



## Glicyna i jej znaczenie w terapii schizofrenii

*Glycine and its role in the treatment of schizophrenia*

DOMINIK STRZELECKI, JOLANTA RABE-JABŁOŃSKA

Z Kliniki Zaburzeń Afektywnych i Psychiatrii Młodzieżowej  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

**STRESZCZENIE.** *Cel* – przedstawienie praktycznego zastosowania glicyny i jej analogów (D-seryny i D-cykloseryny) w schizofrenii, w celu uzyskania normalizacji przekazywania w obrębie układu glutaminianergicznego. Przedstawiono też dostępne wyniki badań na temat łączenia tych substancji z różnymi neuroleptykami oraz skuteczności i bezpieczeństwa takiej terapii. *Poglądy* – Glicyna jest komodulatorem receptora glutaminianergicznego NMDA, niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania wymienionego receptora. Zakłada się, że dodanie do neuroleptyków glicyny ma doprowadzić do poprawy transmisji w obrębie układu glutaminianergicznego i w następstwie do zmniejszenia nasilenia objawów schizofrenii. *Wnioski* – Większość publikowanych badań wskazuje na pozytywne działanie glicyny, D-seryny i D-cykloseryny u pacjentów ze schizofrenią, szczególnie na objawy negatywne psychozy. Dotyczy to zwłaszcza łączenia wymienionych związków z neuroleptykami klasycznymi i neuroleptykami atypowymi oprócz klozapiny. W przypadku klozapiny nie uzyskiwano dobrych efektów, co może być związane z postulowanym bezpośrednim działaniem tego leku na receptor NMDA i konkurowaniem z glicyną o miejsca receptorowe. Podkreśla się, iż terapia z zastosowaniem glicyny i jej analogów jest bezpieczna.

**SUMMARY.** *Aims* – to present the use of glycine and its analogues (D-serine and D-cycloserine) in the treatment of schizophrenia, in order to normalize neurotransmission within the glutamatergic system. Moreover, available research results are presented concerning administration of these substances in addition to various neuroleptics, as well as efficacy and safety of such therapy. *Review* – Glycine as a co-modulator of glutamatergic NMDA receptor is necessary for its normal functioning. It is assumed that adjunctive glycine in neuroleptic treatment should result in an amelioration of transmission within the glutamatergic system and in consequence – in symptom relief in schizophrenia. *Conclusions* – A majority of presented studies indicate beneficial effects of glycine, D-serine and D-cycloserine in schizophrenic patients, especially as regards negative symptoms. Such outcomes was reported particularly when these substances had been added to classical and atypical neuroleptics (except for clozapine). No favourable effects were obtained in clozapine adjuvant therapy, which may be due to a supposed direct action of this medication on NMDA receptor, and to its rivalry with glycine for receptor sites. Safety of the treatment with glycine and its analogues is emphasized.

---

**Słowa kluczowe:** schizofrenia / układ glutaminianergiczny / receptor NMDA / glicyna / D-seryna / D-cykloseryna

**Key words:** schizophrenia / glutamatergic system / NMDA receptor / glycine / D-serine / D-cycloserine

---

Teoretyczne założenia hipoglutaminianergicznej hipotezy schizofrenii stanowiły podstawę prób stymulacji transmisji w obrębie tego układu. Z uwagi na wysokie ryzyko wywołania efektu cytotoksycznego nie stosowano kwasu glutaminowego. Nadaktywność układu glutaminianergicznego, prowadzącą

do uszkodzenia komórek nerwowych, zaobserwowano wcześniej w niektórych chorobach nerwowo-zwyrodnieniowych [17].

Do spowodowania pobudzenia poprzez receptor NMDA, prócz obecności kwasu glutaminowego i zmiany napięcia błonowego, niezbędna jest glicyna [20]. Jest to

aminokwas o najprostszej budowie i szerokim rozpowszechnieniu. Jako podstawowy przekąznik neuronów glicynergicznych, zaliczany jest do I klasy neurotransmiterów. Pełni ponadto funkcję ko-agonisty i modulatora, m.in. w obrębie układu glutaminianergicznego.

