

Politerapia lekami przeciwpsychotycznymi – zapanowanie nad chaosem

David Taylor

The Psychiatrist (2010), 34, 41-43

Politerapię stosuje się przeważnie wtedy, kiedy uznaje się, że pojedyncze leki są niewystarczająco skuteczne. Niekiedy politerapia jest racjonalna i oparta na dowodach, a czasami wręcz przeciwnie. Politerapia lekami przeciwpsychotycznymi jest bardzo rozpowszechniona mimo potępienia takiej praktyki przez wiele organizacji medycznych. Nie można powiedzieć, aby jej stosowanie było oparte na dowodach. Uporczywe stosowanie politerapii prawdopodobnie wynika z dążenia w dobrej wierze do zwiększenia reakcji terapeutycznej i braku jasnego obrazu mechanizmu działania leków przeciwpsychotycznych. Szczególnie pogląd, że im więcej leku przeciwpsychotycznego (leków przeciwpsychotycznych), tym lepiej, jest właściwie bezzasadny. Niemniej niektóre określone schematy politerapii lekami przeciwpsychotycznymi wykazały szczególnie korzystny wpływ na profil działań niepożądanych. Ukierunkowana, oparta na dowodach politerapia może stanowić krok naprzód.

Wydaje się, że politerapia lekami przeciwpsychotycznymi nie zniknie tak po prostu. Politerapia lekami przeciwpsychotycznymi jest szeroko rozpowszechniona, słabo poparta dowodami i prawdopodobnie bardzo niebezpieczna.^{1,2} Ta praktyka jest jednak stale stosowana, mimo wszelkich interwencji mających na celu poprawę jakości leczenia.³

Politerapia – czy w jakimś przypadku jest uzasadniona?

W każdej dziedzinie medycyny politerapia jest wynikiem niepowodzeń stosowania pojedynczych leków. Przykładem jest leczenie nadciśnienia tętniczego, choroby Parkinsona, gruźlicy czy zakażenia HIV. W schizofrenii przebiegającej z wieloma epizodami porażki terapeutyczne są częste. Tylko u niewielkiego odsetka chorych występuje wyraźna odpowiedź na pojedynczy lek przeciwpsychotyczny – uwzględniający placebo odsetek reakcji wynoszący poniżej 20% nie jest niczym niezwykłym.^{4,5} Dołączenie kolejnego leku przeciwpsychotycznego jest jedynym sposobem działania (lub pozornego działania) w celu poprawy tej mizernej reakcji. O ile jednak stosowanie politerapii np. w gruźlicy opiera się na racjonalnych przesłankach farmakologicznych i solidnej bazie dowodów klinicznych, to żadnym z tych argumentów nie można poprzeć politerapii lekami przeciwpsychotycznymi.

Niektóre fakty dotyczące leków przeciwpsychotycznych...

Co wiadomo na pewno o lekach przeciwpsychotycznych? U niektórych chorych działają w ostrej fazie choroby, zaś u innych zapobiegają nawrotom; u większości pacjentów powodują działania niepożądane; ich wspólną cechą jest modyfikowanie ośrodkowego przekazu dopaminergicznego; klozapina przewyższa skutecznością inne leki przeciwpsychotyczne. To wszystko jest pewne. Wszystko ponad to (np. wpływ na inne neuroprzebiegi, wpływ na objawy negatywne, zmiany funkcji poznawczych) stanowi obszar niezgodności, spekulacji, i, można powiedzieć, pewnego chaosu.

