



Risperidon jako terapia dodana do klozapiny w schizofrenii opornej na leczenie: meta-analiza randomizowanych badań kontrolowanych przy zastosowaniu placebo

Risperidone as adjunctive therapy in clozapine treatment of refractory schizophrenia: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials

TOMASZ SOBÓW, RADOSŁAW MAGIERSKI, IWONA KŁOSZEWSKA

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Ustalenie czy dodanie risperidonu do terapii klozapiną jest skuteczną metodą leczenia u pacjentów nieodpowiadających lub częściowo odpowiadających na leczenie klozapiną.

Metoda. Meta-analiza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych.

Wyniki. W przedstawionej meta-analizie randomizowanych, kontrolowanych placebo badań nie wykazano skuteczności augmentacji risperidonem dotychczas stosowanego leczenia klozapiną ocenianej jako odsetek chorych poprawiających się ponad 20% w stosowanych skalach, ani wyliczając wielkość efektu według zmian w podstawowych skalach klinicznych. Wynik leczenia nie zależy od czasu trwania próby klinicznej. Sugestia, że najlepszą odpowiedź można uzyskać stosując średnie (4–4,5 mg/dobę) dawki risperidonu wymaga niezależnego potwierdzenia w badaniu klinicznym.

Wnioski. Dodanie risperidonu do klozapiny u pacjentów nieodpowiadających lub częściowo odpowiadających na leczenie klozapiną nie może być zalecane jako standardowa metoda lecznicza.

SUMMARY

Objective. To establish whether augmentation of ongoing clozapine treatment with risperidone is efficacious in patients unresponsive or partially responsive to clozapine alone.

Method. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials.

Results. In the presented meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials risperidone augmentation of ongoing clozapine treatment in patients with refractory schizophrenia was not found to be an effective method as assessed either by the odds ratio of patients showing an at least 20% improvement on clinical scales, or by the effect size calculated from continuous measures of psychopathology. The treatment outcome seems to be independent of the trial duration. Further independent clinical trials are needed to confirm the suggestion that the best response can possibly be obtained using moderate (4–4.5 mg/day) doses of risperidone.

Conclusions. Risperidone augmentation of clozapine in the treatment of patients unresponsive or partially responsive to clozapine alone cannot be recommended as a standard clinical procedure.

Słowa kluczowe: risperidon / klozapina / potencjalizacja / schizofrenia lekooporna

Key words: risperidone / clozapine / augmentation / treatment-resistant schizophrenia

Lekooporność w schizofrenii jest zjawiskiem częstym i prawdopodobnie dotyczy około 30% wszystkich pacjentów, choć wielkość tego odsetka zależy niewątpliwie od wielu czynników, w tym przyjętej definicji oporności na leczenie. Klozapina jest uważana za lek, który może być skuteczny w przypadkach lekooporności, co potwierdzono w kilku kluczowych badaniach klinicznych [1, 2]. Istotnym aspektem skuteczności klozapiny w tej trudnej do leczenia subpopulacji chorych na schizofrenię ma być jej wpływ na ryzyko samobójstw [3]. Pomimo tych niewątpliwych zalet i rekomendacji, klozapina przynosi efekt kliniczny u zaledwie około połowy lekoopornych pacjentów. Częściowo za ten stan odpowiada nieoptymalna tolerancja leku i zbyt niskie dawkowanie, często z powodu objawów niepożądanych. Metoda, po którą często sięgają lekarze praktycy u chorych nieodpowiadających optymalnie na klozapinę jest dodanie drugiego leku przeciwpsychotycznego, co ma miejsce