Kwas glutaminowy jest uwalniany z zakończeń nerwowych do szczeliny synaptycznej, skąd szybko następuje jego zwrotny wychwyt i rozproszenie, co w następstwie powoduje gwałtowny spadek jego stężenia w okolicy receptora NMDA. Skutkiem tego czas oddziaływania kwasu glutaminowego na receptor jest krótki [19]. Wewnątrzsynaptyczny obrót glicyny wygląda inaczej. Glicyna znajduje się tam stale, w zależności od stężenia, w mniejszym lub większym stopniu wiążąc się ze swoim miejscem modulatorowym [20, 21]. Za utrzymywanie stabilnego poziomu glicyny w złączach neuronalnych mają odpowiadać komórki gleju, na których zidentyfikowano glicynowy system transportowy (GlyT1) [6, 25]. Rozpoczęto badania nad inhibitorami tego układu transportowego (GTI), których działanie miałyby przynieść efekty podobne jak podawanie glicyny.

Miejsca modulatorowe receptora NMDA *in vivo* nie są w pełni wysyczone glicyną, a zwiększenie tego wysycenia powoduje pożądany wzrost transmisji glutaminianergicznej. Zjawisko to dotyczy szczególnie osób, u których ilość glicyny wewnątrz połączeń jest relatywnie niższa, niewystarczająca do maksymalnego wysycenia miejsca receptorowego. Z powodu niskiej penetracji glicyny przez barierę krew–mózg [22], stosowano inne związki, takie jak D-cykloseryna i D-seryna, które, będąc częściowymi agonistami miejsca glicynowego, łatwiej przechodzą do tkanki mózgowej.

Ilości glicyny zawarte w przeciętnej diecie (ok. 2 g/dobę) nie mają wpływu na zwiększenie stężenia aminokwasu w płynie mózgowo-rdzeniowym. Doustne podawanie wysokich dawek glicyny (nawet kilkadziesiąt g/dobę) powoduje natomiast wzrost jej stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym. Opisywana metoda terapeutyczna uznawana jest za bezpiecz-

ną, co potwierdziły przeprowadzone do tej pory badania kliniczne. Nawet maksymalne wysycenie receptora glicyną nie powodowało zmian cytotoksycznych. Ponadto glicyna nie powodowała wystąpienia objawów niepożądanych istotnie częściej niż placebo, była dobrze tolerowana, nawet wtedy, gdy stosowano ją przez długi okres i w dużych dawkach.

## ZASTOSOWANIE AGONISTÓW MIEJSCA GLICYNOWEGO RECEPTORA NMDA W SCHIZOFRENII – PRZEGLĄD BADAŃ

W przedstawionych badaniach stosowano szereg skal do oceny stanu psychicznego: objawów pozytywnych i negatywnych schizofrenii – PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), SANS (*Schedule for the Assessment of Negative Symptoms*), ogólnej oceny psychiatrycznej – BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*), CGI (*Clinical Global Impression*), GAS (*Global Assessment Scale*), objawów pozapiramidowych – SAS (*Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Symptoms*), ERS (*Extrapyramidal Rating Scale*), ruchów mimowolnych – AIMS (*Abnormal Involuntary Movement Scale*), objawów depresyjnych – HAM-D (*Hamilton Rating Scale for Depression*) oraz testów oceniających niektóre funkcje poznawcze – WAIS (Wechsler), SIRP (*Sternberg's Item Recognition Paradigm*), WCST (*Winconsin Card Sorting Test*), CVLT (*California Verbal Learning Tests*).

### Badania, w których podstawowa terapia obejmowała neuroleptyki inne niż klozapina

Heresco-Levy i wsp. [11] podjęli badanie typu *crossover* (pacjenci z dwóch grup najpierw otrzymują przez pewien okres różne leki lub rodzaje terapii, podlegają ocenie, następnie przez podobny okres czasu podlegają zamianie rodzaju terapii i są oceniani, wyniki zostają porównane). Badanie ukończyło 16 chorych, otrzymywali oni prócz neuroleptyków D-cykloserynę w dawce 50 mg/dobę.

