoterapią przy zastosowaniu olanzapiny, kwetiapiny lub risperidonu nie spowodowało satysfakcjonującej poprawy. W innym randomizowanym badaniu w grupie chorych, u których leczenie zmieniono z politerapii dwoma LPP na monoterapię, było ono częściej przerywane z różnych powodów w porównaniu z chorymi, u których kontynuowano leczenie dwoma lekami (Essock i wsp. 2011). Wyniki metaanalizy 19 badań przeprowadzonej przez Corella i wsp. (2009) wskazują natomiast na przewagę skuteczności politerapii nad monoterapią. Jednak konkluzje te wyrażone zostały przez autorów bardzo ostrożnie z zaznaczeniem, że dotyczy to jedynie pewnych okoliczności. Niedawno Tiihonen i wsp. (2019) opublikowali wyniki badania kohortowego obejmującego 62 250 chorych na schizofrenię leczonych w latach 1996–2015 w Finlandii za pomocą różnych leków w mono- i politerapii. Wykazano, że jedynie leczenie skojarzone klozapiną i aripiprazolem jest skuteczniejsze w porównaniu z monoterapią klozapiną, a także innymi lekami i ich kombinacjami.

Nie wszystkie dane wskazują jednak na zasadność stosowania politerapii. Celem niedawno opublikowanego systematycznego przeglądu oraz metaanalizy sześciu badań randomizowanych (Matsui i wsp. 2019), było porównanie skutków zmiany leczenia z politerapii na monoterapię, w porównaniu z pozostawieniem chorego na dwóch LPP. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie odsetka nawrotów choroby, nasilenia objawów, funkcji poznawczych, nasilenia objawów pozapiramidowych oraz wartości indeksu masy ciała. Do podobnych wniosków doszli autorzy systematycznego przeglądu badań na ten temat oraz ich metaanalizy i analizy metaregresji (Galling i wsp. 2017).

Zastosowanie klozapiny jest możliwe tylko wtedy, kiedy u chorego nie uzyskano poprawy po zastosowaniu co najmniej dwóch innych LPP. Lek ten uznawany jest za najskuteczniejszy w leczeniu schizofrenii jednak u około

60% chorych jego zastosowanie nie powoduje satysfakcjonującej poprawy. Niektórzy autorzy rekomendują zatem dołączenie do nieskutecznej terapii klozapiną innego LPP. Podejmowano próby terapii skojarzonej klozapiną oraz risperidonem, sulpirydem, amisulpirydem, a także lamotryginą, jednak jedynie łączne stosowanie aripiprazolu poprawiało efekty leczenia (Siskind i wsp. 2018).

W obliczu rozbieżnych wyników badań niektórzy badacze zwracają uwagę na niedostatek randomizowanych badań poświęconych temu zagadnieniu (Fleischhacker i Uchida 2014, Zink i wsp. 2010).

### Bezpieczeństwo

Stosowanie LPPIIG szczególnie klozapiny, olanzapiny i w mniejszym stopniu także risperidonu i kwetiapiny wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego (ZM). Czy stosowanie dwóch LPP zwiększa ryzyko jego wystąpienia? Wyniki niektórych z opublikowanych ostatnio badań nie potwierdzają takiego efektu (Aly-El-Gabry i wsp. 2018), inne wskazują na możliwość zwiększenia jego ryzyka (Correll i wsp. 2007). Wykazano także, że zwiększone ryzyko wystąpienia ZM w przypadku politerapii występuje niezależnie od stylu życia pacjenta (Misawa i wsp. 2011).

Wyniki opublikowanego niedawno przeglądu badań poświęconych temu zagadnieniu (Ijay i wsp. 2018) nie pozwalają na jednoznaczną odpowiedź na to pytanie. Znalezione natomiast dane wskazujące, że dołączenie aripiprazolu do innego LPP może zmniejszać ryzyko wystąpienia objawów metabolicznych (Ijaz i wsp. 2018).

Innym możliwym działaniem niepożądanym LPP jest wydłużenie odcinka QTc. Porównanie jego długości w grupie chorych leczonych jednym LPP i w grupie, u której stosowano politerapię, nie wykazało istotnych różnic (Elliott i wsp. 2018, Takeuchi i wsp. 2018).

Mimo początkowych obaw stosowanie LPP w schizofrenii prawdopodobnie nie powoduje zwiększonego ryzyka zgonu z różnych powodów, w tym zgonów spowodowanych chorobami układu krążenia. Co ciekawe, zwiększone ryzyko zgonu dotyczyło chorych z pierwszym epizodem psychiatrycznym, którzy nie byli leczeni farmakologicznie (Tornianen i wsp. 2015). Odpowiedzi na pytanie, czy dotyczy to także politerapii, posłużyła analiza danych duńskich pozyskanych z rejestrów 27 633 chorych na schizofrenię leczonych w okresie od 1996 do 2005 roku. Jej wyniki nie potwierdziły zwiększonego ryzyka zgonów u chorych, u których stosowano politerapię LPP (Baandrup i wsp. 2010).