pomimo relatywnie niewielu dowodów naukowych na skuteczność takiego postępowania [4, 5]. Risperidon jest często opisywanym w literaturze leczeniem dodanym w przypadkach niepełnej poprawy po zastosowaniu klozapiny [4, 6], choć istnieją też badania z innymi lekami, zwłaszcza z pochodnymi benzamidowymi. Farmakologiczną przesłanką dla dodania risperidonu (a wcześniej klasycznych neuroleptyków) do klozapiny ma być odmienny mechanizm działania na poziomie interakcji z receptorem D2. Klozapina jest lekiem wyjątkowo szybko dysocjującym z połączenia z receptorem D2 i stąd prowadzi tylko do przejściowej jego blokady. Takie działanie klozapiny skłoniło niektórych badaczy do przypuszczeń, że jej efekt kliniczny może zależeć od wpływu na inne niż receptory D2 [7, 8]. Konsekwencją takiego sposobu myślenia o mechanizmie działania klozapiny może być pogląd, że należy augmentować skuteczność klozapiny lekiem przeciwpsychotycznym, który zwiększy

siłę działania na receptor D2. Stąd wynikały próby stosowania w celu potencjalizacji klasycznych neuroleptyków (chlorpromazyny, pipotiazyny, haloperidolu) oraz leków atypowych, ale o znacznej sile działania na receptory D2 (sulpirydu, amisulprydu oraz risperidonu) [9, 10, 11]. Kliniczne dane wspierające zastosowanie risperidonu jako leczenia potencjalizującego w przypadkach niepełnej odpowiedzi na klozapinę są, pomimo względnej popularności tego połączenia wśród klinicystów, zaskakująco ubogie i niejednoznaczne. Nawet w badaniach otwartych, które zwykle, ze względu na tendencyjność publikacyjną, raportują pozytywne efekty leczenia, stwierdzić można wyraźną zmienność wyników [12, 13, 14]. Wobec względnie częstego stosowania połączenia risperidon-klozapina u lekoopornych chorych i niedoboru wysokiej jakości dowodów na skuteczność tej metody leczenia, zasadnym wydało się dokonanie przeglądu istniejącego piśmiennictwa, zidentyfikowanie randomizowanych, kontrolowanych placebo badań i opracowanie meta-analizy pozwalającej na zrationalizowanie stosowania tego wyboru leczniczego.

MATERIAŁ I METODY

Dokonano przeszukania elektronicznych baz danych Pubmed/MEDLINE, EMBASE, PsychLit oraz rejestry badań klinicznych Cochrane i FDA używając następujących słów kluczowych: *clozapine, risperidone, schizophrenia, treatment, treatment-resistant, augmentation, combination*. Zidentyfikowane w ten sposób prace zostały przeanalizowane w celu odnalezienia ewentualnych dodatkowych źródeł informacji. W przypadku niepełnego raportowania danych, kontaktowano się z autorami prac włączonych do analizy

w celu uzyskania dodatkowych informacji. Zastosowano następujące kryteria włączenia badań do meta-analizy: (1) badanie musiało być randomizowane i kontrolowane placebo; (2) do oceny efektów leczenia stosowano powszechnie akceptowane narzędzia (PANSS lub BPRS); (3) ocena kliniczna musiała być zaślepią.

Meta-analizy dokonano z wykorzystaniem programu *Medcalc for Windows* (wersja 10.2.0.0). Raportowano wyniki w modelu sztywnym i losowym. Przeprowadzono dwie podstawowe analizy: porównanie odsetka chorych uzyskujących poprawę większą niż 20% w stosowanych skalach oraz porównanie standaryzowanych różnic średniej poprawy według stosowanych skal (wielkość efektu, *effect size*, ES). Ponadto, w celu ustalenia czy czas trwania terapii dodanej oraz dawka stosowanego risperidonu ma znaczenie dla efektów leczenia przeprowadzono badanie korelacji między wielkością efektu a czasem trwania leczenia oraz dawką risperidonu. Wszystkie analizy przeprowadzono dla całkowitego wyniku w stosowanych skalach (odpowiednio, PANSS lub BPRS).