Po 14 tygodniach u pacjentów leczonych neuroleptykami i D-cykloseryną zanotowano spadek nasilenia objawów negatywnych (o 15,2% w PANSS-objawy negatywne) i ogólnych (o 10%). Całkowity wynik PANSS również był istotnie lepszy w stosunku do pomiarów sprzed stosowania D-cykloseryny (spadek punktacji o 10,6%). W grupie kontrolnej nie zaobserwowano zmian w obrazie klinicznym schizofrenii. Połowa uczestniczących w eksperymencie przyjmowała neuroleptyki klasyczne, pozostali leczeni byli olanzapiną lub risperidonem. Poprawa wyraźniejsza była w grupie leczonych starszą generacją leków, ale różnica w stosunku do neuroleptyków II generacji nie okazała się istotna statystycznie. W HAM-D, SAS i AIMS nie odnotowano zmian. Spośród 8 pacjentów, których analizy nie objęły, czterech zrezygnowało z udziału ze względu na infekcję wirusową, a czterech kolejnych badanych z powodu pogorszenia stanu psychicznego (2 z grupy badanej i 2 z kontrolnej).

Evins i wsp. [4] zaczęli podawać D-cykloserynę we wzrastających co 2 tygodnie dawkach (5, 15, 50, 250 mg/dobę) dziesięciu pacjentom (SANS  $\geq$  30) leczonym risperidonem – po 2-tygodniowym okresie stosowania placebo. Po każdym cyklu badano pacjentów za pomocą BPRS, SANS, HDRS, GAS, AIMS i SAS, badania filmowano. Istotnie statystyczną poprawę uzyskano jedynie w okresie stosowania D-cykloseryny w dawce 50 mg/dobę, a dotyczyła ona zmiany liczby i nasilenia objawów negatywnych (zmniejszenie punktacji o 10% w SANS, o 12% w podskali objawów negatywnych w BPRS) i alogii (podskala SANS). Wzrosły osoczowe stężenia: glutamianu, asparagianu, glicyny i seryny, co korelowało z obserwowaną poprawą stanu psychicznego. Autorzy uważają, że leczenie D-cykloseryną skojarzone z risperidonem przynosi lepsze efekty niż w połączeniu z kłozapiną, poprawa jednak nie osiągnęła rozmiarów opisywanych w przypadku neuroleptyków klasycznych.

Goff i wsp. [8] poddali trwającemu 8 tygodni badaniu 47 pacjentów leczonych neu-

roleptykami klasycznymi (17 pacjentów otrzymywało neuroleptyk w formie *depot*). 23 badanych otrzymywało D-cykloserynę w dawce dobowej 50 mg, pozostali placebo. Badania nie ukończyło 7 pacjentów z grupy badanej (u 3 osób wystąpiło zaostrzenia psychozy, jeden pacjent odczuwał bliżej nieokreślony dyskomfort somatyczny) i jeden z grupy kontrolnej. Średnie obniżenie punktacji w zakresie objawów negatywnych mierzone SANS wyniosło dla grupy badanej 23% (istotna poprawa także w zakresie stopnia afektu), a dla grupy otrzymującej placebo – 7%. Wymienione różnice w punktacji w zastosowanych skalach były istotne statystycznie. Nie odnotowano istotnych zmian w żadnym z testów oceniających profil zaburzeń poznawczych, nasilenie objawów depresyjnych i pozapiramidowych.

Heresco-Levy i wsp. [12] dodawali, w 6-tygodniowym badaniu, glicynę (0,8 g/kg mc/dobę, średnio 60 g) bądź placebo do leku przeciwpsychotycznego (neuroleptyk klasyczny lub atypowy) 10 pacjentom z rozpoznaniem schizofrenii lekoopornej. Z 3 pacjentów, którzy nie ukończyli badania, u 2 osób należących do grupy kontrolnej doszło do zaostrzenia psychozy, u jednej przyjmującej glicynę pojawiły się nudności i wymioty. U chorych otrzymujących glicynę stwierdzono poprawę stanu psychicznego wyrażającą się obniżeniem punktacji w PANSS-objawy negatywne i w BPRS po 30%. Korzystne efekty stosowania częściowego agonisty receptora NMDA dotyczyły funkcji poznawczych i objawów depresyjnych, mierzonych PANSS (obniżenie punktacji odpowiednio o 16% i 17%). Niskie wyjściowe stężenia glicyny w surowicy korelowały z lepszą odpowiedzią kliniczną na podawanie tej substancji.

