

# Polifarmakoterapia w leczeniu psychoz schizofrenicznych

Mathias Zink, Susanne Englisch, Andreas Mayer-Lindenberg

*Nervenarzt* 2011;82:853–858

**Wprowadzenie:** Podczas gdy większość standardów leczenia schizofrenii zaleca stosowanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji w monoterapii, w codziennej praktyce klinicznej, szczególnie w przypadkach objawów lekoopornych często stosowane jest równocześnie wiele neuroleptyków.

**Metoda:** Doświadczenia na temat polifarmakoterapii w praktyce klinicznej zostały oparte na badaniach własnych oraz piśmiennictwie opublikowanym do 2009 r. dostępnym w oficjalnych bazach danych (Medline/OVID, google, <http://www.clinicaltrials.gov>).

**Wyniki:** Polifarmakoterapia stosowana jest w przypadkach lekooporności. Potencjalizacja leczenia przeciwpsychotycznego lekami przeciwdepresyjnymi jest godna zalecenia, jeżeli występują objawy negatywne lub współistnieją objawy depresji. Brakuje jednak wystarczających danych na temat dodawania litu i leków przeciwpadaczkowych, a niektórzy pacjenci mogą odczuwać pewne korzyści z takiego połączenia. Jak dotąd żadna ze strategii potencjalizacji nie okazała się wystarczająco skuteczna wobec zaburzeń funkcji poznawczych i zaleca się leczenie przeciwpsychotyczne w połączeniu z psychoterapią. Leczenie ostrych dystonii polega na podawaniu leków cholinolitycznych, a w ostrych stanach napięcia i niepokoju skuteczne są benzodiazepiny. Klozapina w monoterapii jest zwykle skuteczna w przypadku opornych na leczenie objawów pozytywnych i negatywnych. W pojedynczych przypadkach można rozważyć skojarzone leczenie przeciwpsychotyczne.

**Podsumowanie:** Potrzebne są dalsze naturalistyczne oraz randomizowane badania head-to-head z aktywnym placebo oceniające skuteczność terapii skojarzonej w schizofrenii.

**Słowa kluczowe:** strategie potencjalizacji, polifarmakoterapia, psychoterapia, schizofrenia, oporność na leczenie

Psychozy schizofreniczne<sup>1</sup> należą do najczęstszych chorób psychicznych. U chorych i ich bliskich powodują często znaczne cierpienie i generują wysokie koszty społeczno-ekonomiczne, w czym istotny udział mają wydatki związane z leczeniem psychofarmakologicznym, szczególnie w przypadku polifarmakoterapii. Wiele specjalistycznych towarzystw jako złoty standard leczenia psychoz schizofrenicznych zaleca monoterapię lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji, a w przypadku stwierdzonej oporności na leczenie podanie klozapiny.<sup>2</sup> Do najważniejszych argumentów przeciw terapii kilkoma lekami przeciwpsychotycznymi, oprócz zagrożenia działaniami niepożądanymi i potencjalnej utraty właściwości przeciwpsychotycznych zastosowanych

leków, należą przede wszystkim wysokie koszty, interakcje farmakokinetyczne, brak wystarczających dowodów z badań klinicznych oraz niepowodzenie leczenia skojarzonego, w sensie wprawdzie planowanej, ale niewprowadzonej zmiany na inny neuroleptyk.

Jeżeli spełnione są obowiązujące standardy monoterapii dotyczące odpowiedniego dawkowania i czasu stosowania leku, monitorowania stężenia leku oraz wykluczenia używania narkotyków, to potrzeba leczenia skojarzonego jest coraz rzadsza. Nie ma jednak wątpliwości, że w leczeniu psychoz schizofrenicznych motywacją do zastosowania polifarmakoterapii często są niezadowolające rezultaty lub działania niepożądane związane z dawką leku. Nawet do 30% chorych na schizofrenię

Oddział Psychiatrii i Psychoterapii, Centralny Instytut Zdrowia Psychicznego, Mannheim.

