



Gdy klozapina nie wystarcza

When clozapine is not enough

MAREK GROCHOWSKI

Z III Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Cel. Artykuł stanowi próbę przeglądu metod najczęściej stosowanych w przypadkach niepowodzenia leczenia klozapiną.

Poglądy. Poruszono problem oporności na leczenie klozapiną. Potrzeba leczenia tych poważnie chorych pacjentów, w sytuacji gdy brak jest jednoznacznych algorytmów i wskazówek, często zmusza lekarzy klinicystów do stosowania różnego rodzaju innowacji terapeutycznych. W pierwszej kolejności optymalizacji terapii, a gdy jest ona nieskuteczna, prób potencjalizacji efektu leczniczego klozapiny, przez jednoczesne zastosowanie innego neuroleptyku, leku normotymicznego, benzodiazepiny, leku przeciwdepresyjnego, agonisty receptora NMDA, terapii elektrowstrząsowej.

Wnioski. Brakuje jednoznacznych dowodów na przewagę jednej strategii wzmacniania efektu terapeutycznego klozapiny nad innymi. Stąd też zamieszczone poniżej dane nie są receptą terapeutyczną, lecz raczej przeglądem możliwości w tym zakresie, płynących z nich korzyści oraz towarzyszących im objawów niepożądanych.

SUMMARY

Objectives. An attempt was made in the paper to overview methods most frequently used in cases of a clozapine treatment failure.

Background. The problem of resistance to clozapine treatment is discussed. Since these severely ill patients require treatment and there are neither any algorithms nor clear-cut recommendations available, clinical practitioners are frequently forced to use various therapeutic innovations. First and foremost they try the treatment optimization, and if that fails, attempts are made at the clozapine therapeutic effect augmentation by simultaneous administration of another neuroleptic, a normothymic medication, benzodiazepine, an antidepressant, NMDA receptor agonist, or electroconvulsive therapy.

Conclusions. There is no univocal evidence for any single augmentation strategy superiority over other ones. Thus, data presented in the paper are not a therapeutic prescription, but rather a review of possible solutions in this area, of their respective benefits and associated side effects.

Słowa kluczowe: klozapina / potencjalizacja

Key words: clozapine / augmentation

Klozapina niewątpliwie stwarza szansę dla chorych opornych na leczenie innymi neuroleptykami. Jest oceniana jako skuteczna u 30–60% chorych na schizofrenię, którzy nie reagują na leczenie typowymi neuroleptykami [1]. Odnotowano jej skuteczność także u pacjentów z zaburzeniami schizoafektywnymi i dwubiegunowymi, którzy nie odpowiadają na konwencjonalną farmakoterapię [2]. Co zrobić jednak, gdy ten lek uznawany przez wielu za lek „ostatniej szansy” i „ostatniego wyboru” nie przynosi zadowalającej poprawy, jak to się dzieje u znaczącej (niestety) liczby pacjentów? To pytanie jak dotychczas pozostaje bez jednoznacznej odpowiedzi [3, 4, 5, 6, 7] przy jednocześnie dużym zapotrzebowaniu lekarzy klinicystów na skuteczne strategie potencjalizacji. Przyjrzyjmy się więc samej klozapinie i metodom stosowanym, by spotęgować skuteczność tego leku.

KLOZAPINA

Klozapina została po raz pierwszy wprowadzona do praktyki klinicznej w 1978 r. [8]. Jest pochodną di-benzodiazepiny. Należy do grupy neuroleptyków atypowych. Ma odmienny mechanizm działania od antagonistów dopaminergicznych – klasycznych neuroleptyków. Działanie antydopaminergiczne klozapiny jest słabe (słabe powinowactwo do receptorów D₂ i D₁ nieco większe do D₄), za to wykazuje ona stosunkowo silny wpływ antyserotoninergiczny i cholinolityczny oraz wiąże się z innymi licznymi receptorami [9]. Klozapina wykazuje ponadto większe powinowactwo do receptorów dopaminergicznych zlokalizowanych w korze i układzie limbicznym, niż w zwojach podstawy. Dzięki takiemu oddziaływaniu receptorowemu nie powoduje ona praktycznie objawów pozapiramidowych i wykazuje

korzystny wpływ w stosunku do objawów negatywnych schizofrenii (blokada rec. 5-HT_{2A}) [10], wykazuje działanie przeciwlękowe (5-HT_{2C}) i sedatywne (H₁) [9]. Mimo ryzyka związanego z jej stosowaniem (wpływ na układ białokrwinkowy) uznawana jest nadal za lek z wyboru w leczeniu pacjentów opornych na inne neuroleptyki [11], czyli takich, u których leczenie 2 lub 3 klasycznymi lekami z różnych grup chemicznych, stosowanych przez co najmniej 2 miesiące w odpowiedniej dawce (równoważnej 1000 mg chloropromazyny) nie przyniosło poprawy [12], lub pacjentów, którym nasilone objawy niepożądane związane z klasycznymi lekami uniemożliwiają kontynuację terapii. Klozapina ma także korzystne oddziaływanie na funkcje poznawcze, przez wpływ na procesy uwagi i funkcje wykonawcze [13].

Najpoważniejszymi objawami ubocznymi leczenia klozapiną mogą być agranulocytoza – występująca nagle lub stopniowo, zwykle w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia oraz napady drgawkowe – u 1–5% pacjentów w zależności od przyjmowanej dawki leku. Z tego powodu klozapina jest przeciwwskazana u osób z chorobami układu krwiotwórczego i padaczką w wywiadach. Klozapina może wywoływać agranulocytozę u ok. 0,8% leczonych (a więc znacząco więcej niż przy leczeniu klasycznymi neuroleptykami) w czasie 1 roku leczenia, przy czym większe ryzyko dotyczy osób starszych, z niskim wyjściowym poziomem leukocytów oraz kobiet [14]. Poważne powikłania związane z agranulocytozą były powodem dla którego klozapinę wycofano początkowo z użycia w niektórych krajach. Tam, gdzie stosuje się leczenie klozapiną obowiązują szczególne zasady monitorowania obrazu krwi – badanie morfologii krwi z rozmazem przed rozpoczęciem leczenia i co tydzień w czasie jego trwania (w Polsce przez 18 tyg., następnie rzadziej, co 2–4 tyg.). Dane z literatury wskazują, że zmiany w obrazie krwi w długoterminowej terapii klozapiną mogą występować u nawet 7% leczonych [15]. Należy też zwracać szczególną uwagę by nie łączyć klozapiny z innymi lekami mogącymi powodować supresję szpiku kostnego.

By zapobiegać mniej groźnym skutkom ubocznym terapii klozapiną, takim jak: spadki ciśnienia krwi, omdlenia ortostatyczne, sedacja, czy majaczenie, zalecane jest rozpoczynanie terapii od niskiej dawki (25–50 mg/die) i powolne jej zwiększanie (25 mg/2–3 dni) do dawki 300 mg/die [12]. Optymalne dawki klozapiny mieszczą się w zakresie 400–500 mg/die (1 mg klozapiny jest ekwiwalentem 2 mg chloropromazyny), ale niekiedy konieczne jest stosowanie dawek ponad 600 mg/die

PROBLEM OPORNOŚCI NA KLOZAPINĘ

Mimo doniesień o wysokiej skuteczności klozapiny u chorych na schizofrenię, którzy nie odpowiadają na leczenie typowymi neuroleptykami, pozostaje jednak liczna grupa pacjentów, u których objawy choroby utrzymują się mimo stosowania tego leku we właściwej

dawce (300–400 mg/die), przez odpowiednio długi okres (minimum 3 miesiące), co daje nam prawo wnioskowania o oporności na lek [5]. W tej sytuacji prowadzący leczenie stają przed problemem wyboru dalszej strategii postępowania. Jest to problemem o tyle, że nie ma jednoznacznych zaleceń ekspertów czy gremiów naukowych, a istniejące wskazówki i wytyczne mówią niewiele (np. sugerują farmakoterapię łączoną dla pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na klozapinę bez konkretnych zaleceń) lub wcale o strategiach potencjalizacji leczenia klozapiną [3, 4, 5, 7, 16]. Toteż potrzeba leczenia tych poważnie chorych pacjentów, często zmusza klinicystów, do stosowania różnego rodzaju innowacji terapeutycznych, choć swoje działania w tym kierunku opierają oni głównie na przesłankach empirycznych oraz danych z literatury zdominowanej głównie przez prace kazuistyczne i doniesienia kliniczne – będące kolejnymi próbami znalezienia skutecznej strategii potencjalizacji.