Van Berckel i wsp. [28] dodawali D-cykloserynę w dawce 100 mg/d do klasycznych neuroleptyków, co nie zmieniło w uchwytny sposób nasilenia ani liczby negatywnych objawów schizofrenii w porównaniu do placebo, natomiast nieznacznie nasiliło objawy wytwórcze.

Tsai i wsp. [27] objęli 6-tygodniowym badaniem grupę 31 chorych (ukończyło próbę 28 badanych) z dużym nasileniem objawów negatywnych (SANS > 40), u których dwie kolejne terapie neuroleptykami nie przyniosły efektów. Aktualnie stosowane leczenie obejmowało klasyczne leki przeciwpsychoetyczne, sulpiryd i risperidon, również w politerapii. Pacjentów podzielono na dwie grupy, w jednej dodatkowo podawano D-serynę (30 mg/dobę), w drugiej placebo. Stan psychiczny pacjentów z grupy badanej, otrzymujących D-serynę poprawił się w sposób istotny w zakresie objawów negatywnych, pozytywnych i funkcji poznawczych (obniżenie punktacji w PANSS-objawy pozytywne o 17,5%, w PANSS-funkcje poznawcze o 11,7%, w SANS o 20,5%, w WCST o 39%, w CGI o 46%). Trzej pacjenci, którzy nie ukończyli badania należeli do grupy kontrolnej.

Goff i wsp. [10] – 10 pacjentom prócz neuroleptyków klasycznych podawano placebo i D-cykloserynę, której dawka wzrastała w odstępach 2-tygodniowych i wynosiła kolejno 5, 15, 50 i 250 mg. Jeden z chorych zrezygnował z udziału w okresie przyjmowania 50 mg agonisty NMDA. Różnice wyników uzyskane za pomocą BPRS, SAS, AIMS i GAS nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej, natomiast w przypadku dawki 50 mg/dobę zmiany w skalach SANS i SIRP były wyraźniejsze. W SANS nastąpił spadek nasilenia objawów negatywnych o 21%, w SIRP skróceniu uległ czas reakcji (poprawa w zakresie pamięci operacyjnej). Wg opinii członków rodziny i personelu, 5 pacjentów osiągnęło bardzo wyraźną poprawę w zakresie koncentracji uwagi, spontaniczności i dbałości o higienę. W przypadku dawek niższych (5 i 15 mg) i wyższej (250 mg) nie zaobserwowano korzystnych efektów leczenia.

Javitt i wsp. [16] badali przez 16 tygodni grupę 14 pacjentów, podając przez 8 tygodni połowie z nich glicynę we wzrastającej dawce (do ok. 30 mg/dobę), a pozostałym placebo. Dawka glicyny wzrastała przez pierwsze 2 tygodnie, przez następne 6 tygodni była stała (0,4 mg/kg mc/dobę). Po tym okresie za-

notowano u tych chorych poprawę (obniżenie punktacji w PANSS-objawy negatywne o 14%, w grupie kontrolnej o 1,4%). Przez kolejne 8 tygodni badania stosowano glicynę u wszystkich pacjentów. W grupie badanych przez cały okres otrzymujących aminokwas stwierdzono obniżenie punktacji w PANSS-objawy negatywne o 17,1%, natomiast u chorych leczonych glicyną ostatnie 8 tygodni o 19,6%. Wyniki uzyskane przy pomocy AIMS i ERS nie wykazały nasilenia objawów pozapiramidowych i późnych dyskinez w żadnej z grup.

Cascella i wsp. [2] podawali w otwartym badaniu 7 chorym, prócz klasycznych neuroleptyków, D-cykloserynę w dawce 250 mg/dobę. U 4 pacjentów zaobserwowano wyraźne pogorszenie stanu psychicznego (nasilenie halucynacji, dezorganizacji, zaburzeń myślenia i zwiększenie agresji), co spowodowało wstrzymanie podawania D-cykloseryny. Pozostali trzej chorzy osiągnęli bądź niewielką poprawę w zakresie objawów pozytywnych, bądź ich stan psychiczny się nie zmienił. Wydaje się, że użyto zbyt dużej dawki D-cykloseryny.