Adres do korespondencji: Prof. Dr. M. Zink, Abteilung für Psychiatrie and Psychotherapie, Zentralinstitut für seelische Gesundheit, 68072 Mannheim, Niemcy; e-mail: [mathias.zink@zi-mannheim.de](mailto:mathias.zink@zi-mannheim.de)

Konflikt interesów. Autorzy wymieniają następujące związki: M.Z. otrzymał współfinansowanie badania naukowego, wynagrodzenia wynikające z umów i wsparcie uczestnictwa w kongresach od Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), ERAB (European Research Advisory Board), Pfizer Pharma, Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca, Eli-Lilly, Janssen-Cilag. S.E. otrzymał wsparcie uczestnictwa w kongresach i wynagrodzenie z tytułu doradztwa od AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Otsuka Pharma, Eli-Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck i Pfizer Pharma. A.M.-L. otrzymał wynagrodzenie z tytułu doradztwa i wsparcie uczestnictwa w kongresach od AstraZeneca, Hoffmann-LaRoche, Lundbeck Foundation, ponadto wynagrodzenia z tytułu umów od Pfizer Pharma, Lilly Deutschland, GlaxoSmith-Kline, Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, Lundbeck i AstraZeneca.

leczonych klozapiną – lekiem pierwszego rzutu w przypadkach lekooporności – nadal cierpi na niereagujące na leczenie objawy psychotyczne. Jest tak szczególnie wtedy, gdy w ocenie odpowiedzi na leczenie i remisji są stosowane kryteria operacyjne,<sup>3</sup> a w oporności na leczenie pod uwagę bierze się również wymiary afektywny, poznawczy i psychospołeczny.<sup>4</sup> Taka sytuacja jest w zasadzie analogiczna do problemu stosowania uporzecznej terapii w innych schorzeniach przewlekłych, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca lub choroba Parkinsona, przy czym istnieją między nimi różnice empiryczne, na podstawie których podejmowane są odpowiednie decyzje terapeutyczne. Aktualne dane wskazują, że 42,5% chorych na schizofrenię jest leczonych więcej niż jednym lekiem przeciwpsychotycznym, a 70% chorych otrzymuje jednocześnie inny lek psychotropowy.<sup>5</sup> Podobnie jest w Niemczech.<sup>6</sup> Kwestią sporną jest, czy polifarmakoterapia wpływa na oczekiwaną długość życia,<sup>7</sup> podczas gdy czas trwania stosowanej terapii przeciwpsychotycznej odwrotnie koreluje z ryzykiem zgonu. Dotyczy to w szczególności klozapiny, która – jak udowodniono – zapobiega samobójstwom.

W uzupełnieniu do terapii przeciwpsychotycznej chorym na schizofrenię często podaje się dodatkowo leki neuroleptyczne, przeciwdepresyjne (AD), normotymiczne, wspomagające funkcje poznawcze, łagodzące napięcie i lęk (benzodiazepiny) lub działania niepożądane (leki przeciwcholinergiczne,  $\beta$ -adrenolityczne).

## Metody

Do oceny korzyści i ryzyka polifarmakoterapii w leczeniu psychoz schizofrenicznych wykorzystano opublikowane do października 2009 r. artykuły znalezione w ogólnodostępnych bazach danych (Medline/OVID, google, <http://www.clinicaltrials.gov>) za pomocą następujących słów kluczowych: „schizofrenia” [schizophrenia] lub „zaburzenia psychotyczne” [psychotic disorders] lub „psychoza” [psychosis] związanych z [„combination” lub „augmentation” lub „add-on” lub „addition”] oraz z [„antipsychotic agents” lub „antidepressive agents” lub „lithium” lub „anticonvulsants”]. Ponadto wykorzystano również aktualne prace przeglądowe i metaanalizy. Oprócz wybranych pozycji zawartych w piśmiennictwie, autorzy na życzenie mogą podać także inne pozycje źródłowe.

## Wyniki

Przedstawione wyniki zostały uporządkowane głównie pod kątem farmakologii, co odpowiada w przybliżeniu podziałowi ze względu na wskazania do polifarmakoterapii. Niektóre z wymienionych strategii mogą być postrzegane jako wystarczająco zbadane i korzystne, podczas gdy inne nie są zalecane ze względu na brak badań lub ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (tab. 1).