WYNIKI

Wstępne przeszukanie baz danych i usunięcie z zestawień (za pomocą odpowiednich filtrów) prac poglądowych, komentarzy redakcyjnych oraz prac nieklinicznych, pozwoliło na zidentyfikowanie 97 potencjalnie związanych z tematem meta-analizy prac. Spośród wyodrębnionych prac następnie odrzucono 87 z następujących powodów: potencjalizacja innymi lekami niż leki przeciwpsychotyczne (N = 38), badania bez grupy kontrolnej (N = 21), opisy przypadków lub serie przypadków oraz badania retrospektywne (N = 38). Z pozostałych 10 badań, do meta-analizy włączono 4, w których rispe-

Tablica. Podstawowe dane dotyczące badań klinicznych włączonych do meta-analizy oraz różnica wielkości efektu (ES) wyliczona według popraw w toku obserwacji w podstawowych skalach klinicznych (PANSS lub BPRS)*.

Table. Basic data on clinical studies included in the meta-analysis and difference in the effect size (ES) calculated on the grounds of the degree of improvement on major clinical scales (PANSS or BPRS) in the period under observation.

Badanie	Kryteria włączenia	Całkowita liczba chorych włączonych do badania / liczba badań przerwanych	Średnie dawki klozapiny i risperidonu	Czas trwania badania w tygodniach	Wyliczona różnica w wielkości efektu (ES)
Yagcioglu i wsp., 2005 [16]	DSM-IV dla schizofrenii lub zaburzenia schizoafektywnego; niewystarczający efekt co najmniej 6-miesięcznego leczenia klozapiną	30 / 1 przerwanie w grupie risperidonu	450 mg klozapiny i 5 mg risperidonu	6	0,02; p = 0,9
Josiassen i wsp., 2005 [15]	DSM-IV dla schizofrenii lub zaburzenia schizoafektywnego; niewystarczający efekt co najmniej 12-tygodniowego leczenia klozapiną	40 / wszyscy ukończyli badanie	460 mg klozapiny i 4,5 mg risperidonu	12	0,28; p = 0,06
Honer i wsp., 2006 [17]	DSM-IV dla schizofrenii lub zaburzenia schizoafektywnego; niewystarczający efekt co najmniej 12-tygodniowego leczenia klozapiną	68 / 3 nie ukończyły badania (2 w grupie risperidonu)	490 mg klozapiny i 3 mg risperidonu	8	0,01; p = 0,9
Freudenreich i wsp., 2007 [18]	DSM-IV dla schizofrenii lub zaburzenia schizoafektywnego; niewystarczający efekt co najmniej 6-miesięcznego leczenia klozapiną	24 / 5 nie ukończyły badania (3 w grupie risperidonu)	450 mg klozapiny i 4 mg risperidonu	6	0,22; p = 0,1

* Wielkość efektu wyliczono jako średnią różnicę w skali klinicznej w toku obserwacji klinicznej podzieloną przez uśrednione odchylenie standardowe. W tabeli podano różnicę siły efektu między terapią klozapina + risperidon w porównaniu do klozapina + placebo.

ridon był stosowaną terapią dodaną (w odrzuconych pracach substancjami stosowanymi do potencjalizacji były: chlorpromazyna, haloperidol, sulpiryd, amisulpryd oraz aripiprazol).

W tabeli przedstawiono ogólną charakterystykę 4 badań włączonych do meta-analizy [15, 16, 17, 18].