Rosse i wsp. [24] podawali sześciu pacjentom leczonym klasycznymi neuroleptykami glicynę w ilości 10,8 g/dobę w trzech dawkach podzielonych i monitorowali ich stan psychiczny przy pomocy BPRS, SANS, AIMS, SAS i CGI. Dwóch pacjentów (początkowo najciężej chorych) pozytywnie odpowiedziało na terapię glicyną, lecz po odstawieniu jej u jednego z chorych doszło do nasilenia objawów psychozy, a po ponownym rozpoczęciu kuracji glicyną stan jego nie uległ poprawie.

### **Badania, w których podstawowym neuroleptykiem była kłozapina**

Evins i wsp. [5] objęli badaniem 30 pacjentów leczonych ambulatoryjnie kłozapiną. Nasilenie objawów negatywnych odpowiadało 27 punktom w SANS. Projekt rozpoczęto 2-tygodniowym okresem podawania wszystkim chorym placebo, po którym nastąpił właściwy 8-tygodniowy okres, kiedy to pa-

cjentów podzielono na dwie grupy. Chorym z grupy badanej dołączono glicynę w ilości 30 g/dobę w dwóch dawkach podzielonych. W grupie kontrolnej stosowano placebo. Do oceny efektów użyto BPRS, PANSS, SANS, GAS, SAS i HDRS, ponadto wykonano szereg testów oceniających funkcje poznawcze. Dwóch pacjentów zrezygnowało z badania w 2-tygodniowym okresie wstępnym, w czwartym dniu podawania glicyny badanie opuścił jeden chory, kolejny zaprzestał brania leków w piątym tygodniu i wymagał hospitalizacji. W grupie badanej uzyskano poprawę, wyrażającą się obniżeniem punktacji w SANS o 4% i o 5% w BPRS (brak istotności statystycznej), w grupie kontrolnej odpowiednio 0% i 11%.

Goff i wsp. [7] podawali D-cykloserynę w dawce dobowej 50 mg siedemnastu pacjentom leczonym klozapiną – w dwóch 6-tygodniowych cyklach przedzielonych tygodniowym okresem podawania placebo. Zaobserwowano pogorszenie stanu psychicznego, nasilenie objawów negatywnych (o 13,5% w SANS, o 10% w PANSS-objawy negatywne). Badania nie ukończyło 6 chorych, z tego 1 w okresie podawania D-cykloseryny.

Tsai i wsp. [26] – 6-tygodniowe badanie ukończyło 20 pacjentów, którzy podczas oceny przy pomocy w SANS uzyskali ponad 45 punktów. Dziesięciu pacjentów leczonych klozapiną otrzymywało D-serynę w dawce 30 mg/dobę, pozostali placebo. Końcowa ocena przy pomocy PANSS, SANS, HAM-D, CGI, WCST nie wykazała istotnych statystycznie zmian w nasileniu objawów choroby w obu grupach. Nie zaobserwowano skutków ubocznych terapii glicyną.

Potkin i wsp. [23] dołączyli glicynę (w dawce dobowej 30 mg) lub placebo dwiętnastu pacjentom leczonym klozapiną. Pacjenci z grupy kontrolnej osiągnęli poprawę w zakresie objawów pozytywnych (obniżenie punktacji w BPRS-objawy pozytywne o 35%). U pacjentów otrzymujących glicynę nie zaobserwowano istotnej poprawy objawów psychozy (obniżenie punktacji w zakresie objawów negatywnych tylko o 5%). Terapia glicyną była bardzo dobrze tolerowana.

Goff i wsp. [9] objęli badaniem 10 pacjentów leczonych klozapiną w trybie ambulatoryjnym. Chorym podawano w 2-tygodniowych okresach najpierw placebo, następnie wzrastające dawki D-cykloseryny (5, 15, 50 i 250 mg/dobę). Największą, korzystną zmianę w stanie psychicznym odnotowano przy dawce 50 mg D-cykloseryny (obniżenie punktacji w zakresie objawów negatywnych w SANS o 25% – różnica istotna statystycznie).