**Tabela.** Strategie polifarmakoterapii według jej udowodnionej skuteczności

Opis farmakologiczny	Działanie i wskazania/problemy
<b>1. Strategie o udowodnionej skuteczności</b>	
Leki cholinolityczne	Leczenie doraźne ostrych dystonii, niezalecane leczenie przewlekłe
Benzodiazepiny	Leczenie doraźne pobudzenia psychotycznego, napięcia i niepokoju, niezalecane leczenie przewlekłe
Leki przeciwdepresyjne	Łagodzenie objawów negatywnych i współwystępujących objawów depresji
Klozapina w połączeniu z lamotryginą	Leczenie opornych na terapię objawów psychotycznych
Klozapina w połączeniu z innymi lekami atypowymi LPPII	Leczenie opornych na terapię objawów psychotycznych
Klozapina w połączeniu z aripirazolem	Obniżenie masy ciała, poprawa wskaźników metabolicznych
<b>2. Sposoby postępowania o niewystarczająco udowodnionej skuteczności</b>	
Potencjalizacja neuroleptyku lekami normotymicznymi (kwas walproinowy, karbamazepina, lamotrygina, topiramát, pregabalina i lit)	Różnorodne badania (kolektywne, koncepcje diagnostyczne, skale, punkty odcięcia). Brak wystarczających dowodów na skuteczność w leczeniu objawów opornych na terapię.
Łączenie różnych LPPI lub LPPI i LPPII	Niewystarczające dane z badań klinicznych
Łączenie różnych LPPII, oprócz połączenia z klozapiną	Brak dowodów na porównywalną skuteczność i tolerancję w porównaniu z klozapiną w monoterapii
<b>3. Strategie niezalecane ze względu na występowanie działań niepożądanych</b>	
Łączenie w ramach grupy LPPI	Niebezpieczeństwo potencjalizacji objawów pozapiramidowych i cholinolitycznych, tzw. słabych neuroleptyków, nieodwracalne po podaniu parenteralnym
Łączenie LPPI i LPPII	Ryzyko utraty cech atypowych
Potencjalizacja klozapiny karbamazepiną	Zwiększone ryzyko działań niepożądanych ze strony układu krwiotwórczego
Potencjalizacja neuroleptyku topiramatem	Ryzyko zaburzeń funkcji poznawczych
Połączenie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych z klozapiną i olanzapiną	Ryzyko potencjalizacji objawów cholinolitycznych

LPPI – leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji

LPPII – leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji

## LEKI PRZECIWPASYCHOTYCZNE I PRZECIWDOPRESYJNE

W badaniach klinicznych oceniano skuteczność następujących leków przeciwdopresyjnych w łagodzeniu objawów afektywnych w przebiegu psychoz schizofrenicznych: imipraminy, reboksetyny, mirtazapiny, inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), wenlafaksyny i duloksetyny. Augmentację lekami przeciwdopresyjnymi można uważać za bezpieczną, jeżeli ma się na uwadze interakcje farmakokinetyczne. Jest ona wskazana przy współwystępujących objawach depresji (MD), ale także w celu redukcji objawów negatywnych psychozy. Szczególną uwagę należy zwrócić na niebezpieczeństwo zwiększenia stężenia klozapiny we krwi po dodaniu SSRI (fluoksaminy, fluoksetyny). W aktualnych publikacjach podkreśla się przeciwdopresyjne działanie citalopramu<sup>8</sup> i duloksetyny<sup>9</sup> oraz działanie SSRI na objawy negatywne, przy czym w ostatniej metaanalizie<sup>10</sup> SSRI okazały się skuteczne tylko u przewlekłe chorych, co było tematem intensywnej dyskusji na temat metod terapii.

Bupropion, lek o podwójnym działaniu, inhibitor wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny z dobrym skutkiem stosowany jest przy odstawianiu nikotyny u chorych na schizofrenię i wykazuje korzystne działanie w zespole negatywnym. Sprzeczne są wyniki na temat mirtazapiny w przypadku niepełnej remisji objawów psychotycznych, podobnie jak odnośnie skuteczności SSRI w leczeniu współwystępującego zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego. W przyszłości szczególnie pożądane są randomizowane badania kontrolowane o trójramiennym schemacie (badana substancja, aktywna substancja kontrolna, placebo).