Peacock i Gerlach (1994) ilustrują w swym doniesieniu na ile łączenie innych leków psychotropowych z klozapiną jest zjawiskiem powszechnym w praktyce klinicznej. Wśród 656 pacjentów leczonych klozapiną w Danii, 35% otrzymywało dodatkowo inny neuroleptyk, 28% benzodiazepinę, 19% lek antycholinergiczny, 11% lek przeciwdepresyjny, 8% przeciwpadaczkowy i 2% węglan litu [17]. Joffe i wsp. (1996) stwierdzili z kolei, że 40% z ich 39 pacjentów ambulatoryjnych oprócz klozapiny było równocześnie leczonych innymi lekami: 23% otrzymywało dodatkowo neuroleptyk i 17% inny lek, zwykle benzodiazepinę [18].

OPTIMALIZACJA MONOTERAPII KLOZAPINĄ

Stosowanie kilku leków jednocześnie zawsze niesie ze sobą ryzyko interakcji, czasem niebezpiecznych w skutkach, zwłaszcza, jeżeli mamy do czynienia z lekiem o potencjalnym ryzyku groźnych działań niepożądanych już w monoterapii. Wielu lekarzy podejmuje je jednak z braku innej perspektywy leczenia opornych na klozapinę pacjentów, tym bardziej, że z odstawieniem tego leku, oprócz możliwości pojawienia się szeregu objawów niepożądanych, łączy się duże ryzyko nawrotu, czy zaostrzenia objawów psychotycznych. Więc nawet w przypadku częściowej poprawy, raczej skłania to do dalszych prób wzmocnienia możliwości terapeutycznych klozapiny, niż do rezygnacji z niej i szukania nowych możliwości.

Gdy mamy do czynienia z lekoopornością w czasie leczenia neuroleptykami klasycznymi, weryfikujemy rozpoznanie schizofrenii (staramy się wykluczyć przyczyny organiczne), a więc nic nie stoi na przeszkodzie, aby takie działania podjąć także przy lekooporności wobec klozapiny, nawet przy założeniu, że prawdopodobnie podjęto je już wcześniej.

Poprawa możliwości terapeutycznych nie musi i nie powinna wiązać się od razu ze wspomaganiami terapii,

gdyż jak widać jest to decyzja trudna. Powinna być ona podejmowana wtedy, gdy zostaną wyczerpane możliwości monoterapii. Należy więc dążyć w pierwszej kolejności do optymalizacji monoterapii [19]. Jak w przypadku każdego leku, należy rozważyć, czy pacjent przyjmuje odpowiednią dawkę leku, tzn. czy ma zleconą odpowiednią dawkę i czy współpracuje w leczeniu stosując się do zaleceń lekarza. Zagadnienia te są zbieżne, gdyż starania o osiągnięcie terapeutycznego dawkowania mogą być komplikowane przez poważne lub trudne do tolerancji objawy uboczne, wpływające na decyzje terapeutyczne lekarza lub na niechęć pacjenta do leku, co pogarsza współpracę w zakresie terapii, przez chociażby próby unikania poszczególnych dawek leku. Pacjent może też zataić pewne istotne fakty, jak np. nadużywanie substancji psychoaktywnych [20, 21].

W optymalizacji monoterapii klozapiną użyteczne może być oznaczanie poziomu klozapiny w surowicy krwi. Za optymalne uważa się poziomy ponad 350 ng/ml [22] lub nawet ponad 450 ng/ml [23], chociaż stężenia mogą nie przekładać się wprost na efekty terapeutyczne [24]. Dostępność tego typu oznaczeń może być utrudniona, a w polskich warunkach ma raczej charakter teoretyczny. W większości placówek leczenia psychiatrycznego (także w Polsce) można natomiast wykonać badanie EEG w celu oceny penetracji leku do ośrodkowego układu nerwowego przez barierę krew – mózg, obserwując charakterystyczne dla klozapiny zmiany zapisu czynności bioelektrycznej mózgu – w postaci pojawienia się w zapisie fal wolnych, aż do całkowitego zwolnienia czynności bioelektrycznej, które wykazują zależność od stężenia klozapiny w surowicy. Bardziej nasilone zmiany – iglice i fale ostre – powinny już budzić niepokój [25, 26, 27].

MOŻLIWE STRATEGIE WSPOMAGANIA TERAPII KLOZAPINĄ

Wśród najczęściej opisywanych możliwości wspomaganie terapii klozapiną można wymienić dołączenie neuroleptyku, stabilizatora nastroju, leku z grupy SSRI, benzodiazepin, agonistów receptora NMDA i terapii elektrowstrząsowej. Pozostałe metody spotykane w literaturze mają bardziej incydentalne znaczenie. Nie ma jednoznacznych dowodów na wyższość jednej strategii nad innymi. Stąd też zamieszczone poniżej dane są raczej przeglądem możliwości niż receptą terapeutyczną.

Klozapina i inne neuroleptyki

Badania retrospektywne prowadzone w warunkach europejskich wskazują, że łączenie klozapiny i typowego neuroleptyku jest dość powszechne. Povlsen i wsp. (1985) stwierdzili, że z 216 pacjentów otrzymujących klozapinę, 120 otrzymywało dodatkowo klasyczny neuroleptyk i u 30% tych pacjentów dostrzeżono lepszy efekt terapeutyczny, niż uzyskiwany przy pomocy poprzedzającej monoterapii [28]. Naber i wsp. (1992), ana-

lizując historie 480 hospitalizowanych pacjentów, zauważyli, że 18,5% było leczonych jednocześnie przy użyciu klozapiny i typowych neuroleptyków. W porównaniu z otrzymującymi monoterapię klozapiną, stwierdzono znacząco więcej skutków ubocznych w postaci majaczenia, zmian elektroencefalograficznych i wzmożonego ślinienia w przypadkach terapii łączonej [29].