Jak wynika z zestawienia w tablicy wszystkie badania stosowały bardzo zbliżone kryteria włączenia chorych do leczenia (wymagany 4–6 miesięczny okres leczenia klozapiną w średnich dawkach dobowych 450–490 mg). Badania trwały od 6 do 12 tygodni a średnie dobowe dawki dodawanego risperidonu wahały się od 3 do 5 mg (dawki maksymalne 6 mg). Wyniki badań cechuje duża zmienność. Generalnie we wszystkich badaniach obserwowano poprawy w toku leczenia dodanego (mierzone globalnym wynikiem w stosowanej skali lub odsetkiem chorych uzyskujących poprawę większą niż 20%), ale tylko w jednym [15] substancja aktywna (risperidon) okazała się statystycznie istotnie lepsza od placebo, w jednym udokumentowano przewagę placebo [16], a w pozostałych dwóch badaniach poprawy w obu grupach były zbliżone [17, 18]. Przewagę terapii dodanej risperidonem zaobserwowano ponadto w podskali dezorganizacji myślenia w jednym badaniu [18] i w skali do oceny objawów negatywnych SANS w jednym badaniu [15], zaś przewagę placebo w podskali objawów pozytywnych w innym [16]. W jednym badaniu obserwowano ponadto nieznaczące pogorszenie w zakresie pamięci operacyjnej [17]. Tolerancja leczenia dodanego risperidonem była na ogół dobra, choć chorzy przerywali badanie (z dowolnego powodu) blisko dwukrotnie częściej w grupie otrzymującej substancję aktywną (6 przerw w grupie risperidonu wobec 3 w grupie placebo – iloraz szans OR = 2,0; 95% CI: 0,5–7,5; $\chi^2 = 0,4$; $p = 0,5$ – test z korektą Yatesa). W żadnym z badań nie stwierdzono istotnego wpływu risperidonu na objawy pozapiramidowe, masę ciała, mor-

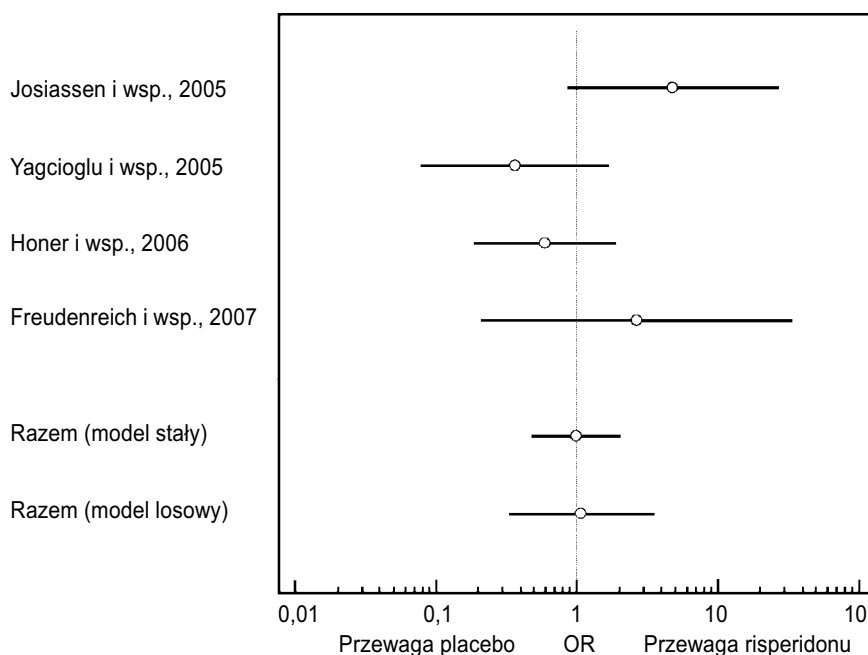
fologię krwi czy też zapis EKG (odcinek QT), natomiast w jednym badaniu zauważono wzrost średnich stężeń glukozy na czczo w grupie leczonej risperidonem [17].

Skuteczność dodania risperidonu mierzona liczbą chorych uzyskujących co najmniej 20% poprawy w całkowitym wyniku stosowanych skal (PANSS lub BPRS) przedstawiono na ryc. 1.

Jak wynika z ryc. 1, w żadnym z badań nie wykazano jednoznacznie przewagi leczenia dodanym risperidonem. W dwóch badaniach globalny wynik był marginalnie lepszy dla risperidonu (OR = 4,8; 95% C: 0,9–27 [15]; OR = 2,7; 95% CI: 0,2–34 [18]) choć 95% przedziały ufności dla wyliczonych ilorazów szans w tych badaniach okazały się, prawdopodobnie z powodu nielicznych grup badanych, bardzo szerokie. W dwóch pozostałych badaniach globalny wynik zdawał się wręcz (choć, co warto podkreślić, także nieistotnie statystycznie) faworyzować dodawanie placebo (czyli *de facto* dłuższe leczenie klozapiną) niż risperidonu (OR = 0,4; 95% CI: 0,1–1,7 [16]; OR = 0,6; 95% CI: 0,2–1,9 [17]).