## LEKI NORMATYMICZNE – LIT I LEKI PRZECIWPADACZKOWE

Najczęstsza strategia potencjalizacji – którą jest dodanie leku normotymicznego: litu, kwasu walproinowego, karbamazepiny, lamotryginy lub topiramatu – nie jest jednoznacznie udokumentowana w badaniach naukowych.<sup>5,11</sup> W siedmiu randomizowanych badaniach kontrolowanych do podstawowego leczenia przeciwpasychotycznego dodano kwas walproinowy.<sup>12</sup> Podczas gdy w porównaniu z placebo nieco częściej obserwowano z jednej strony sedację, a z drugiej strony korzystne działanie na zachowania agresywne i dyskinezy, to wydaje się, że w sumie samopoczucie psychiczne nie było szczególnie zmienione. Przewagi w stosunku do placebo nie wykazano również po dodaniu walproinianu do rysperydonu lub olanzapiny w przypadku ostrych gwałtownych psychoz schizofrenicznych. W jednym z badań w schemacie trójramiennym nie stwierdzono przewagi placebo w przypadku augmentacji leku przeciwpasychotycznego kwasem walproinowym lub lamotryginą. Odmienne, w jednej z metaanaliz obejmującej 5 randomizowanych badań kontrolowanych i 161 chorych leczonych klozapiną stwierdzono, że pacjenci z lekoopornością osiągają istotnie większe korzyści z potencjalizacji lamotryginą.<sup>13</sup>

W wielu badaniach klinicznych dotyczących litu, karbamazepiny i topiramatu uzyskano sprzeczne wyniki, także z przyczyn metodologicznych.<sup>11</sup> Lit w leczeniu schizofrenii można oceniać na podstawie 20 badań, w których uczestniczyło 611 chorych, przy czym tylko w 11 z nich stosowano potencjalizację leków przeciwpasychotycznych litem. Wprawdzie stwierdzono ogólną poprawę,<sup>14</sup> jednak ze względu na różne, zmienne koncepcje diagnostyczne przekładające się na stosowane narzędzia, które niedostatecznie precyzyjnie odróżniają objawy rdzenne schizofrenii od współwystępujących zaburzeń afektywnych, wydaje się że konieczne są dalsze szersze randomizowane badania kontrolowane. Dane na temat potencjalizacji karbamazepiną są zachęcające w odniesieniu do nasilenia ogólnej psychopatologii, lecz niewystarczające, jeżeli chodzi o swoiste objawy schizofreniczne, objawy afektywne i psychomotoryczne lub podgrupy kliniczne.<sup>15</sup> Topiramat podawany był dodatkowo w celu redukcji masy ciała, wzmocnienia neuroprzeżywalności glutaminergicznego i wyrównania nastroju. Chociaż w niedawnym randomizowanym badaniu kontrolowanym wykazano przewagę topiramatu nad placebo w zakresie redukcji punktacji skali PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), to ze względu na działania niepożądane polegające na wpływie na funkcje poznawcze stosowanie topiramatu w leczeniu psychoz schizofrenicznych może być ograniczone.<sup>16</sup> Ostatecznie obiecującym nowym sposobem potencjalizacji wydaje się pregabalina.<sup>17</sup>

Podsumowując, niezbędne wydają się dalsze badania oceniające czy potencjalizacja leków przeciwpasychotycznych lekami normotymicznymi jest korzystna czy raczej jest wyrazem bezradności terapeutycznej.