Sulpiryd. Shiloh i wsp. (1997) przeprowadzili trwającą 12 tygodni prospektywną, podwójnie ślepa, randomizowaną próbę z użyciem placebo. Do badania włączono pacjentów częściowo lub słabo odpowiadających na leczenie klozapiną, ale niezupełnie opornych. W badaniu dodawano sulpiryd (600 mg) do klozapiny u 28 hospitalizowanych pacjentów. Wyłoniono dwie grupy: sulpiryd/klozapina (n = 16) i placebo/klozapina (n = 12). Różnice w czasie trwania terapii klozapiną przed badaniem dla obu grup nie były statystycznie znaczące. Pacjenci w czasie badania otrzymywali klozapinę w przeciętnej dawce wyższej niż 400 mg/die. Z badania wyłączono pacjentów wymagających jednoczesnego podawania leków antyparkinsonowskich albo benzodiazepin, żeby uniknąć maskowania potencjalnych skutków ubocznych stosowanego leczenia. Dokonywano cotygodniowych ocen przy pomocy skal: Krótkiej psychiatrycznej skali oceny (*Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS*) [30], Skali oceny objawów negatywnych (*Scale for Assessment of Negative Symptoms – SANS*) [31], Skali oceny objawów pozytywnych (*Scale for Assessment of Positive Symptoms – SAPS*) [32] i Skali depresji Hamiltona (*Hamilton Depression Rating Scale – HDRS*) [33]. Porównania grupowe ujawniły znaczącą statystycznie poprawę wyników w skalach BPRS, SANS i SAPS, ale nie w HDRS na korzyść grupy sulpiryd/klozapina. Końcowa analiza wykazała znaczącą statystycznie redukcję w punktacji BPRS (20,7%) w grupie sulpiryd/klozapina. U 8 pacjentów z tej grupy była ona większa niż 20%. Z drugiej strony – 6 pacjentów w tej grupie zareagowało minimalnie (uzyskując mniejszą niż 5% redukcję wyniku w BPRS w porównaniu z wartościami bazowymi). W grupie sulpiryd/klozapina średnie poziomy prolaktyny wzrosły potrójnie u 11 pacjentów. Nie zaobserwowano żadnych ubocznych objawów pozapiramidowych. Poziomy klozapiny w surowicy zarówno przed, jak i po badaniu, nie były oznaczane [34].

Chloropromazyna. Potter i wsp. (1989) w badaniu kontrolowanym przeprowadzonym w Szanghaju zakwalifikowali losowo 57 hospitalizowanych chorych na schizofrenię do 3 grup: grupy chloropromazyny (n = 20), grupy klozapiny (n = 17) i grupy klozapiny z chloropromazyną (n = 20). Stosowano elastyczne dawkowanie w zależności od skutków ubocznych albo odpowiedzi na leczenie, dążąc do maksymalnej dawki chloropromazyny i klozapiny stosowanych w monoterapii 600 mg/die i 400 mg/die w grupie chloropromazyna/klozapina. Pacjenci byli ocenieni przy pomocy skali BPRS przez psychiatrów nie znających ich leczenia. Nie dostrzeżono żadnych znaczących różnic w ogólnych wynikach BPRS pomiędzy trzema grupami leczonych, ale w grupach

klozapiny i klozapiny/chloropromazyny stwierdzono większą poprawę w zakresie takich pozycji BPRS, jak: wycofanie emocjonalne, dezorganizacja pojęciowa, niezwykle treści myślenia i wrogość [35].

Pimozyd, antagonistą głównie receptora D2, był dodawany w dawce z zakresu 2–8 mg/die (przeciętna dawka = 4 mg/die), w otwartej, nierandomizowanej próbie klinicznej włączającej pięciu pacjentów ambulatoryjnych ze schizofrenią i dwóch pacjentów z zaburzeniem schizoafektywnym, u których mimo otrzymywania klozapiny w przeciętnej dziennej dawce 425 mg/die (zakres 325–600 mg/die) przez 10 miesięcy ($n = 1$) i więcej niż 1 rok ($n = 6$) utrzymywały się uporczywe objawy psychotyczne. Poziomy klozapiny w surowicy nie były oceniane podczas tego badania. Średnie wyniki BPRS uległy redukcji przeciętnie o 47% (zakres od 51 do 27; $p = 0,003$), podczas okresu leczenia trwającego stosunkowo krótko, bo średnio 32 dni (zakres 14–68 dni). Brak niestety danych o ewentualnych skutkach ubocznych [36].

Loksapina. Mowerman i Siris (1996) prowadzili prospektywną, otwartą, nierandomizowaną próbę kliniczną z dodawaniem loksapiny (25–200 mg/die) u sześciu pacjentów ambulatoryjnych ze schizofrenią i jednego z zaburzeniem schizoafektywnym. Pacjenci przyjmowali średnio 821 mg/die klozapiny, pięciu z nich przyjmowało 900 mg/die przez co najmniej 9 miesięcy. Poziomy wyjściowe klozapiny oznaczone u 4 pacjentów osiągnęły przeciętnie 872 ng/ml u trzech pacjentów z dawką 900 mg/die i 634 ng/ml u jednego pacjenta otrzymującego 550 mg/die, a więc jak widać byli oni leczeni dawkami klozapiny, które powinny zapewniać skuteczność terapeutyczną. Po terapii łącznej wszyscy pacjenci wykazali kliniczną poprawę ocenianą skalą BPRS (w zakresie 19–38 punktów) – nie dokonywano analiz statystycznych. Czterej pacjenci, u których oznaczano poziomy klozapiny przed i po badaniu (bez istotnych różnic) uzyskało średnio w przybliżeniu 45% redukcji całkowitej punktacji BPRS. Dwóch, z siedmiu pacjentów, którzy mieli w wywiadach zachowania agresywne w domu, już nie wykazywało tych zachowań [37].

Leki przeciwpsychotyczne II generacji. Jest mało danych o łączeniu tych leków z klozapiną. Stosunkowo najwięcej dotyczy takich połączeń z risperidonem.

Henderson i Goff (1996) prowadzili prospektywną, otwartą, 4 tygodniową próbę z użyciem risperidonu w przeciętnej dziennej dawce 3,8 mg (zakres dawek 2–6 mg/die) u 12 pacjentów ambulatoryjnych chorych na schizofrenię, którzy otrzymywali klozapinę w przeciętnej dawce dziennej = 479 mg. Wyjściowe poziomy klozapiny w surowicy pacjentów wyniosły przeciętnie 479 ng/ml, przy czym dziesięciu pacjentów miało bazo- we poziomy klozapiny w surowicy ponad 350 ng/ml. Zanotowano redukcję całkowitych wyników w BPRS pod koniec 4 tygodnia badania o średnio 25,8%, z czego u 10 pacjentów stwierdzono redukcję większą niż 20%. Monitorowanie efektów ubocznych wskazywało na wystąpienie łagodnej akatyzji u czterech pacjentów i nasilenia ślinienia u pięciu pacjentów. Pomimo specy-

ficznego powinowactwa receptorowego zarówno klozapiny jak i risperidonu (do α_1 adrenoreceptorów), nie występowały zawroty głowy ani ortostatyczne spadki ciśnienia. Sześciu pacjentów zgłaszało mniejszą sedację podczas terapii łącznej; tylko jeden pacjent miał bardziej nasilone uczucie znużenia. Na końcu badania obserwowano nieistotny statystycznie wzrost stężenia klozapiny w surowicy u siedmiu pacjentów do 2,2% w porównaniu z poziomem wyjściowym. Nie wiadomo niestety, jak długi był okres leczenia klozapiną przed dodaniem risperidonu. Wiadomo natomiast, że oceniany okres terapii łącznej był stosunkowo krótki. Jednakże wyniki tej próby są zachęcające zarówno z uwagi na obserwowaną poprawę kliniczną, jak i dobrą tolerancję skojarzonego leczenia [38].