### Podsumowanie

Schizofrenia jest chorobą o złożonej etiologii. Interakcje różnych czynników biologicznych na poziomie

genetycznym, molekularnym, neuroprzebieżnikowym oraz zmiany funkcji i struktury mózgu odpowiadają za zróżnicowanie obrazu klinicznego i odpowiedzi na leki. Jak dotąd, nie udało się opracować zaleceń, które pozwalałyby w sposób celowany dostosować lek do profilu klinicznego chorego. Dostępne obecnie LPP charakteryzują się zróżnicowanymi właściwościami farmakologicznymi (Leucht i wsp. 2009). Niektóre cechuje powinowactwo do znacznej liczby receptorów (np. kłozapina, olanzapina, kwetiapina), inne mają bardziej wybiórcze działanie, ograniczone do kilku receptorów (amisulpryd, aripiprazol, risperidon). Także siła i trwałość wiązania z receptorem D2 jest różna – słaba w przypadku kwetiapiny oraz silna w przypadku risperidonu. O ile większość LPP działa antagonistycznie w stosunku do receptora D2, to aripiprazol jest częściowym agonistą tych receptorów. Różnicuje to leki z tej grupy pod względem wpływu na różne objawy oraz pod względem profilu działań niepożądanych. Mimo tych różnic nie wykazano, aby poza kłozapiną któryś z tych leków był bardziej skuteczny od innych. Niektóre dane wskazują na większą skuteczność risperidonu i olanzapiny w porównaniu z pozostałymi lekami (Citrome 2012).

Niestety, w literaturze nie znaleziono znaczących wyników badań, które ułatwiłyby decyzję, jaki lek zastosować w danym przypadku. Jedynie profil działań niepożądanych w konfrontacji ze stanem somatycznym chorego daje konkretne wskazówki, których leków należy unikać. Wiadomo także, że lek, który spowodował działania niepożądane (np. przyrost masy ciała lub objawy pozapiramidowe), należy zmienić na inny. W związku z tym w odniesieniu do politerapii nasuwają się pewne istotne w praktyce klinicznej pytania.

1. Czy w przypadku braku odpowiedzi terapeutycznej po zastosowaniu pierwszego leku dołączać drugi czy zmieniać na inny? Tutaj decyzja może zależeć od tego,

czy jakaś poprawa po zastosowaniu pierwszego leku była czy nie i jak pierwszy lek był tolerowany.

2. Jak długo czekać na efekty terapii przed podjęciem decyzji? Czy dołączyć drugi lek po 4 tygodniach stosowania pierwszego i nikłych efektach terapeutycznych, a jeżeli po dwóch kolejnych tygodniach stosowania politerapii nastąpiła poprawa, to czy jest to efekt opóźnionego działania pierwszego leku, czy też tylko leku dołączonego, czy też efektów działania obu? W jednym z badań wykazano, że brak odpowiedzi terapeutycznej w drugim tygodniu leczenia LPP jest prognostykiem braku poprawy po 12 tygodniach leczenia. Czy oznacza to, że zmiana (dołączenie leku) powinno być podejmowane w przypadku braku odpowiedzi w pierwszym okresie leczenia? Wymaga to dalszych badań.
3. Czy po uzyskaniu trwałej poprawy po zastosowaniu politerapii należy stopniowo wycofywać jeden z leków?
4. Zastosowanie skojarzone jakich leków daje największe prawdopodobieństwo poprawy przy dobrej tolerancji? Intuicja kliniczna sugeruje, że łączenie dwóch leków o podobnym działaniu receptorowym jest nieskuteczne. Prawdopodobnie dlatego nie podejmowano badań dołączania olanzapiny do nieskutecznego leczenia kłozapiną, natomiast stosowano leki o odmiennym mechanizmie działania (np. risperidon, amisulpryd czy aripiprazol). Okazało się, że jedynie to ostatnie skojarzenie jest najskuteczniejsze w porównaniu z innymi kombinacjami (Tiihonen i wsp. 2019). Podobne założenie przyjęto w leczeniu depresji lekoopornej. Konieczne są zatem dalsze badania, które pozwoliłyby rozstrzygnąć te wątpliwości. Ich wyniki ułatwiłyby wybór racjonalnych strategii leczenia farmakologicznego schizofrenii i uniknięcie przypadkowości w doborze leków ze wszelkimi tego negatywnymi skutkami. Nie zawsze bowiem więcej (leków) oznacza lepiej (w odniesieniu do efektów leczenia). ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals/Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## References / Piśmiennictwo