## EKSPERYMENTALNE CELE TERAPII ZABURZEŃ POZNAWCZYCH

Bardzo ważnym i nierozwiązanym problemem w terapii psychoz schizofrenicznych są zaburzenia poznawcze, które w przeciwieństwie do pozytywnych objawów psychotycznych poddają się tylko w niewielkim stopniu leczeniu farmakologicznemu. Dlatego stosowane są liczne strategie eksperymentalne, których skuteczność nie jest jednak udowodniona. Wykazano natomiast skuteczność interwencji niefarmakologicznych w poprawie funkcji poznawczych.<sup>18</sup>

W ramach farmakoterapii stosowane leki działające cholinergicznie, takie jak agoniści receptora muskarynowego typu 1 i inhibitory cholinesterazy, wydają się wprawdzie dostatecznie tolerowane, jednak nie we wszystkich badaniach potwierdzono ich skuteczność. Podejmowane są również próby modyfikacji neuroprzeżywalności glutaminergicznego przez podawanie memantyny i ampakiny, jednak u chorych na schizofrenię nie stwierdzono ich oczekiwanego wpływu prokognitywnego. Również stosowanie różnych agonistów dopaminy nie przyniosło poprawy funkcji poznawczych. Wydaje się więc, że terapia przyszłości powinna być możliwie zindywidualizowana w kierunku określonego genotypu.<sup>19</sup>

Jako tzw. leki prokognitywne (cognitive enhancer) stosowane są takie substancje, jak modafinil lub atomoksetyna. Ich skuteczność nie wydaje się przekonująca. Ondasetron, antagonistą receptora 5HT<sub>3</sub> poprawiał funkcje poznawcze,<sup>20</sup> a ritaneryna – antagonistą receptora 5HT<sub>2A/2C</sub> wpływała korzystnie na objawy negatywne.<sup>21</sup>

W pojedynczych badaniach oceniano wiele innych terapii eksperymentalnych, które wydają się skuteczne, przedstawiono je w aktualnym przeglądzie.<sup>22</sup>

### **POLIFARMAKOTERAPIA W ŁAGODZENIU DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH LEKÓW PRZECIWPASYCHOTYCZNYCH**

Niepożądane skutki leczenia neuroleptykami prowadzą często do podawania kolejnych leków. Ostre dystonie mogą zostać skutecznie złagodzone lekami przeciwcholinergicznymi. Akatyzya może pojawić się nie tylko podczas stosowania leków klasycznych, ale czasem występuje podczas terapii LPPII. W takich przypadkach neuroleptyk należy zmienić na lek lepiej tolerowany, przy czym skuteczne może być podanie β-adrenolityków i potencjalizacja lekiem przeciwdepresyjnym – mirtazapiną. Kompleksową ocenę działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, dokrewnego, krążenia oraz zaburzeń metabolicznych obszernie podsumowano w innym miejscu.<sup>23</sup>

W przypadku wzrostu masy ciała w wyniku terapii neuroleptykami z dobrym skutkiem podawana jest reboksetyna,<sup>24</sup> natomiast publikowane dane na temat metforminy w tym wskazaniu są niejednoznaczne. W przypadku wzrostu masy ciała spowodowanego klozapiną leczenie skojarzone z LPPII: kwetiapiną, zyprazydonem i aripiprazolem umożliwia odpowiednie zmniejszenie dawki klozapiny wraz z redukcją jej niekorzystnego wpływu na metabolizm. W jednym z ostatnich randomizowanych badań kontrolowanych, przy ustalonej dawce klozapiny po dodatkowym podaniu aripiprazolu osiągnięto istotną poprawę metabolizmu,<sup>25</sup> podobne skutki zaobserwowano również podczas skojarzonego leczenia aripiprazolem i olanzapiną.

### **LECZENIE SKOJARZONE WIELOMA NEUROLEPTYKAMI**

W praktyce klinicznej leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (LPPI) często są stosowane w skojarzeniu. Silny antagonizm dopaminergiczny uzupełniany jest substancjami o potencjale sedatywnym. Takie strategie nie mają poparcia w badaniach naukowych i niosą zwiększone ryzyko wystąpienia pozapiramidowych działań niepożądanych. Dodatkowo należy pamiętać o przeciwcholinergicznym wpływie słabych LPPI, który przy podaniu pozajelitowym, w przeciwieństwie do benzodiazepin, jest nieodwracalny. Najczęstsze strategie udowodnione naukowo dotyczą olanzapiny i klozapiny, które zgodnie z profilem farmakologicznym mogą zostać uzupełnione silniejszymi lekami antydopaminergicznymi sulpirydem i amisulpry-