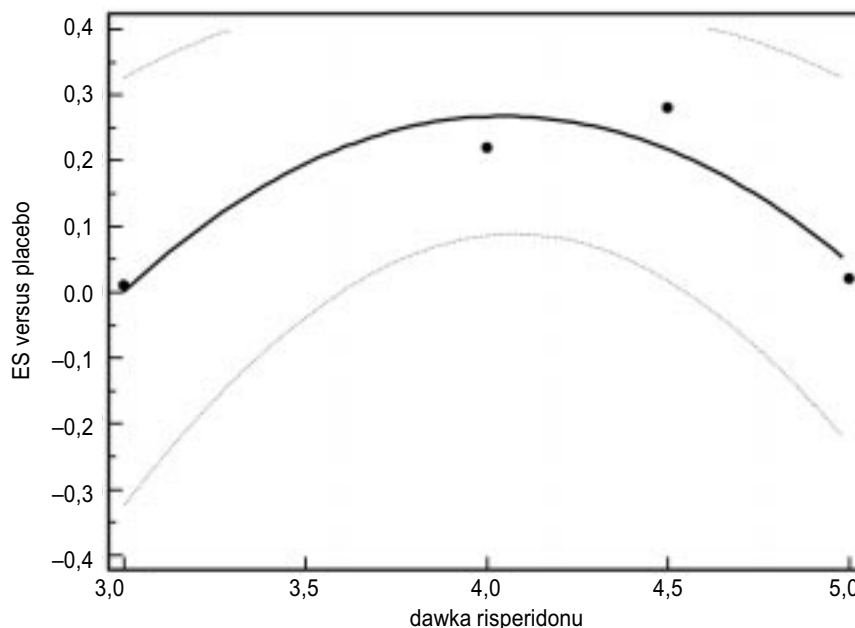
Całkowity, ważony iloraz szans dla poprawy większej niż 20% wyniósł 1,0 (95% CI 0,5–2,0) przy przyjęciu modelu stałego lub 1,0 (95% CI 0,3–3,5) przy przyjęciu modelu losowego (według DerSimoniana & Lairda) – test na heterogeniczność wyników: $Q = 6,2$; $p = 0,1$. Wyliczony NNT (*number needed to treat*), wskaźnik rozumiany jako liczba pacjentów, których należy poddać leczeniu (w tym przypadku podać dodatkowo risperidon), aby u jednego uzyskać oczekiwany efekt (w tym przypadku poprawę większą niż 20% w skali do oceny psychopatologii) wyniósł aż 87 (95% CI 7,2– ∞), co oznacza praktycznie całkowitą nieużyteczność tej metody leczenia.

Ponieważ w ocenianych badaniach stosowano różne skale do oceny obrazu psychopatologicznego (PANSS lub BPRS jako podstawowe narzędzia) nie można było wykorzystać



Rycina 1. Skuteczność augmentacji risperidonem mierzona liczbą chorych uzyskujących co najmniej 20% poprawę w podstawowej skali klinicznej (PANSS lub BPRS).

Figure 1. Risperidone augmentation efficacy measured by the number of patients who attained an at least 20% improvement on a major clinical scale (PANSS or BPRS).



Rycina 2. Zależność między średnią dawką risperidonu a różnicą w wielkości efektu leczniczego *versus* placebo.
 Figure 2. Relationship between mean dose of risperidone and the difference in the therapeutic effect size vs. placebo.

średnich popraw w skalach jako parametru do porównań. Posłużono się zatem wyliczonymi standaryzowanymi różnicami w średnich (czyli wielkością efektu, ang. *effect size*, ES). Różnica ES risperidon *versus* placebo wahała się w zakresie od 0,01 (brak efektu leczenia) do 0,3 (efekt niewielki); średni ważony ES wyniósł zaledwie 0,1.