### **Badania, w których pacjenci leczeni byli neuroleptykami klasycznymi i atypowymi, w tym klozapiną**

Javitt i wsp. [15] dołączyli duże dawki glicyny pacjentom ze schizofrenią (21 osób) do leczenia neuroleptykami, głównie olanzapiną i klozapiną. Stwierdzono obniżenie punktacji w zakresie objawów negatywnych o 34% (PANSS – objawy negatywne). Była to różnica istotna statystycznie. Poprawa utrzymywała się również po zaprzestaniu leczenia glicyną.

Heresco-Levy i wsp. [13] podawali przez okres 6 tygodni D-cykloserynę (50 mg/dobę) lub placebo 9 pacjentom. Przez następne 2 tygodnie chorym podawano jedynie dotychczasowe leczenie przeciwpsychotyczne (klozapina, haloperidol, tiorydazyna, risperidon lub zuklopentiksol). Po tym okresie nastąpiła zmiana, w kolejnych 6 tygodniach pacjentom uprzednio zakwalifikowanym do grupy kontrolnej zaordynowano D-cykloserynę, pozostali otrzymywali placebo. W czasie przyjmowania D-cykloseryny uczestnicy badania uzyskali istotną poprawę stanu psychicznego mierzoną w podskali objawów negatywnych PANSS (obniżenie punktacji o 8,7%). Różnica w stosunku do okresu przyjmowania placebo (obniżenie punktacji o 3,3%) nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. W przypadku dwóch pacjentów z grupy badanej obniżenie punktacji w podskali objawów negatywnych wyniosło 15%, u jednego – 25%. Dwóch pacjentów nie ukończyło badania ze względu na brak współpracy lub nasilenie pobudzenia. W skalach mierzących nasilenie objawów depresyjnych (HDRS), objawów pozapiramidowych (SAS) i ruchów

mimowolnych (AIMS) nie zanotowano istotnych zmian.

Heresco-Levy i wsp. [14] objęli trwającym 14 tygodni badaniem typu *crossover* 12 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii odpornej, nadal jednak leczonych neuroleptykami (7 osób otrzymywało leki klasyczne, 4 osoby – klozapinę). Zależnie od fazy projektu, chorzy otrzymywali jako augmentację glicynę (0,8 g/kg mc/dobę) albo placebo. W okresie otrzymywania glicyny obserwowano istotne statystycznie zmniejszenie liczby i nasilenia objawów negatywnych (obniżenie punktacji o 36% w PANSS – objawy negatywne) i ogólnych (o 23,5%). Redukcja całkowitej punktacji uzyskanej w PANSS (obniżenie punktacji o 25,5%) była również istotna statystycznie. Wyraźna pozytywna zmiana dotyczyła również zmniejszenia liczby i nasilenia objawów depresyjnych ( $p=0,002$ ) oraz zaburzeń funkcji poznawczych ( $p=0,004$ ). Objawy wytwórcze i podniecenie zmniejszyły swe nasilenie (bez znamienności statystycznej).

Leiderman i wsp. [18] włączyli dodatkowo do terapii pięciu chorym leczonym neuroleptykiem (dwóch – klozapiną, dwóch – risperidonem i jeden – haloperidolem) glicynę w dawce 0,8 g/kg mc/dobę. Po osiągnięciu zakładanej dawki badanie kontynuowano przez 8 tygodni, co 2 tygodnie oceniając nasilenie objawów psychozy oraz tolerancję przy pomocy PANSS, SANS, ERS, AIMS. Istotną poprawę odnotowano w SANS w zakresie objawów negatywnych, wyniki w podskali objawów negatywnych w PANSS również uległy obniżeniu, lecz nie była to różnica istotna statystycznie (trend). W związku z podawaniem glicyny nie zanotowano objawów niepożądanych.

Van Berckel i wsp. [29] opublikowali wyniki terapii D-cykloseryną w dawce 100 mg/die u pacjentów nie leczonych neuroleptykami. Izolowana kuracja D-cykloseryną spowodowała istotną poprawę stanu psychicznego i spadek nasilenia objawów negatywnych.