dem. W innych strategiach wykorzystywane jest agonistyczne działanie na receptory dla serotoniny i noradrenaliny (zyprazydon) lub częściowe działanie dopaminergiczne (arypiprazol). Głównym tematem tego przeglądu jest potencjalizacja klozapiny, ponieważ strategie alternatywne, takie jak na przykład rysperydon i inne LPPII, prometazyna i haloperidol w leczeniu agresji związanej z psychozą, czy w końcu połączenia z aripiprazolem należy uważać wciąż za niedostatecznie zbadane. Powszechne kojarzenie typowych neuroleptyków i LPPII jest zrozumiałe i ma sens w kontekście mechanizmów neurobiologicznych i blokady dopaminergicznej, wiąże się jednak z niebezpieczeństwem utraty atypowych właściwości zastosowanych LPPII i wymaga dalszych badań klinicznych.

Najczęściej badano leczenie skojarzone klozapiną i rysperydonem. W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych stwierdzono przewagę takiego skojarzenia nad placebo. Przeciwnie wnioski wysnuto na podstawie wyników dwóch innych randomizowanych badań klinicznych, trwającego 8 tygodni dotyczącego przewlekłe chorych leczonych względnie małymi dawkami rysperydonu (2,8 mg/24 h) w połączeniu z większymi dawkami klozapiny,<sup>26</sup> oraz drugiego, w którym okres obserwacji wynosił jedynie 6 tygodni. Oprócz braku korzyści z takiego leczenia, stwierdzono ponadto w tych badaniach brak poprawy w zakresie funkcji poznawczych.

O skuteczności skojarzenia klozapiny i zyprazydonu donoszono w opisach przypadków oraz badaniach otwartych. W jednym z ostatnich badań randomizowanych porównywano zyprazydon i rysperydon w połączeniu z klozapiną i stwierdzono, że przy różnym profilu działań niepożądanych skuteczność obu połączeń była podobna.<sup>27</sup> W odniesieniu do skutków metabolicznych wykazano, że skojarzenie z zyprazydonem było korzystniejsze, jeżeli udało się zmniejszyć dawkę klozapiny, przy ustalonej dawce takich korzyści nie stwierdzono.

Dodawanie kolejnych dopaminergicznych leków przeciwpsychotycznych jest zgodne z mechanizmem neurobiologicznym. W niewielkim randomizowanym badaniu kontrolowanym wykazano przewagę sulpirydu nad placebo. Amisulpryd, będący neuroleptykiem benzamidowym, był badany jak dotąd tylko w jednym randomizowanym badaniu kontrolowanym, w którym uczestniczyło niewielu chorych. W kilku badaniach wykazano jednak skuteczność kliniczną takiego połączenia.<sup>28</sup>

Częściowy agonista dopaminy – aripiprazol – był opisywany jako skuteczna potencjalizacja klozapiny w licznych seriach przypadków oraz badaniach otwartych. W pierwszym randomizowanym badaniu kontrolowanym opisano istotny spadek nasilenia objawów negatywnych;<sup>29</sup> w innym, jak dotąd tylko częściowo opublikowanym, zaobserwowano istotną poprawę metabolizmu.<sup>25</sup> Prowadzone są dalsze randomizowane badania dotyczące tego zagadnienia; wkrótce pojawią się też wyniki badań w schemacie head-to-head dotyczące skojarzenia klozapiny i haloperidolu w porównaniu z potencjalizacją aripiprazolem.

W przypadku wtórnych zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych występujących po klozapinie można rozważyć zmniejszenie dawki klozapiny dzięki połączeniu z aripiprazolem lub amisulprydem.