Nie obserwowano korelacji liniowej między wielkością efektu a czasem trwania próby klinicznej ($r = 0,5$; 95% CI dla r : $-0,8-1,0$; $p = 0,5$) ani średnią dawką risperidonu ($r = 0,2$; 95% CI dla r : $0,9-1,0$; $p = 0,8$). W przypadku dawkowania risperidonu zwrócono jednak uwagę na możliwość korelacji nieliniowej (patrz rysunek 2) i zależności między ES a średnią dawką risperidonu w kształcie odwróconej litery U, co mogłoby sugerować, że odpowiedź kliniczna na dodanie risperidonu może być lepsza przy średnich dawkach (4–4,5 mg na dobę) a marginalna przy dawkach za niskich (3 mg/die) i za wysokich (5 mg/die). Wyliczone równanie regresji [różnica ES = $-3,7 + 1,9 \times$ dawka risperidonu $- 0,2 \times$ (dawka risperidonu) 2] nie utrzymuje jednak istotności statystycznej w analizie wariancji [$R^2 = 0,9$; $F = 3,5$; $p = 0,3$]; wynik ten może jednak zależeć od zbyt małej liczby obserwacji i niewątpliwie wymaga dalszych analiz.

DYSKUSJA

Przedstawiona meta-analiza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań nad zastosowaniem risperidonu jako terapii dodanej do klozapiny w przypadku schizofrenii odpornej na stosowanie klozapiny nie wspiera dowodami naukowymi tej metody leczenia. Wyniki uzyskane w 4 włączonych do meta-analizy badań cechuje znaczna heterogenność odpowiedzi klinicznej, podkreślić jednak warto, że bez względu na kierunek obserwowanych zmian, w żadnym z indywidualnych badań nie wykazano jednoznacznie przewagi dodawania risperidonu nad kontynuacją leczenia klozapiną.

Ogólny iloraz szans skalkulowany dla poprawy większej niż 20% w stosowanych skalach jako klinicznie znaczącego punktu końcowego wynosi 1 (bez względu na stosowany model matematyczny), co sugeruje brak efektu terapeutycznego. Wynik ten został potwierdzony w analizie zmian w podstawowych skalach klinicznych (kalkulowanej jako wielkość efektu, ES). Uśredniony ES wyniósł zaledwie 0,1, co oznacza marginalną efektywność metody. Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności wyników meta-analizy od czasu trwania próby klinicznej, choć numerycznie w najdłuższym trwającym badaniu wyniki były najlepsze [15]. Korelacja między dawką risperidonu a wynikiem leczenia jest nieliniowa i, choć analiza wariancji nie wskazuje na istotność statystyczną tej zależności, obserwowany wynik zdaje się sugerować konieczność doboru dawki i prawdopodobnie nieco lepszą skuteczność dawek średnich nad niskimi i wysokimi.

Wszystkie opisane powyżej analizy skłaniają do ogólnego wniosku o małej skuteczności dodawania risperidonu u chorych opornych na klozapinę.

WNIOSKI

1. W przedstawionej meta-analizie randomizowanych, kontrolowanych placebo badań nie wykazano skuteczności augmentacji risperidonem dotychczas stosowanego leczenia klozapiną ocenianej jako odsetek chorych poprawiających się ponad 20% w stosowanych skalach, ani wyliczając wielkość efektu według zmian w podstawowych skalach klinicznych.
2. Zatem w tej trudnej do leczenia populacji chorych dodawanie risperidonu do klozapiny nie powinno być zalecane jako standardowa praktyka, choć, bez wątpienia, może być pomocne u wybranych chorych.

Rozważając terapię kombinowaną należy uwzględnić, poza potencjalną skutecznością, także bezpieczeństwo.