Wyniki większości przedstawionych badań są zachęcające, próby te jednak zwykle dotyczą niewielkich grup pacjentów. Nadal nie

dysponujemy oceną odległych efektów leczenia. Metodologia pierwszych badań nie spełnia obecnych wymagań. Zastosowanie D-cykloseryny w części badań nie przyniosło dobrych rezultatów, co tłumaczy się obecnie błędnym dobraniem dawki lub samymi właściwościami tego związku. W porównaniu do glicyny, D-cykloseryna ma wyższe powinowactwo do receptora NMDA, zatem w dużych dawkach może ona wypierać glicynę z jej miejsca na receptorze NMDA i paradoksalnie hamować pracę receptora [3]. Większą skuteczność leczenia uzyskuje się dołączając glicynę (lub związki o podobnym działaniu) do klasycznych neuroleptyków. W przypadku neuroleptyków atypowych, takich jak olanzapina i risperidon, wyniki są prawie tak dobre jak przy stosowaniu leków I generacji. Gorszej sytuacja przedstawia się w przypadku klozapiny. Większość z opublikowanych wyników badań mówi o braku korzystnego działania glicyny (D-seryny, D-cykloseryny) w połączeniu z klozapiną, lub wręcz o nasileniu zaburzeń wskutek zastosowania takiej konstelacji leków. Próbuje się to tłumaczyć dwojako. Podejrzewa się, że lek ten wchodzi w bezpośrednią interakcję z receptorem NMDA, właśnie w miejscu glicynowym, działając jak agonista [1]. Podawanie w takim wypadku glicyny, czy substancji działających analogicznie może powodować paradoksalnie negatywny efekt kliniczny. Ponadto, trudno jest porównywać grupy badane leczone lekami klasycznymi i klozapiną. Klozapinę stosuje się, zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami, gdy uzyskanie zadowalającej poprawy przy pomocy innych neuroleptyków nie jest możliwe. Schizofrenia o ciężkim przebiegu, uznawanym za oporny na leczenie, ma być także mniej podatna na stosowane dodatkowo leczenie glicyną i związkami o podobnym działaniu.

## PODSUMOWANIE

Układ glutaminianergiczny wydaje się odgrywać istotną rolę w etiopatogenezie schizofrenii. Wspomagająca terapia glicyną, poza

bezpośrednim wpływem na stymulację przekąźnictwa w obrębie układu glutaminianergicznego, wtórnie może powodować normalizację transmisji dopaminergicznej. Ustalono, że podawanie wysokich dawek glicyny w schizofrenii powoduje poprawę w zakresie objawów negatywnych (w części badań również funkcji poznawczych), choć w stopniu umiarkowanym i zależnym od wcześniejszego niedoboru glicyny. Wskazuje to na istnienie innego patomechanizmu o ważniejszym znaczeniu dla rozwoju tej choroby, nie związanego z wewnątrzsynaptycznym niedoborem glicyny. Łączenie glicyny z klasycznymi neuroleptykami wydaje się skuteczniejsze niż łączenie jej z klozapiną. Fizjologicznych podstaw tego zjawiska dotychczas nie wyjaśniono. Dalsze badania powinny zweryfikować przydatność metody i pomóc w ustaleniu algorytmów postępowania w przypadkach, w których istotną rolę miałyby odgrywać obniżenie neurotransmisji glutaminianergicznej.