Leczenie skojarzone kilkoma neuroleptykami w przypadkach lekooporności było oceniane w wielu metaanalizach. Z powodu różnic dotyczących wyboru badań, metod statystycznych i kryteriów dochodzono do różnych wniosków. Paton i wsp.<sup>30</sup> (4 badania, 166 pacjentów) uważają podejście indywidualne za usprawiedliwione, Taylor i wsp.<sup>31</sup> (10 badań, 522 pacjentów) potwierdzili małą, lecz istotną przewagę takiego leczenia w stosunku do placebo. Correll i wsp.<sup>32</sup> (19 badań, 1229 pacjentów) wyliczyli również niewielki korzystny wynik, przy czym Barbui i wsp.<sup>33</sup> (21 badań) przedstawili przewagę tylko w badaniach otwartych (1064 pacjentów), ale już nie w randomizowanych badaniach kontrolowanych (224 pacjentów). Także aktualny przegląd badań head-to-head nie pozwala na razie na sformułowanie konkretnych propozycji terapeutycznych. Z banku danych naukowych wynika, że na całym świecie omawiane zagadnienia są licznie i szeroko badane (np. około 70 projektów zarejestrowanych zostało na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

## Podsumowanie

Wniosek tego artykułu, podobnie jak w innych pracach przeglądowych,<sup>5,34</sup> jest taki, że szeroko rozpowszechniona praktyka polifarmakoterapii psychoz schizofrenicznych nie jest poparta odpowiednimi danymi pochodzącymi z badań kontrolowanych. Pewnym usprawiedliwieniem może być to, że ścisła procedura badania klinicznego nie jest w stanie odpowiednio odwzorować naturalistycznych warunków praktyki farmakoterapeutycznej. Polifarmakoterapia sama w sobie z pewnością zwiększa koszty leczenia farmakologicznego. Ich całościowy bilans jest jednak nieznany i powinien obejmować również takie czynniki jak stopień redukcji nasilenia objawów, rehabilitację i częstość kosztownych rehospitalizacji. Zdaniem autorów częste stosowanie kilku leków psychotropowych u chorych na schizofrenię odzwierciedla różnorodność objawów, wobec których obecnie dostępne leki przeciwpsychotyczne stosowane w monoterapii wydają się być często niewystarczające. Jest to powodem palącego zapotrzebowania na nowoczesne neuroleptyki, wydaje się jednak, że potrzebne są dalsze badania naturalistyczne oraz w schemacie head-to-head, z aktywnym i kontrolnym placebo, mogące ocenić we wszystkich wymiarach leczenie skojarzone i potencjalizację.

Ostrożne oceny pojedynczych sposobów postępowania wydają się jednakże dopuszczalne (tabela): potencjalizacja lekiem przeciwdepresyjnym może korzystnie wpływać na objawy negatywne i współistniejącą depresję, przy czym należałoby opracować wskazania do takiego postępowania na podstawie randomizowanych badań kontrolowanych. Lit i leki przeciwpadaczkowe bardzo często są stosowane w celu poten-

cjalizacji leczenia mimo braku wcześniejszego zróżnicowania objawów afektywnych i psychotycznych. Możliwe, że niektóre grupy pacjentów korzystają z takiego postępowania, na przykład pacjenci leczeni klozapiną w połączeniu z lamotryginą lub pobudzeni i niespokojni pacjenci otrzymujący dodatkowo kwas walproinowy. Objawy zaburzeń funkcji poznawczych są bardzo ważnym i nierozwiązanym problemem w leczeniu schizofrenii i są celem innowacyjnych metod terapii. Jak dotąd nie ma konkretnych strategii potencjalizacji, dlatego też złotym standardem leczenia zaburzeń funkcji poznawczych są interwencje psychoterapeutyczne. W przypadku opornych na leczenie pozytywnych i negatywnych objawów schizofrenii na początku należy zastosować monoterapię klozapiną, a w razie pojawienia się działań niepożądanych ograniczających zastosowanie odpowiednio wysokiej dawki lub tylko częściowej odpowiedzi można dołączyć dodatkowo inny neuroleptyk drugiej generacji.

W praktyce klinicznej dawki leków stosowane w potencjalizacji lub terapii skojarzonej nie różniły się istotnie od tych stosowanych zwykle w monoterapii, przy czym czynniki ogólne (interakcje farmakokinetyczne) i indywidualne (stan metaboliczny) powinny być brane pod uwagę. Dlatego dawkowanie powinno być ustalane indywidualnie i oparte na uzgodnieniu.

© Springer Medizin Verlag 2011. This article Polypharmazie bei Schizophrenen Psychosen by M. Zink, S. Englisch, A. Meyer-Lindenberg is translated and reproduced with permission from Springer.