...i popularne przekonania

Dobrym przykładem sposobu myślenia wynikającego z tego chaosu jest pogląd, często wyrażany na obchodach na oddziałach, że zwiększenie blokady receptorów dopaminowych D₂ u chorych leczonych klozapiną w jakiś sposób wpłynie na poprawę odpowiedzi terapeutycznej. Takie, wynikające z najlepszych intencji, wysiłki nadal są podejmowane, mimo całej masy dowodów sugerujących, że nie ma to znaczenia. Osoby leczone klozapiną wcześniej przyjmowały wiele leków przeciwpsychotycznych i były poddawane politerapii, często przyjmowały leki w dużych dawkach i mimo to nie stwier-

dzano u nich odpowiedzi na lek.⁶ Również pacjenci przestawiani z długo działających leków przeciwpsychotycznych stosowanych w iniekcjach na klozapinę nie reagują inaczej niż osoby przestawiane z doustnych leków przeciwpsychotycznych.⁷ Klozapina w normalnych dawkach wysyca receptory D₂ w rejonach pozaprążkowiowych,⁸ zaś dowody z badań klinicznych sugerują brak korzyści z dołączenia do klozapiny innego leku przeciwpsychotycznego⁹ lub minimalny wpływ, który w żaden sposób nie jest jasno związany z aktywnością wobec receptorów D₂.¹⁰ Z przeglądu Cochrane wynika, że augmentacja terapii klozapiną ma niepewną wartość i niezbędne są dalsze badania.¹¹ Zatem dołączenie innego leku przeciwpsychotycznego do klozapiny ma, przynajmniej obecnie, wątpliwe korzyści, a wszelkie ewentualne zalety takiego postępowania nie wydają się wynikać z silniejszej blokady receptorów D₂.

Dowody z badań naukowych

W piśmiennictwie niewiele jest przekonujących dowodów przemawiających za stosowaniem politerapii lekami przeciwpsychotycznymi, mimo wielu pojedynczych obserwacji klinicznych wykazujących jednoznaczne korzyści. W dużej metaanalizie, obejmującej badania opublikowane w Chinach¹² wykazano niewielką przewagę stosowania połączeń leków przeciwpsychotycz-

Pharmacy Department, South London and Maudsley NHS Foundation Trust, and Pharmaceutical Sciences Division, King's College London.

Konflikt interesów: D.T. otrzymywał wynagrodzenia za konsultacje, honoraria za wykłady lub dofinansowanie badań od firm AstraZeneca, Janssen-Cilag, Servier, Sanofi-Aventis, Lundbeck, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly i Wyeth.

David Taylor jest głównym farmakologiem w South London and Maudsley NHS Foundation Trust oraz profesorem psychofarmakologii w King's College London, w Wielkiej Brytanii. e-mail: David.Taylor@slam.nhs.uk

nych, ale w badaniach, w których uzyskano te dobre rezultaty, obserwowano więcej błędów. W praktyce wydaje się, że klinicyści uważają, że politerapia lekami przeciwpsychotycznymi u pacjentów z uporczywymi, lekoopornymi, pozytywnymi objawami psychotycznymi jest nieskuteczna.¹³ Wydaje się, że połączenie typowych i atypowych leków przeciwpsychotycznych powoduje typową reakcję (tzn. duży odsetek objawów pozapiramidowych).^{14,15} Bardzo prawdopodobne jest również, że politerapia lekami przeciwpsychotycznymi zwiększa całkowitą śmiertelność,¹⁶ na co zwrócili uwagę Langan i Shajahan.¹ Inne dowody sugerują, że politerapia lekami przeciwpsychotycznymi wydłuża hospitalizację¹⁷ i pogarsza funkcjonowanie poznawcze.¹⁸ Bardziej kontrowersyjne są dowody przemawiające za tym, że politerapia zwiększa ryzyko zaburzeń metabolicznych.^{19,22} Niepokojące, że ta wyraźnie niebezpieczna i poparta słabymi dowodami praktyka może być częściej stosowana w przypadku pacjentów czarnoskórych i reprezentujących mniejszości etniczne niż u osób rasy białej.²³