1. Aly El-Gabry DM, Abdel Aziz K, Okasha T, Azzam H, Okasha A. Antipsychotic Polypharmacy and Its Relation to Metabolic Syndrome in Patients With Schizophrenia: An Egyptian Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2018; 38: 27–33.
2. Baandrup L, Gasse C, Jensen VD, Glenthøj BY, Nordentoft M, Lublin H, et al. Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71: 103–108.
3. Bret P, Bret MC, Queuille E. Prescribing patterns of antipsychotics in 13 French psychiatric hospitals. *Encephale* 2009; 35: 129–138.
4. Broekema WJ, de Groot IW, van Harten PN. Simultaneous prescribing of atypical antipsychotics, conventional antipsychotics and anticholinergics – a European study. *Pharm World Sci* 2007; 29: 126–130.
5. Chen YL, Chen KP, Chiu CC, Tai MH, Lung FW. Early predictors of poor treatment response in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry* 2018; 18(1): 376.
6. Citrome L. A systematic review of meta-analyses of the efficacy of oral atypical antipsychotics for the treatment of adult

- patients with schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1545–1573.
7. Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophr Bull* 2002; 28: 75–84.
  8. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res* 2007; 89(1–3): 91–100.
  9. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*. 2009; 35: 443–457.
  10. Elliott A, Mørk TJ, Højlund M, Christensen T, Jeppesen R, Madsen N *et al*. QTc interval in patients with schizophrenia receiving antipsychotic treatment as monotherapy or polypharmacy. *CNS Spectr* 2018; 23: 278–283.
  11. Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, McEvoy JP, Rojas I, Jackson C *et al*. Schizophrenia Trials Network: Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 702–708.
  12. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part 1: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* 2005; 6: 132–191.
  13. Fleischhacker WW, Uchida H. Polypharmacy in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014; 17: 1083–1093.
  14. Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyzada F, Zheng W *et al*. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry* 2017; 16(1): 77–89.
  15. Ijaz S, Bolea B, Davies S, Savović J, Richards A, Sullivan S *et al*. Antipsychotic polypharmacy and metabolic syndrome in schizophrenia: a review of systematic reviews. *BMC Psychiatry* 2018; 18(1): 275.
  16. Jaracz J, Tetera-Rudnicka E, Kujath D, Raczynska A, Stoszek S, Czernaś W *et al*. The prevalence of antipsychotic polypharmacy in schizophrenic patients discharged from psychiatric units in Poland. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 613–617.
  17. Jarema M. Leczenie farmakologiczne schizofrenii. In: Jarema M (ed.). *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Via Medica, Gdańsk 2015.
  18. Kroken RA, Johnsen E, Ruud T, Wentzel-Larsen T, Jørgensen HA. Treatment of schizophrenia with antipsychotics in Norwegian emergency wards, a cross-sectional national study. *BMC Psychiatry* 2009; 16, 9: 24.
  19. Lambert M, Schimmelmann BG, Naber D, Schacht A, Karow A, Wagner T *et al*. Prediction of remission as a combination of symptomatic and functional remission and adequate subjective well-being in 2960 patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1690–1697.
  20. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9657): 31–41.
  21. Lieberman JA, Stroup S, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO *et al*. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–1223.
  22. Matsui K, Tokumasu T, Takekita Y, Inada K, Kanazawa T, Kishimoto T *et al*. Switching to antipsychotic monotherapy vs. staying on antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2019; 209: 50–57.
  23. Misawa F, Shimizu K, Fujii Y, Miyata R, Koshiishi F, Kobayashi M *et al*. Is antipsychotic polypharmacy associated with metabolic syndrome even after adjustment for lifestyle effects?: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 118.
  24. National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. Clinical guideline 82, 2009 [online]. Available from URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG82/NICE>.
  25. Novick D, Haro JM, Suarez D, Vieta E, Naber D. Recovery in the outpatient setting: 36-month results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study. *Schizophr Res* 2009; 108(1–3): 223–230.
  26. Santone G, Bellantuono C, Rucci P, Picardi A, Preti A, de Girolamo G. Patient characteristics and process factors associated with antipsychotic polypharmacy in a nationwide sample of psychiatric inpatients in Italy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 441–449.
  27. Siskind DJ, Lee M, Ravindran A, Zhang Q, Ma E, Motamarri B, Kisely S. Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2018; 52(8): 751–767.
  28. Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Nakajima S, Nomura K, Takeuchi H *et al*. Effectiveness of antipsychotic polypharmacy for patients with treatment refractory schizophrenia: an open-label trial of olanzapine plus risperidone for those who failed to respond to a sequential treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 455–463.
  29. Takeuchi H, Suzuki T, Remington G, Uchida H. Antipsychotic Polypharmacy and Corrected QT Interval: A Systematic Review. *Can J Psychiatry* 2015; 60(5): 215–222.
  30. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2019; 76(5): 499–507.
  31. Torniaainen M, Mittendorfer-Rutz E, Tanskanen A, Björkenstam C, Suvisaari J, Alexanderson *et al*. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2015; 41: 656–663.
  32. Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A. Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 2010; 23: 103–111.