Inne doniesienia o dołączeniu risperidonu do klozapiny u osób na nią opornych, opierają się raczej na skąpej liczbie przypadków i dotyczą zarówno skuteczności terapeutycznej takiego połączenia, jak i wspomnianych już [38] efektów ubocznych takiej terapii. Morera i wsp. (1999) donoszą o dwóch. Jeden dotyczył pacjenta z częściową opornością na klozapinę, któremu po roku stosowania klozapiny w dawce 500 mg/die (bez dostępnych poziomów w surowicy) zmieniono kurację na 6 mg/die risperidonu. Ponieważ obserwowano pogorszenie, włączono na nowo klozapinę. Ostatecznie, pacjent otrzymywał 6 mg/die risperidonu równocześnie z 300 mg/die klozapiny. Poprawę kliniczną obserwowano już w ciągu 10 dni, a w ciągu 3 miesięcy – 50% redukcję całkowitego wyniku w BPRS, bez konieczności hospitalizacji. Drugi pacjent, leczony dawką klozapiny 600 mg/die był hospitalizowany przez 4 lata z powodu uporczywych objawów psychotycznych. Zamiana klozapiny na risperidon w dawce 6 mg/die nie przyniosła poprawy. Natomiast leczenie kombinowane 6 mg/die risperidonu i 400 mg/die klozapiny, spowodowało poprawę funkcjonowania pacjenta, a jego całkowity wynik w BPRS uległ zmniejszeniu o 58,6% w czasie 6 tygodni [39].

Z kolei McCarthy i Terkelsen (1995) donosili o dodawaniu do terapii klozapiną risperidonu także u dwóch pacjentów – jednego z 4-letnim przebiegiem zaburzeń schizoafektywnych i drugiego z 20-letnim przebiegiem schizofrenii. Obaj pacjenci wykazywali objawy nietolerancji leczenia klozapiną przy dawkach odpowiednio 400 i 750 mg/die. W pierwszym przypadku dołączono początkowo lit, który był dobrze tolerowany, ale dawka klozapiny wymagała zmniejszenia do 200 mg/die z uwagi na poważne spadki ciśnienia krwi i sedację, co z kolei odbiło się na efekcie antypsychotycznym. Dodawanie tiotyksenu w dawce 25 mg/die nie zmniejszyło ilości objawów wytwórczych. Uległy one zmniejszeniu, a następnie ustąpiły w ciągu 2 tygodni, kiedy dodatkowo podawanym lekiem był risperidon w dawce 3 mg/die. Ponadto poprawiły się nastrój i społeczne funkcjonowanie pacjenta. W drugim przypadku dokonano zamiany przy dawce klozapiny 250 mg/die i nadal utrzymujących się objawach nietolerancji, na risperidon 6 mg/die, co wyeliminowało kłopotliwą dysfagię, ale nasiliły się

objawy psychotyczne, co jest – jak pisano wcześniej – dość typowym zjawiskiem przy rezygnacji z terapii klozapiną. Wznowiono stosowanie klozapiny, a utrzymywanie terapii risperidonem pozwoliło na zastosowanie jej w niższej dawce (200 mg/die). Po 2 miesiącach takiego leczenia, pacjent był w stanie wrócić do niepełnotatowego zatrudnienia [40].

W odróżnieniu od powyższych danych mówiących o skuteczności terapeutycznej połączeń klozapina – risperidon, istnieją także doniesienia o niekorzystnych efektach ubocznych takiego połączenia. Obserwowano np.: napady wejrzeniowe [41], agranulocytozę [42], dodatkowe pobudzenia nadkomorowe [43], czy opisywane wcześniej nasilenie ślinienia i akatyzję [38].

Literatura dotycząca farmakoterapii klozapiną w połączeniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi II generacji jest niewielka. Gupta i wsp. (1998) zaobserwowali w przybliżeniu 35% poprawę w wynikach BPRS u dwóch pacjentów, u których olanzapina (w dawce 15 mg/die) została dodana do terapii klozapiną (dawki 200 i 600 mg/die) [44]. Kwetiapinę kojarzono z klozapiną w celu zapobiegania niekorzystnym wpływom klozapiny na przyrost wagi i kontrolę glikemii [45].

Terapię za pomocą klozapiny łączonej z innym neuroleptykiem można uznać za potencjalizację. U podstaw korzystnych efektów takiej terapii leżą bowiem synergistyczne interakcje farmakodynamiczne. Inne neuroleptyki mogą powodować wzmocnienie efektu terapeutycznego dzięki silnemu, w porównaniu z klozapiną, oddziaływaniu na receptory dopaminergiczne D_2 . Z kolei klozapina, ze swym działaniem antyserotoninergicznym i cholinolitycznym, korzystnie wpływa na zapobieganie objawom pozapiramidowym i późnym dyskinezom. Połączenia tego typu wydają się więc racjonalnie uzasadnione. W opisywanych źródłach [37, 38] nie znaleziono co prawda dowodów na znaczenie mechanizmów farmakokinetycznych dla potencjalizacji efektu klozapiny przez inne neuroleptyki – nie było znamiennych różnic w poziomach klozapiny po okresie leczenia dodatkowym neuroleptykiem w porównaniu z wartościami bazowymi, ale niektórzy badacze donoszą o wzroście poziomu klozapiny po dodaniu risperidonu w celu potencjalizacji [41, 46].

Klozapina i tymoleptyki

Lit. Lit bywa kojarzony z klozapiną z uwagi na korzystne oddziaływanie na liczbę leukocytów, co może mieć istotne znaczenie w terapii klozapiną [47], ale może też maskować inne procesy szpikowe związane z agranulocytozą i opóźniać ich wykrywanie [48]. Istnieją doniesienia o agranulocytozie powstałej w trakcie leczenia kombinacją klozapina – lit [49]. Mechanizmy leżące u podstaw interakcji tych dwóch leków nie są znane.

Połączenie litu i klozapiny opisywano jako skuteczne w lekoopornej chorobie afektywnej dwubiegunowej [50, 51, 52], a także w schizofrenii i zaburzeniach schizoafektywnych [53]. Bender i wsp. (1996) potwierdzili skuteczność terapeutyczną połączenia lit – klozapina

u 23 z 27 pacjentów, z których 13 miało rozpoznaną schizofrenię, 13 zaburzenie schizoafektywne, 1 osobowość borderline. U 1 pacjenta wystąpiły przemijające mioklonie, u 5 innych nasilone znużenie [54]. O bezpieczeństwie łączenia klozapiny z litem świadczą także dane dostarczone przez innych badaczy. Naber i wsp. (1992) nie zanotowali nasilenia objawów ubocznych u 108 z 480 pacjentów leczonych klozapiną, którzy otrzymywali równocześnie lit [29].

Oprócz informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa łączenia klozapiny i litu, są doniesienia o efektach niepożądanych takiego połączenia. Garcia i wsp. (1994) donosili o napadach padaczkowych pojawiających się u pacjentów, którym dodano lit do terapii klozapiną [55], Blake i wsp. (1992) o przemijających drżeniach, skurczach mięśni, zaburzeniach chodu i pogorszeniu pamięci [56]. Obserwowano także: mioklonie [57] i kwasicę ketonową [58], a nawet złośliwy zespół neuroleptyczny [59].

Karbamazepina. Łączenie klozapiny z karbamazepiną ma teoretyczne uzasadnienie, gdyż mogłoby przeciwdziałać drgawkogennemu działaniu klozapiny. Jerling i wsp. (1994) uważają, że oprócz znaczenia profilaktycznego karbamazepiny, możliwe jest także wzmocnianie działania przeciwpsychotycznego klozapiny [60]. Wielu autorów uważa jednak, że tego połączenia powinno się unikać. Oba leki mogą powodować granulocytopenię o wiele częściej niż inne, tym bardziej w połączeniu. Po dołączeniu karbamazepiny do terapii klozapiną obserwowano: śmiertelną agranulocytozę [48], złośliwy zespół neuroleptyczny – w ciągu 3 dni [61], a także mniej groźne objawy, jak drżenie grubofaliste kończyn górnych [62]. Ponadto, karbamazepina może powodować indukcję metabolizmu klozapiny, co może potencjalnie prowadzić do obniżenia stężenia klozapiny w surowicy poniżej poziomu terapeutycznego [63, 64].