Leki przeciwpsychotyczne – zależność między dawką a reakcją: wytyczne a praktyka

Lekarze wydają się również nie mieć jasnego poglądu na zależność reakcji od dawki w przypadku leków przeciwpsychotycznych. W praktyce wydaje się, że wiele osób jest przekonanych, iż „im więcej, tym lepiej”. Jest to prawdą do pewnego stopnia, jednak ten moment nie znajduje się tam, gdzie wielu osobom się wydaje. Najskuteczniejsza dawka rysperydonu wynosi 4 mg/24 h,²⁴ aripiprazolu 10 mg/24 h,²⁵ haloperidolu 5 mg/24 h,²⁶ kwetiapiny 300 mg/24 h,²⁷ zaś haloperidolu w formie depot 100 mg miesięcznie.²⁸ Największe przeprowadzone do tej pory badanie, w którym stosowano stałe dawki leku, wykazało, że olanzapina w dawce 10 mg/24 h była tak samo skuteczna jak w dawce 20 i 40 mg/24 h.²⁹ Te obserwacje, wskazujące na szybko pojawiający się efekt sufitowy, pozostają w zgodzie z badaniami dotyczącymi stopnia zajęcia receptorów, w których sugerowano wysycenie receptorów przy małych dawkach leków.³⁰ Zatem po osiągnięciu pewnej określonej dawki więcej nie znaczy lepiej, przynajmniej w przypadku leków przeciwpsychotycznych stosowanych w monoterapii. Również przypuszczenie, że dołączenie drugiego leku przeciwpsychotycznego (bardzo prawdopodobne, że o identycznym mechanizmie działania) spowoduje poprawę, stanowi, można by powiedzieć, przerost wiary nad racjonalnością i logiką.

Politerapia lekami przeciwpsychotycznymi w niektórych przypadkach może jednak

być postępowaniem logicznym i dającym określone korzyści. Na przykład przy zamiarze jednego leku przeciwpsychotycznego na inny całkowicie uzasadnione wydaje się stopniowe zmniejszanie dawek pierwszego leku i zwiększanie dawek drugiego. Pewne uzasadnienie ma również stosowanie leków przeciwpsychotycznych w razie potrzeby (jako uzupełnienie systematycznej terapii lekami przeciwpsychotycznymi) w celu szybkiego uspokojenia pacjenta.³¹ Być może ciekawszy przykład stanowi dołączenie aripiprazolu do klozapiny, postępowanie, które, chociaż nie zwiększa skuteczności, prowadzi do zmniejszenia masy ciała i może również korzystnie wpływać na inne parametry metaboliczne.³² Wykazano, że leczenie skojarzone aripiprazolem i haloperidolem normalizuje stężenie prolaktyny u pacjentów leczonych wcześniej haloperidolem w monoterapii.³³ Rezultaty te można częściowo tłumaczyć bardzo dużym powinowactwem aripiprazolu do receptorów D₂. Obydwa przykłady leczenia skojarzonego są postępowaniem racjonalnym, które może przynieść korzyści pacjentom.

Potrzeba większej liczby badań

Naturalnie chaos informacyjny będzie utrzymywał się do czasu przeprowadzenia wielu badań klinicznych w celu ustalenia wartości politerapii lekami przeciwpsychotycznymi lub jej braku. Tego rodzaju badania są jednak bardzo rzadko finansowane. Często wykazanie, że określone połączenie leków wykazuje przewagę nad pojedynczym lekiem, nic nam nie powie na temat innych połączeń i innych leków. Ponadto sztuczne środowisko kliniczne utworzone na potrzeby badań klinicznych może, i zwykle tak się dzieje, pokazać mniej na temat tego, co chcemy wiedzieć o działaniu leku w rzeczywistym środowisku klinicznym.