## PIŚMIENNICTWO

- Banerjee SP, Zuck LG, Yablonsky-Alter E, Lidzky TI. Glutamate agonist activity: implications for antipsychotic drug action and schizophrenia. *Neuroreport* 1995 Dec 15; 6 (18): 2500–4.
- Cascella NG, Macciardi F, Cavallini C, Smeraldi E. D-cycloserine adjuvant therapy to conventional neuroleptic treatment in schizophrenia: an open label study. *J Neural Transm* 1994; 95: 105–11.
- Emmett M, Mick S, Cler J. Actions of D-cycloserine at the N-methyl-D-aspartate-associated glycine receptor site in vivo. *Neuropharmacol* 1991; 30: 1167–71.
- Evins AE, Amico E, Posever TA, Toker R, Goff DC. D-Cycloserine added to risperidone in patients with primary negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 56: 19–23.
- Evins AE, Fitzgerald SM, Wine L, Rosselli R, Goff DC. Placebo-controlled trial of glycine added to clozapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 826–8.
- Gadea A, Lopez-Colome AM. Glial transporters for glutamate, glycine, and GABA III. Glycine transporters. *J Neurosci Res* 2001; 64: 218–22.
- Goff DC, Henderson DC, Evins AE, Amico E. A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 512–4.
- Goff DC, Tsai G, Levitt J, Amico E, Manoach D, Schoenfeld DA, Hayden DL, McCarley R, Coyle JT. A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 21–7.
- Goff DC, Tsai G, Manoach DS, Flood J, Darby DG, Coyle JT. D-cycloserine added to clozapine for patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1628–30.
- Goff DC, Tsai G, Manoach DS, Coyle JT. Dose-finding trial of D-cycloserine added to neuroleptics for negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1213–5.
- Heresco-Levy U, Ermilov M, Shimoni J, Shapira B, Silipo G, Javitt DC. Placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics, olanzapine, or risperidone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 480–2.
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 29–36.
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Silipo G, Shimoni J. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of D-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 1998; 1: 131–5.
- Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Horowitz A, Kelly D. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 610–7.
- Javitt DC, Silipo G, Cienfuegos A, Shelley AM, Bark N, Park M, Lindenmayer JP, Suckow R, Zukin SR. Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 385–91.
- Javitt DC, Zylberman I, Zukin SR, Heresco-Levy U, Lindenmayer JP. Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1234–6.
- Lawlor BA, Davis KL. Does modulation of glutamatergic function represent a viable therapeutic strategy in Alzheimer's disease? *Biol Psychiatry* 1992; 31: 337–50.

18. Leiderman E, Zylberman I, Zukin SR, Cooper TB, Javitt DC. Preliminary investigation of high-dose oral glycine on serum levels and negative symptoms in schizophrenia: an open-label trial. *Biol Psychiatry* 1996; 39: 213–5.
19. Lester RA, Clements JD, Westbrook GL, Jahr CE. Channel kinetics determine the time course of NMDA receptor-mediated synaptic currents. *Nature* 1990; 346: 565–7.
20. Mayer ML, Westbrook GL. The physiology of excitatory amino acids in the vertebrate central nervous system. *Prog Neurobiol* 1987; 28: 197–276.
21. McBain CJ, Mayer ML. N-methyl-D-aspartic acid receptor structure and function. *Physiol Rev* 1994; 74: 723–60.
22. Oldendorph WH. Brain uptake of radio labelled amino acids, amines, and hexoses after arterial injection. *Am J Physiol* 1971; 221: 1629–39.
23. Potkin SG, Jin Y, Bunney BG, Costa J, Gulasekaram B. Effect of clozapine and adjunctive high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 145–7.
24. Rosse RB, Theut SK, Banay-Schwartz M, Leighton M, Scarcella E, Cohen CG, Deutsch SI. Glycine adjuvant therapy to conventional neuroleptic treatment in schizophrenia: an open label, pilot study. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 416–24.
25. Supplison S, Bergman C. Control of NMDA receptor activation by a glycine transporter coexpressed in xenopus oocytes. *J Neurosci* 1997; 17: 2921–7.
26. Tsai GE, Yang P, Chung LC, Tsai IC, Tsai CW, Coyle JT. D-serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1822–5.
27. Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N, Coyle JT. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1081–9.
28. Van Berckel BN, Evenblij CN, van Loon BJ, Maas MF, van der Geld MA, Wynne HJ, van Ree JM, Kahn RS. D-cycloserine increases positive symptoms in chronic schizophrenic patients when administered in addition to antipsychotics: a double-blind, parallel, placebo controlled study. *Neuropsychopharmacol* 1999; 21: 203–10.
29. Van Berckel BN, Hijman R, van der Linden JA, Westenberg HG, van Ree JM, Kahn RS. Efficacy and tolerance of D-cycloserine in drug-free schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 1298–300.

*Adres: Dr Dominik Strzelecki, II Klinika Psychiatryczna Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel. (42) 6783608*