Walproinian. Stosowanie pochodnych kwasu walproinowego jako profilaktyki napadów wywoływanych leczeniem klozapiną wydaje się lepszym rozwiązaniem od karbamazepiny, tym bardziej, że istnieją dane sugerujące ich korzystne, synergiczne działanie podczas terapii klozapiną.

Kando i wsp. (1994), w retrospektywnym badaniu obejmującym 55 chorych na schizofrenię (n=17), zaburzenia schizoafektywne (n=23), chorobę afektywną dwubiegunową (n=12), nieokreślone zaburzenia psychotyczne (n=2) i zaburzenia urojeniowe (n=1), po dodaniu do klozapiny walproinianu, zauważyli korzystny wpływ na objawy u 87% pacjentów. Poza sedacją, która wystąpiła u 62% pacjentów, nie obserwowali poważniejszych efektów ubocznych, choć może warto zwrócić uwagę na łagodny wzrost enzymów wątrobowych u 24% pacjentów; u jednego z nich wystąpiły objawy niewydolności wątroby [65]. O innym pacjencie, u którego wystąpiła ostra niewydolność wątroby z wtórną encefalopatią, donoszą też Wirshing i wsp. (1997) [66].

Reinstein i wsp. (1998), w analizie retrospektywnej porównywali liczbę i czas trwania hospitalizacji

61 pacjentów z mieszanym zaburzeniem schizofektywnym w 6-miesięcznym okresie leczenia klozapiną z 6 miesiącami leczenia kombinowanego klozapina/walproinian. Odnotowali 44 procentową redukcję średniej liczby hospitalizacji, podobnie znaczącą redukcję długości hospitalizacji (19,4%) i całkowitej liczby dni pobytu w szpitalu (62,2% redukcji) (dla wszystkich $p < 0,001$) [67]. Co prawda, Wilson (1995) zauważa w swej analizie, że 68 pacjentów leczonych samą klozapiną miało lepsze efekty kliniczne niż 20, którzy jednocześnie otrzymywali lek przeciwpadaczkowy (walproinian, karbamazepina, fenobarbital, klonazepam), ale nie różnicuje on używanych leków [68]. Taki wynik tłumaczy możliwymi interakcjami farmakokinetycznymi lub farmakodynamicznymi. Zdania badaczy są podzielone, jeżeli chodzi o wpływ pochodnych kwasu walproinowego na poziom klozapiny i jej metabolitów. Jedni zauważali ich spadek [69], a inni, co prawda niewielki, ale znaczący wzrost [70].

Nowe leki przeciwpadaczkowe. Idąc utartym szlakiem prowadzącym od zastosowania w leczeniu padaczki do wykorzystania w chorobie afektywnej dwubiegunowej, podejmuje się wiele prób z nowymi lekami przeciwpadaczkowymi, takimi jak: lamotrygina, gabapentyna, topiramata i wigabatryna, jako potencjalnymi stabilizatorami nastroju. Niektóre, jak lamotrygina, znajdują już takie wskazania. Stwarza to także nowe możliwości dla metod potencjalizacji przy ich pomocy efektu leków antypsychotycznych, w tym także klozapiny, gdy pojawia się oporność na leczenie. Tym bardziej, że możemy mieć tu do czynienia z interakcjami farmakodynamicznymi – jak np. w przypadku lamotryginy, przez wpływ na aktywność glutaminergiczną. Dursun i wsp. (1999), w trwającym 24 tygodnie badaniu otwartym obejmującym sześć chorych na schizofrenię częściowo opornych na leczenie klozapiną, dodawali do leczenia lamotryginę począwszy od dawki 12,5 mg/die, zwiększając ją stosownie do odpowiedzi klinicznej do średniej dawki 179,2 mg/die (zakres dawek 125–250 mg/die). Wszyscy pacjenci otrzymywali klozapinę przed badaniem przez minimum 16 miesięcy, a w trakcie badania maksymalnie tolerowaną, stabilną dawkę klozapiny z zakresu 600–800 mg/die (średnio 716,6 mg/die). W każdym przypadku odnotowali znaczącą ($p \leq 0,05$) poprawę ocenianą przy pomocy BPRS, bez poważniejszych skutków ubocznych – obserwowano bóle i zawroty głowy, sedację, drżenie rąk o łagodnym nasileniu [71]. Jako, że wstępne obserwacje są zachęcające wskazane byłoby ich powtórzenie w warunkach podwójnie ślepej próby.

Benzodiazepiny

Benzodiazepiny są często stosowane w zaburzeniach psychotycznych, by tłumić niepokój i pobudzenie. Brak jednak jednoznacznych danych w piśmiennictwie, które sugerowałyby korzystny efekt antypsychotyczny połączenia klozapina – benzodiazepiny u pacjentów opornych na klozapinę. Można za to spotkać doniesienia sugerują-

ce ostrożność przy próbach takiego łączenia. Najpoważniejszym opisywanym powikłaniem była ostra niewydolność krążeniowo-oddechowa, występująca częściej przy leczeniu łączonym (7,7%) niż przy monoterapii klozapiną (2,6%) [72]. Przeglądając pod tym kątem dane firmy Novartis, dotyczące leczonych klozapiną w Stanach Zjednoczonych, Faisal i wsp. (1997) odkryli, że 11% chorych w ciągu pierwszych 18 miesięcy leczenia, otrzymywało dodatkowo benzodiazepiny. Wśród tych pacjentów u 6 (co stanowi 0,36% ogólnej liczby leczonych) wystąpiła niewydolność oddechowa, co tłumaczyłoby możliwym wpływem benzodiazepin na podwyższenie stężenia klozapiny w surowicy krwi [73]. Zauważyli również, że większość przypadków dotyczyła osób, którym dodano klozapinę do stosowanego już leczenia benzodiazepinami. Sugerują więc by łączyć benzodiazepiny z klozapiną dopiero wówczas, gdy zostanie osiągnięte dawki terapeutyczne tej ostatniej, który to warunek jest praktycznie z założenia spełniony przy leczeniu opornych na klozapinę pacjentów.

Leki przeciwdepresyjne

Leki trójpierścieniowe. W literaturze są obecne pojedyncze doniesienia świadczące na niekorzyść takiego połączenia z uwagi na możliwe potęgowanie działania antycholinergicznego [74], ujawniające efekty uboczne w postaci majaczenia, splątania i zaburzeń pamięci pojawiających się przy dołączeniu nortryptyliny i ustępujące po jej odstawieniu [75].

Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI). Leki te są stosunkowo często stosowane w leczeniu depresji w schizofrenii, także jako metoda poprawy skuteczności neuroleptyków, w tym także klozapiny. Uważa się, że mają one poprawiać odpowiedź terapeutyczną wobec objawów negatywnych i rezydualnych także neuroleptyków klasycznych. SSRI, takie jak: fluwoksamina, fluoksetyna i sertralina, dodane do klozapiny mogą podnosić jej poziom we krwi [74, 76, 77, 78]. Przypuszczalnie dzieje się to przez zahamowanie izoenzymów CYP1A2, CYP2C9 i CYP3A4, przez które klozapina jest metabolizowana [74]. Wyjątek stanowi prawdopodobnie citalopram, przy dodaniu którego u 5 pacjentów Taylor i wsp. (1998) nie zaobserwowali wzrostu poziomu klozapiny [79]. Centorrino i wsp. (1996) sprawdzali poziomy we krwi u pacjentów otrzymujących monoterapię klozapiną ($n = 40$) oraz kombinację klozapina – SSRI: paroksetyna ($n = 16$), fluoksetyna ($n = 14$), albo sertralina ($n = 10$) i zauważyli, że całkowite poziomy klozapiny były o 40% wyższe w grupie terapii kombinowanej [77]. Badanie, które przeprowadzili Wetzel i wsp. (1998) polegało na dodawaniu fluwoksaminy (w dawce 50 mg/die) lub paroksetyny (20 mg/die) 30 pacjentom leczonym klozapiną. Zaobserwowano potrójny wzrost klozapiny i jej metabolitów u pacjentów otrzymujących dodatkowo fluwoksaminę, podczas gdy paroksetyna wywołała tylko niewielki, nieznaczący statystycznie wzrost [74].

W celu oceny skuteczności klinicznej połączeń klozapiny z SSRI przeprowadzono szereg badań – niestety

większość z nich to doniesienia kazuistyczne. Podwójnie ślepe, kontrolowane badanie przeprowadzono z dodaniem fluoksetyny. Do badania włączono 33 pacjentów leczonych klozapiną (w dawce przynajmniej 300 mg/die) przez minimum 6 miesięcy. W sposób losowy wyłoniono dwie grupy: z fluoksetyną (n = 18) i z placebo (n = 15). Średnia dzienna dawka klozapiny wynosiła odpowiednio: 457 mg i 511 mg. Dodawanie fluoksetyny rozpoczęto od 20 mg (maksymalna dawka 80 mg). Nie zanotowano żadnej różnicy pomiędzy obiema grupami jeżeli chodzi o skuteczność terapeutyczną, ocenianą skalami BPRS, SANS i HDRS oraz w odniesieniu do efektów ubocznych [80].

Silver i wsp. (1996) w trwającym 6 tygodni badaniu otwartym dodawali fluwoksaminę w średniej dawce 50 mg (zakres 25–100 mg) u 11 pacjentów z przewlekłą schizofrenią przyjmujących średnią dzienną dawkę klozapiny 470,5 mg przez średnio 1,4 roku przed próbą. Badanie ukończyło 8 pacjentów, z których 7 wykazało poprawę wyniku skali CGI (*Clinical Global Impressions*) [81], 4 – ponad 20% poprawę w wynikach BPRS i 2 – podobną w SANS. Poziomy klozapiny we krwi nie były oznaczane, nie zanotowano też znaczących zmian w badaniu fizykalnym i badaniach laboratoryjnych [82]. Inni autorzy także donoszą o skuteczności połączenia klozapina – fluwoksamina w schizofrenii [78, 83, 84].

Dla pełni obrazu należy jednakże przytoczyć raportowane skutki uboczne połączeń klozapina – SSRI, takie jak: ślinotok, sedacja, zaparcia, zatrzymanie moczu, pogorszenie pamięci, spadki ciśnienia tętniczego, zaostrzenie objawów psychotycznych i leukopenia [78, 83, 85, 86, 87].

Dane poparte wstępnymi obserwacjami sugerują, że łączenie SSRI z klozapiną może prowadzić do poprawy odpowiedzi na leczenie, co może się łączyć z wpływem niektórych SSRI na podwyższenie poziomu klozapiny we krwi, ale co może także prowadzić do wystąpienia lub nasilenia skutków ubocznych farmakoterapii.

Agoniści NMDA

Uzasadnienie stosowania tego typu substancji w celu potencjalizacji leczenia antypsychotycznego jest oparte na hipotezie hipofunkcji receptora NMDA w schizofrenii [88, 89]. Wyniki stosowania substancji będących częściowymi lub całkowitymi agonistami NMDA w celu potencjalizacji efektu klasycznych neuroleptyków są zachęcające – chorzy wykazywali poprawę w zakresie objawów negatywnych. W celu sprawdzenia skutków dodania agonistów NMDA do klozapiny przeprowadzono badania z użyciem glicyny, D-cykloseryny i D-seryny.

Potkin i wsp. (1999) prowadzili 12-tygodniową podwójnie ślepą próbę z użyciem placebo, w której 19 chorym na schizofrenię, opornym na leczenie, otrzymującym dawki klozapiny od 400 do 1200 mg, dodano glicynę (30 g/dz., n = 9) lub placebo (n = 10). Nie zanotowali skuteczności wobec objawów pozytywnych

i negatywnych ocenianych przy pomocy BPRS i SANS. Dla kontrastu poprawę w zakresie objawów pozytywnych osiągnęli pacjenci z grupy kontrolnej. Glicyna nie wpłynęła znacząco na poziom klozapiny i była dobrze tolerowana [90].

Kolejną wykorzystaną substancją była D-cykloseryna, dużo łatwiej przenikająca barierę krew–mózg niż glicyna. Wykorzystali ją w swych próbach Goff i wsp. (1996) – w pierwszej otwartej i kolejnej, podwójnie ślepej z użyciem placebo. Choć warunki prób się różniły w obu przypadkach uzyskali oni podobne wyniki: znaczący wpływ dawki D-cykloseryny na nasilenie objawów negatywnych ocenianych przy pomocy skali SANS – w pierwszym badaniu tym większy im większa była stosowana dawka D-cykloseryny. Nie zanotowali istotnego wpływu na objawy pozytywne, a także (w pierwszym badaniu) znaczących zmian poziomu klozapiny w surowicy po zakończeniu badania w stosunku do wartości wyjściowych [91, 92].

Nie wykazano skuteczności terapeutycznej D-seryny w trwającej 6 tygodni podwójnie ślepej próbie z użyciem placebo, w której 20 pacjentów z lekooporną schizofrenią leczonych klozapiną (średnia dawka 339 mg/die), otrzymywało w sposób losowy 30 mg/kg m.c./dz. D-seryny, albo placebo. Wyniki oceniano przy pomocy skal: PANSS (Skali zespołu pozytywnego i negatywnego – ang. Positive and Negative Syndrome Scale) [93], SANS, CGI, HDRS, testu sortowania kart Wisconsin [94].

W odróżnieniu od zastosowania z klasycznymi neuroleptykami, badania raczej nie zachęcają do podejmowania prób potencjalizacji klozapiny przy użyciu agonistów NMDA. Być może należy to tłumaczyć farmakologicznymi właściwościami klozapiny, która sama może wykazywać działanie agonistyczne na NMDA, stąd dodatek substancji o tym samym punkcie wiązania może antagonizować działanie wynikłe z połączenia się klozapiny z tym receptorem, co w konsekwencji prowadzi do nasilenia objawów [94].

Terapia elektrowstrząsowa

Jest szereg doniesień, że elektrowstrząsy (EW) mogą poprawić skuteczność klasycznych neuroleptyków [95]. Nie ma kontrolowanych badań kombinacji EW z klozapiną. Wiąże się to z problemami etycznymi przeprowadzenia badań z użyciem placebo. Są za to obiecujące doniesienia kazuistyczne, potwierdzające korzystny wpływ EW na skuteczność terapeutyczną, zastosowanych u pacjentów leczonych już przez pewien czas klozapiną w dawkach terapeutycznych, w celu osiągnięcia dalszej poprawy klinicznej [60, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103].