## Piśmiennictwo

- Os J van, Kapur S (2009) Schizophrenia. *Lancet* 374:635–645
- McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS et al (2006) 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* 163:600–610
- Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al (2005) Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162:441–449
- Jaeger M, Messer T, Laux G et al (2008) Standardized remission criteria in schizophrenia: descriptive validity and comparability with previously used outcome measures. *Pharmacopsychiatry* 41:190–195
- Pickar D, Vinik J, Bartko JJ (2008) Pharmacotherapy of schizophrenic patients: preponderance of off-label drug use. *PLoS ONE* 3:e3150
- Weinbrenner S, Assion HJ, Stargardt T et al (2009) Drug prescription patterns in schizophrenia outpatients: analysis of data from a German health insurance fund. *Pharmacopsychiatry* 42:66–71
- Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K et al (2009) 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 374:620–627
- Zisook S, Kasckow JW, Golshan S et al (2009) Citalopram augmentation for subsyndromal symptoms of depression in middle-aged and older outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 70:562–571
- Englisch S, Knopf U, Scharnholtz B et al (2009) Duloxetine for major depressive episodes in the course of psychotic disorders: an observational clinical trial. *J Psychopharmacol* 23:875–882
- Sepehry AA, Potvin S, Elie R et al (2007) Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 68:604–610
- Citrome L (2009) Adjunctive lithium and anticonvulsants for the treatment of schizophrenia: what is the evidence? *Expert Rev Neurother* 9:55–71
- Schwarz C, Volz A, Li C et al (2008) Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*:CD004028

13. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V (2009) The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 109:10–14
14. Leucht S, Kissling W, McGrath J (2007) Lithium for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003834
15. Leucht S, Kissling W, McGrath J et al (2007) Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001258
16. Afshar H, Roohafza H, Mousavi G et al (2009) Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacol* 23:157–162
17. Englisch S, Esser A, Enning F et al (2010) Augmentation with pregabalin in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 30:437–440
18. McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI et al (2007) A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 164:1791–1802
19. Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR (2006) Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 7:818–827
20. Akhondzadeh S, Malek-Hosseini M, Ghoreishi A et al (2008) Effect of ritanserin, a 5HT<sub>2A/2C</sub> antagonist, on negative symptoms of schizophrenia: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:1879–1883
21. Akhondzadeh S, Mohammadi N, Noroozian M et al (2009) Added ondansetron for stable schizophrenia: a double blind, placebo controlled trial. *Schizophr Res* 107:206–212
22. Zink M, Englisch S, Meyer-Lindenberg A (2010) Polypharmacy in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 23:103–111
23. Amiel JM, Mangurian CV, Ganguli R et al (2008) Addressing cardiometabolic risk during treatment with antipsychotic medications. *Curr Opin Psychiatry* 21:613–618
24. Poyurovsky M, Fuchs C, Pashinian A et al (2007) Attenuating effect of reboxetine on appetite and weight gain in olanzapine-treated schizophrenia patients: a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacol* 192:441–448
25. Fleischhacker WW, Heikkinen ME, Oj JJP et al (2008) Weight change on aripiprazole-clozapine combination in schizophrenic patients with weight gain and suboptimal response on clozapine: 16-week double-blind study. *Eur Psychiatry* 23:114–115
26. Honer WG, Thornton AE, Chen EY et al (2006) Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 354:472–482
27. Zink M, Kuwilyk A, Krumm B et al (2009) Efficacy and tolerability of ziprasidone versus risperidone as augmentation in patients partially responsive to clozapine: A randomized controlled clinical trial. *J Psychopharmacol* 23:305–314
28. Genç Y, Taner E, Candansayar S (2007) 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* 24:1–13
29. Chang JS, Ahn YM, Park HJ et al (2008) Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 69:720–731
30. Paton C, Whittington C, Barnes TR (2007) Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 27:198–204
31. Taylor DM, Smith L (2009) Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatr Scand* 119:419–425
32. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C et al (2009) Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull* 35:443–457
33. Barbui C, Signoretti A, Mule S et al (2009) Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull* 35:458–468
34. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C et al (2009) Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics, ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol* 19:520–532