W przypadku połączenia klozapiny z risperidonem warto pamiętać o możliwej interakcji farmakologicznej (risperidon może podnosić stężenia klozapiny [19]) oraz koniecznych, dodatkowych miarach bezpieczeństwa (monitorowania) wobec możliwych (choć prawdopodobnie rzadko występujących) poważnych objawów niepożądanych, takich jak agranulocytoza [20], zaburzenia rytmu serca [21], złośliwy zespół neuroleptyczny [22] czy też powikłań metabolicznych, takich jak hiperprolaktynemia [23] czy wzrost glikemii [17].

PIŚMIENNICTWO

- Kane J, Honigfield G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenia: a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45: 789–96.
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 990–9.
- Hennen J, Baldessarini RJ. Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2005; 73: 139–45.
- Stahl S. Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60: 31–41.
- Meltzer HY, Kostakoglu AE. Combining antipsychotics: is there evidence for efficacy? *Psychiatr Times*. 2000; 17: 25–34.
- Lerner V, Libow I, Kotler M, Strous RD. Combination of „atypical” antipsychotic medication in the management of treatment-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004; 28: 89–98.
- Carpenter 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.
- Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 360–9.
- Farde L, Nyberg S, Oxenstierna G, Nakashima Y, Halldin C, Erickson B. Positron emission tomography studies on D2 and 5-HT2 receptor binding in risperidone-treated schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1995; 15: 19–23.
- Catefau AM, Penengo MM, Nucci G, Bullich S, Corripio I, Parellada E, Garcia-Ribera C, Gomeni R, Merlo-Pich E & Barcelona Clinical Imaging in Psychiatry Group. Pharmacokinetics and time-course of D2 receptor occupancy induced by typical antipsychotics in stabilized schizophrenic patients. *J Psychopharmacol*. 2008; 22: 882–94.
- 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.
- Henderson DC, Goff DC. Risperidone as an adjunct to clozapine in therapy in chronic schizophrenics. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57: 395–7.
- Taylor CG, Flynn SW, Altman S. An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine. *Schizophr Res*. 2001; 48: 155–8.
- de Groot IW, Heck AH, van Harten PN. Addition of risperidone to clozapine therapy in chronically psychotic inpatients. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62: 129–130.
- Josiassen RC, Joseph A, Kohegyi E, Stokes S, Dadvand M, Paing WW, Shaughnessy RA. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 130–6.
- Yagcioclu AEA, Akdede BB, Turgut TI, Tumuklu M, Yazici K, Alptekin K, Ertugrul A, Jayathilake K, Gogus A, Tunca Z, Meltzer HY. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66: 63–72.
- Honer WG, Thornton AE, Chen EYH, Chan RCK, Wong JOY, Bergmann A, Falkai P, Pomarol-Clotet E, McKenna P, Stip E, Williams R, MacEwan W, Wasan K, Procyshyn R; for the Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med*. 2006; 354: 472–82.
- Freudenreich O, Henderson DC, Walsh JP, Culhane MA, Goff DC. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. 2007; 92: 90–4.
- Tyson SC, Devane CL, Risch SC. Pharmacokinetic interaction between risperidone and clozapine. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 1401–2.
- Godlesky LS, Semyak MJ. Agranulocytosis after addition of risperidone to clozapine treatment. *Am J Psychiatry*. 1996; 153: 735–6.
- Chong SA, Tan CH, Lee HS. Atrial ectopics with clozapine-risperidone combination. *J Clin Psychopharmacol*. 1997; 17: 130–1.
- Beuachemin MA, Millaud F, Nguyen KA. A case of neuroleptic malignant syndrome with clozapine and risperidone. *Can J Psychiatry*. 2002; 47: 886.
- Henderson DC, Goff DC, Connolly CE, Borba CP, Hayden D. Risperidone added to clozapine: impact on serum prolactin levels. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62: 605–8.

Wpłynęło: 22.06.2009. Zrecenzowano: 01.07.2009. Przyjęto: 04.11.2009.

Adres: dr hab. n. med. Tomasz Sobów, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Centralny Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: tmsobow@csk.umed.lodz.pl, tel.: +48 42 675 73 72, fax: +48 42 675 77 29.