Podsumowanie

Poprzednio zostałem poproszony o napisanie artykułu redakcyjnego na temat politerapii lekami przeciwpsychotycznymi w 2002 roku.³⁵ Wydaje się, że od tego czasu częstość stosowania tej praktyki nie uległa zmianie. Zmieniło się natomiast to, że liczba dowodów przemawiających za takim postępowaniem, jeżeli w ogóle można mówić, że takie istnieją, zmniejszyła się, zaś zwiększyła się liczba dowodów sugerujących lub wykazujących szkodliwość politerapii. Coraz większa świadomość tego, że prawdopodobnie stosowanie politerapii lekami przeciwpsychotycznymi jest bezsensowne, znalazła odzwierciedlenie w ostatnio opublikowanych wytycznych National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).³⁶ Można by

mieć nadzieję, że procesy kontroli wymagane zgodnie z wytycznymi NICE zostaną doprowadzone do końca, co spowoduje zmniejszenie częstości stosowania politerapii lekami przeciwpsychotycznymi na oddziałach psychiatrycznych w Wielkiej Brytanii.

From the *Psychiatrist* (2010), 34, 41-43. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyright © 2010, 2011 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

- Langan J, Shajahan P. Antipsychotic polypharmacy: review of mechanisms, mortality and management. *Psychiatrist* 2009;34:58-62.
- Tungaraza TE, Gupta S, Jones J, Poole R, Slegg G. Polypharmacy and high-dose antipsychotic regimens in the community. *Psychiatrist* 2009;34:44-6.
- Paton C, Barnes TRE, Cavanagh MR, Taylor D, Lelliott P, the POMH-UK project team. High-dose and combination antipsychotic prescribing in acute adult wards in the UK: the challenges posed by p.r.n. prescribing. *Br J Psychiatry* 2008;192:435-9.
- Beasley Jr CM, Sanger T, Satterlee W, Tollefson G, Tran P, Hamilton S, et al. Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed-dose olanzapine trial. *Psychopharmacology* 1996;124:159-67.
- Borison RL, Arvanitis LA, Miller BG. ICI 204,636, an atypical antipsychotic: efficacy and safety in a multicenter, placebo-controlled trial in patients with schizophrenia. U.S. SEROQUEL Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:158-69.
- Taylor DM, Young C, Paton C. Prior antipsychotic prescribing in patients currently receiving clozapine: a case note review. *J Clin Psychiatry* 2003;64:30-4.
- Carpenter Jr WT, Zito JM, Vitrai J, Volavka J. Hypothesis testing: is clozapine's superior efficacy dependent on moderate D2 receptor occupancy? *Biol Psychiatry* 1998;43:79-83.
- Pilowsky LS, Mulligan RS, Acton PD, Ell PJ, Costa DC, Kerwin RW. Limbic selectivity of clozapine. *Lancet* 1997;350:490-1.
- Barbui C, Signoretti A, Mule S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull* 2009;35:458-68.
- Taylor DM, Smith L. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:419-25.
- Cipriani A, Boso M, Barbui C. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006324.
- 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;35:443-57.
- Kreyenbuhl J, Marcus SC, West JC, Wilk J, Olfson M. Adding or switching antipsychotic medications in treatment-refractory schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2007;58:983-90.
- Taylor D, Holmes R, Hilton T, Paton C. Evaluating and improving the quality of risperidone prescribing. *Psychiatr Bull* 1997;21:680-3.
- Taylor D, Mace S, Mir S, Kerwin R. A prescription survey of the use of atypical antipsychotics for hospital inpatients in the United Kingdom. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2000;4:41-6.
- Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry* 1998;173:325-9.
- Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric

- patients: case-control study of risks versus benefits. *Am J Psychiatry* 2004;161:700-6.
18. Elie D, Poirier M, Chianetta J, Durand M, Gregoire C, Grignon S. Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol* 2009; Epub ahead of print, doi: 10.1177/0269881108100777.
 19. Taylor D, Young C, Esop R, Paton C, Walwyn R. Testing for diabetes in hospitalised patients prescribed antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry* 2004;185:152-6.
 20. Paton C, Esop R, Young C, Taylor D. Obesity, dyslipidaemias and smoking in an inpatient population treated with antipsychotic drugs. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:299-305.
 21. Taylor D, Young C, Mohamed R, Paton C, Walwyn R. Undiagnosed impaired fasting glucose and diabetes mellitus amongst inpatients receiving antipsychotic drugs. *J Psychopharmacol* 2005;19:182-6.
 22. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? *Schizophr Res* 2007;89:91-100.
 23. Connolly A, Taylor D. Ethnicity and quality of antipsychotic prescribing among in-patients in south London. *Br J Psychiatry* 2008;193:161-2.
 24. Ezewuzie N, Taylor D. Establishing a dose-response relationship for oral risperidone in relapsed schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2006;20:86-90.
 25. Mace S, Taylor D. Aripiprazole: dose-response relationship in schizophrenia and schizoaffective disorder. *CNS Drugs* 2008;23:773-80.
 26. Van Putten T, Marder SR, Mintz J, Poland RE. Haloperidol plasma levels and clinical response: a therapeutic window relationship. *Am J Psychiatry* 1992;149:500-5.
 27. Sparshatt A, Jones S, Taylor D. Quetiapine: dose-response relationship in schizophrenia. *CNS Drugs* 2008;22:49-68.
 28. Taylor D. Establishing a dose-response relationship for haloperidol decanoate. *Psychiatr Bull* 2005; 29:104-7.
 29. Kinon BJ, Volavka J, Stauffer V, Edwards SE, Liu-Seifert H, Chen L, et al. Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed-dose study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28: 392-400.
 30. Agid O, Mamo D, Ginovart N, Vitcu I, Wilson AA, Zipursky RB, et al. Striatal vs extrastriatal dopamine D2 receptors in antipsychotic response. A double-blind PET study in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2006;32:1209-15.
 31. Taylor D, Paton C, Kerwin R. *The Maudsley Prescribing Guidelines* (9th edn). Informa Healthcare, 2007.
 32. Fleischhacker WW, Heikkinen T, Olie JP, Landsberg W, Dewaele P, McQuade RD, et al. Weight change on aripiprazole-clozapine combination in schizophrenic patients with weight gain and suboptimal response on clozapine: 16-week double-blind study. *Eur Psychiatry* 2008;23(suppl 23):s114-5.
 33. Shim JC, Shin JG, Kelly DL, Jung DU, Seo YS, Liu KH, et al. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:1404-10.
 34. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:381-9.
 35. Taylor D. Antipsychotic prescribing – time to review practice. *Psychiatr Bull* 2002;26:401-2.
 36. National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (Update). NICE, 2009.

Komentarz

Dr hab. n. med. Jan Jaracz
Klinika Psychiatrii Dorosłych,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Wobec coraz częstszego stosowania u chorych na schizofrenię jednocześnie dwóch lub więcej leków przeciwpsychotycznych racjonalne przesłanki takiego postępowania są ostatnio przedmiotem dyskusji. Głosem w tej sprawie jest komentowany artykuł.

Pierwsze dane wskazujące na narastanie tego zjawiska pojawiły się niedługo po wprowadzeniu leków przeciwpsychotycznych (LPP) II generacji. Między 1995 a 1999 rokiem liczba chorych na schizofrenię, u których stosowano dwa lub więcej LPP, zwiększyła się z 5,7 do 24%.¹ Później opublikowane badania Centorino i wsp.² wykazały, że 38% chorych na schizofrenię wypisywanych z jednego ze szpitali psychiatrycznych w Stanach Zjednoczonych otrzymywało dwa LPP. Co więcej, w przypadku stosowania dwóch leków ich dawka w przeliczeniu na ekwiwalentne dawki chlorpromazyny była 2,8 razy większa niż w przypadku monoterapii. Wskazuje to na konflikt między standardami postępowania opracowanymi przez różne gremia ekspertów a codzienną praktyką. Tendencję do coraz częstszego stosowania leczenia skojarzonego przy użyciu 2 LPP obserwuje się także w Polsce.