Połączenie takie wydaje się bezpieczne i wbrew panującemu przekonaniu o obniżającym próg drgawkowy działaniu klozapiny i wcześniejszym doniesieniom potwierdzającym tą tezę, istnieją sugestie w literaturze o jedynie niewielkim wydłużeniu czasu napadów drgawkowych podczas EW u leczonych klozapiną [100, 104].

UWAGI KOŃCOWE

Jak już wspomniano, postępowanie z chorymi, u których klozapina okazała się niewystarczająco skuteczna, stanowi poważny problem terapeutyczny, tym bardziej, że brak jednoznacznych zaleceń ekspertów w tym zakresie. Z drugiej strony, gdy klozapina jest dobrze tolerowana i zapewnia przynajmniej częściową kontrolę objawów, doświadczenie kliniczne (i dane z literatury) wskazuje, by raczej nie rezygnować z terapii tym neuroleptykiem, ze względu na duże prawdopodobieństwo zaostrzenia objawów psychozy, a starać się zoptymalizować monoterapię lub podjąć próby politerapii w celu osiągnięcia lepszych efektów terapeutycznych.

Niniejszy przegląd nie tyle przedstawia możliwe strategie poprawy terapii klozapiną, co pokazuje jak wielka jest potrzeba w tym zakresie i jak wiele jest podejmowanych tego typu prób. Niektóre z nich są zachęcające, niestety większość – to badania otwarte i prace kazuistyczne. Pozostaje jednak mieć nadzieję, że badania związane ze strategiami potencjalizacji klozapiny staną się bardziej wnikliwe, metodologicznie poprawne i bardziej powszechne, a w efekcie posłużą wypracowaniu konkretnych, efektywnych i bezpiecznych metod postępowania, być może nawet ujętych w algorytmy, gdyż liczba pacjentów opornych na klozapinę i usiłujących im pomóc lekarzy nie maleje.

PIŚMIENNICTWO

- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 789–96.
- Zarate CA, Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 411–7.
- Frances A, Docherty JP, Kahn DA. The expert consensus guideline series. Treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (supl 12B): 11–50.
- Lehman AF, Steinwachs DM. Translating research into practice: The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull* 1998; 24 (1): 1–10.
- Pearsall R, Glick ID, Pickar D, Suppes T, Tauscher J, Jobson KO. A new algorithm for treating schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 349–53.
- Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (supl 4).
- Zarate CA, Daniel DG, Kinon BJ, Litman RE, Naber D, Pickar D, Sato M. Algorithms for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31: 461–7.
- Lehmann HE, Ban TA. The history of the psychopharmacology of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 152–63.
- Leysen JE, Janssen PMF, Heylen L, Gommeren W, Van Gompel P, Lesage AS, Megens AAHP, Schotte A. Receptor interactions of new antipsychotics: relation to pharmacodynamic and clinical effects. *Int J Psychiat Clin Pract* 1998; 2 (supl 1): S3–S17.
- Meltzer HY, Gudelsky GA. Dopaminergic and serotonergic effects of clozapine; Implication for a unique profile. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 268–72.
- Worrel JA, Marken PA, Beckman SE, Ruehter VL. Atypical antipsychotic agents: a critical review. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57: 238–55.
- Kaplan HI, Sadock BJ. *Farmakoterapia w zaburzeniach psychicznych*. Wyd. I pol. Sidorowicz S, red. Wrocław: Urban & Partner; 1998: 121–4.
- Meltzer HY, McGurk SR. The effect of clozapine, risperidone and olanzapine on cognitive functions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25: 233–55.
- Alvir JMJ, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis: incidence and risk factors in the United States. *N Engl J Med* 1993; 329: 162–7.
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (7): 990–9.
- American Psychiatric Association. Treatment guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1–63.
- Peacock L, Gerlach J. Clozapine treatment in Denmark: Concomitant psychotropic medication and haematologic monitoring in system with liberal usage practices. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 449.
- Joffe G, Venalaninen E, Tupala J, Hiltunen O, Wahlbeck K, Gadeke R, Rimon R. The effect of clozapine on the course of illness in chronic schizophrenia: Focus on treatment outcome in out-patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 265–72.
- Weiden RL, Casey DE. Polypharmacy: Combining antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia. *J Pract Psychiatry Behav Health* 1999; 6: 229–33.
- Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997; 23 (4): 663–74.
- Conley RR. Optimizing clozapine treatment. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 44–8.
- Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, Safferman AZ, Pollack S, Cooper T, Kane JM, Lieberman JA. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995; 152 (2): 179–82.
- Potkin SG, Bera R, Gulasekeram B. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (supl 9): 133–6.
- Kurz M, Hummer M, Kemmler G, Kurzthaler I, Saria A, Fleischhacker WW. Long-term pharmacokinetics of clozapine. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 341–4.
- Freudenreich O, Weiner RD, McEvoy JP. Clozapine-induced electroencephalogram changes as a function of clozapine serum levels. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 132–7.
- Gunther W, Baghai T, Naber D, Spatz R, Hippus H. EEG alterations and seizures during treatment with clozapine. A retrospective study of 283 patients. *Pharmacopsychiatry* 1993; 26: 69–74.
- Haring C, Neudorfer C, Schwitzer J, i wsp. EEG alterations in patients treated with clozapine in relation to plasma levels. *Psychopharmacology* 1994; 114: 97–100.
- Povlsen UJ, Noring U, Fog R, Gerlach J. Tolerability and therapeutic effect of clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 71: 176–85.
- Naber D, Holzbach R, Perro C, Hippus H. Clinical management of clozapine patients in relation to efficacy and side effects. *Br J Psychiatry* 1992; 160 (supl 17): 54–9.
- Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962; 10: 799–812.
- Andreasen NC. *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City: University of Iowa; 1983.