Większość ekspertów zajmujących się leczeniem schizofrenii uważa, że dane na temat korzyści wynikających z politerapii są niejednoznaczne. Z tego powodu w pierwszej kolejności zalecają monoterapię wybranym lekiem w maksymalnej dawce, a gdy takie postępowanie nie przynosi rezultatu, zmianę na lek o innym mechanizmie działania receptorowego, a w razie braku poprawy leczenie klozapiną. Dopiero w przy-

padku braku odpowiedzi terapeutycznej po zastosowaniu klozapiny można rozważyć politerapię.³

Przy tej okazji warto jednak podkreślić, że odpowiedź terapeutyczna podczas leczenia klozapiną, mimo że jest ona uważana za najskuteczniejszy LPP, występuje tylko u 36-67% chorych lekoopornych. Skłania to do poszukiwania dalszych metod postępowania. Przeprowadzono z tego powodu dość liczne badania z użyciem amisulprydu, aripiprazolu, rysperydonu, zyprazydonu oraz lamotryginy. Wyniki tych badań przedstawiłem w 2008 roku.⁴ Z zestawienia tego wynikało, że pod względem skuteczności najlepiej udokumentowane badaniami randomizowanymi z użyciem placebo jest dodanie do nieskutecznej terapii klozapiną lamotryginy oraz sulpirydu. Wyniki badań z użyciem rysperydonu były niejednoznaczne. Choć rezultaty prób klinicznych dołączenia do klozapiny amisulprydu, aripiprazolu i zyprazydonu były zachęcające, to wymagały potwierdzenia w badaniach randomizowanych.

Niedawno opublikowano wyniki badań randomizowanych, które wskazują na korzyści z dodania do klozapiny aripiprazolu⁵ oraz amisulprydu.⁶ Ostatnie badanie przeprowadzono jednak w nielicznej grupie chorych, co ogranicza wyciąganie wniosków. Niedawno opublikowano ilościową ocenę wyników 21 tego typu badań, z której wynika, że dodanie innego leku do klozapiny nie jest skuteczniejsze od dodania placebo.⁷

Kolejnym problemem dla praktyków, który omówiony został w artykule Taylora, są dane wskazujące, że na przykład 5 mg haloperidolu na dobę jest najskuteczniejszą dawką, a większe dawki zwiększają jedynie ryzyko objawów pozapiramidowych. Konfrontacja tych danych z własnymi doświadczeniami lekarzy pracujących na od-

ziałach psychiatrycznych, które wskazują, że poprawę uzyskuje się dopiero po zastosowaniu 2-3 razy większej dawki, powoduje, że z niedowierzaniem podchodzą oni do takich sugestii.

Czy zatem istnieje świat akademickiej psychiatrii i świat praktyki szpitalnej, a prawdy obowiązujące w jednym nie sprawdzają się w drugim? Niewątpliwie niezbędne są dalsze badania, które dostarczą dowodów za zasadnością stosowania politerapii lub przeciw niej. Interesujące byłoby także poznanie przesłanek, jakimi kierują się obecnie lekarze, decydując o stosowaniu dwóch lub większej liczby LPP.

Piśmiennictwo

1. 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;28:76-84.
2. Centorino F, Cincotta SL, Talamo A, Fogarty KV, Guzzetta F, Saadeh MG, Salvatore P, Baldessarini RJ. Hospital use of antipsychotic drugs: polytherapy. *Compr Psychiatry*. 2008;49:65-69.
3. Goodwin G, Fleischhacker W, Arango C, et al. Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009;19:520-532.
4. Jaracz J. Dodanie leku przeciwpsychotycznego II generacji lub leku przeciwpadaczkowego jako metoda postępowania u chorych na schizofrenię ze słabą odpowiedzią na klozapinę. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2008; 3: 167-176.
5. Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: A double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res*. 2011 Apr; 127 (1-3):93-99.
6. Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, et al. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 2008;41:24-28.
7. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological Augmentation Strategies for Schizophrenia Patients With Insufficient Response to Clozapine: A Quantitative Literature Review. *Schizophr Bull*. 2011