32. Andreasen NC. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). Iowa City: University of Iowa; 1984.
33. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62.
34. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, Modai L, Khaikin M, Weizman A. Sulphuride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 569–73.
35. Potter WZ, Ko GN, Zhang LD, Yan W. Clozapine in China: A review and preview of US/PRC collaboration. *Psychopharmacology* 1989; 99: 587–97.
36. Friedman J, Ault K, Powchik P. Pimozide augmentation for the treatment of schizophrenic patients who are partial responders to clozapine. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 522–33.
37. Mowerman S, Siris SG. Adjunctive loxapine in a clozapine-resistant cohort of schizophrenic patients. *Ann Clin Psychiatry* 1996; 8: 193–7.
38. Henderson DC, Goff DC. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (9): 395–7.
39. Morera AL, Barreiro P, Cano-Munoz JLL. Risperidone and clozapine combination for the treatment of refractory schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99: 305–7.
40. McCarthy RH, Terkelsen KG. Risperidone augmentation of clozapine. *Pharmacopsychiatry* 1995; 23: 61–3.
41. Koreen AR, Lieberman JA, Kronig M, Cooper TM. Cross-tapering clozapine and risperidone. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1690.
42. Godleski LS, Sernyak MJ. Agranulocytosis after addition of risperidone to clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 735–6.
43. Chong SA, Tan CH, Lee HS. Atrial ectopics with clozapine-risperidone combination. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 130–1.
44. Gupta S, Sonnenberg SJ, Frank B. Olanzapine augmentation of clozapine. *Ann Clin Psychiatry* 1998; 10 (3): 113–5.
45. Reinstein MJ, Sirotovskaya LA, Jones LE, Mohan S, Chasanov MA. Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control: Preliminary findings. *Clin Drug Investigation* 1999; 18 (2): 99–104.
46. Tyson SC, Devane CL, Risch SC. Pharmacokinetic interaction between risperidone and clozapine. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1401–2.
47. Blier P, Slater S, Measham T, Koch M, Wiviott G. Lithium and clozapine-induced neutropenia/agranulocytosis. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 137–40.
48. Gerson S, Arce C, Meltzer H. N-desmethylclozapine: A clozapine metabolite that suppresses haemopoiesis. *Br J Haematol* 1994; 86: 551–61.
49. Valevski A, Modai L, Lahav M, Weizman A. Clozapine-lithium combined treatment and agranulocytosis. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8: 63–5.
50. Fuchs DC. Clozapine treatment of bipolar disorder in a young adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 1299–302.
51. Puri BK, Taylor DG, Alcock ME. Low-dose maintenance clozapine treatment in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Br J Clin Pract* 1995; 49: 333–4.
52. Suppes T, Philips KA, Judd CR. Clozapine treatment of non-psychotic rapid cycling bipolar disorder: A report of three cases. *Biol Psychiatry* 1994; 36: 338–40.
53. Bryois C, Ferrero F. Clinical observations of 11 patients under clozapine-lithium association. *Eur Psychiatry* 1993; 8: 213–8.
54. Bender SA, Wolstein JR, Ortmann K, Blanke JU, Paulus HJ. Treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder with a combination of clozapine and lithium. *Eur Neuro-psychopharmacol* 1996; 6 (supl 3): 200.
55. Garcia G, Crismon ML, Dorson PG. Seizures in two patients after the addition of lithium to a clozapine regimen. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 426–8.
56. Blake LM, Marks RC, Luchins DJ. Reversible neurologic symptoms with clozapine and lithium. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 297–9.
57. Lemus C, Lieberman J, Johns C. Myoclonus during treatment with clozapine and lithium: The role of serotonin. *Hillside J Clin Psychiatry* 1990; 11: 127–30.
58. Peterson GA, Byrd SL. Diabetic ketoacidosis from clozapine and lithium cotreatment. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 737–8.
59. Pope HG, Cole JO, Choas PT, Fulwiler CE. Apparent neuroleptic malignant syndrome with clozapine and lithium. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174: 493–5.
60. Jerling M, Linstrom L, Bertilsson L. Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: Evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 368–75.
61. Muller T, Becker T, Fritze J. Neuroleptic malignant syndrome after clozapine plus carbamazepine. *Lancet* 1988; 2: 1500.
62. Rittmannsberger H, Leblhuber F. Asterixis induced by carbamazepine therapy. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 364–8.
63. Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: Update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (supl 11): 12–25.
64. Meyer MC, Baldessarini RJ, Goff DC, Centorrino F. Clinically significant interactions of psychotropic agents with antipsychotic drugs. *Drug Saf* 1996; 15: 333–46.
65. Kando JC, Tohen M, Castillo J, Centorrino F. Concurrent use of clozapine and valproate in affective and psychotic disorders. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 255–7.
66. Wirshing WC, Ames D, Bisheff S, Pierre JM, Mendoza A, Sun A. Hepatic encephalopathy associated with combined clozapine and divalproex. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 120–1.
67. Reinstein MJ, Colombo KD, Mohan SC, Jones LE. Concurrent use of clozapine and divalproex sodium in the maintenance therapy of chronic schizoaffective patients: A retrospective analysis. *Psychline* 1998; 2: 35–9.
68. Wilson W. Do anticonvulsants hinder clozapine treatment? *Biol Psychiatry* 1995; 37: 132–3.
69. Longo LP, Salzman C. Valproate acid effects on serum concentrations of clozapine and norclozapine. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 650.
70. Centorrino R, Baldessarini RJ, Kando J, Frankenburg FR, Kando J, Volpicelli SA, Puopolo PR, Flood JG. Serum levels of clozapine and its major metabolite effects of co-therapy with fluoxetine or valproate. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 123–5.
71. Dursun SM, McIntosh D, Millikeu H. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 950.
72. Sassim N, Grohmann R. Adverse drug reaction with clozapine and simultaneous application of benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 306–7.
73. Faisal L, Lindenmayer JP, Taintor Z, Cancro R. Clozapine-benzodiazepine interactions. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 547–8.
74. Wetzel H, Anghelescu I, Szegedi A, Wiesner J, Weigmann H, Hartter S, Heimke C. Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: Differential

- effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 2–9.
75. Smith T, Riskin J. Effect of clozapine on plasma nortriptyline concentration. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 412.
 76. Cassidy SL, Thaker GK. Addition of fluoxetine to clozapine. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1274.
 77. Centorrino F, Baldessarini RJ, Frankenburg FR, Kando J, Volpicelli SA, Flood JG. Serum levels of clozapine and nortriptyline in patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 820–2.
 78. Hiemke C, Weigmann H, Hartter S, Dahmen N, Wetzel H, Muller H. Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 279–81.
 79. Taylor D, Ellison L, Ementon S, Wickham H, Murray R. Co-administration of citalopram and clozapine: Effect on plasma clozapine levels. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 19–21.
 80. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Bryant W. Fluoxetine augmentation of clozapine treatment in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1625–7.
 81. Bech P, i wsp. Scale for the assessment of diagnosis and severity of mental disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87 (supl 372).
 82. Silver H, Kushnir M, Kaplan A. Fluvoxamine augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: An open pilot study. *Biol Psychiatry* 1996; 40: 671–4.
 83. Koponen HJ, Leinonen E, Lepola U. Fluvoxamine increases the clozapine levels significantly. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 69–71.
 84. Szegedi A, Wiesner J, Heimke C. Improved efficacy and fewer side effects under clozapine therapy after addition of fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 141–3.
 85. Chong SA, Tan CH, Lee HS. Worsening of psychosis with clozapine and selective serotonin reuptake inhibitor combination: Two case reports. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 689.
 86. George TP, Innamorato L, Sernyak MJ, Baldessarini RJ, Centorrino F. Leukopenia associated with addition of paroxetine to clozapine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 31.
 87. Markowitz JS, Gill HS, Lavia M, Brewerton TD, DeVane CL. Fluvoxamine-clozapine dose-dependent interaction. *Can J Psychiatry* 1996; 41: 670–1.
 88. Coyle JT. The glutamate dysfunction hypothesis for schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 1996; 3: 241–53.
 89. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 998–1007.
 90. Potkin SG, Jin Y, Bunney BG, Costa J, Gulasekaram B. Effect of clozapine and high-dose glycine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 145–7.
 91. Goff DC, Henderson D, Evins A, Amico E. A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 512–4.
 92. 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.
 93. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. Positive and negative syndrome scale (PANSS). Rating manual. Social and Behavioral Science Documents. San Rafael: 1987.
 94. Tsai G, Yang P, Chung LC, Tsai LC, Tsai CW, Coyle JT. D-serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1822–5.
 95. Hertzman M. ECT and neuroleptics as primary treatment for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 217–20.
 96. Benatov R, Sirota P, Megged S. Neuroleptic-resistant schizophrenia treated with clozapine and ECT. *Convuls Ther* 1996; 12: 117–21.
 97. Bhatia SC, Bhatia SK, Gupta S. Concurrent administration of clozapine and ECT: A successful therapeutic strategy for a patient with treatment-resistant schizophrenia. *J ECT* 1998; 14: 280–3.
 98. Cardwell BA, Nakai B. Seizure activity in combined clozapine and ECT: A retrospective review. *Convuls Ther* 1995; 11: 110–3.
 99. Frankenberg FR, Suppes T, McLean PE. Combined clozapine and electroconvulsive therapy. *Convuls Ther* 1993; 9: 176–80.
 100. James DV, Gray NS. Elective combined electroconvulsive and clozapine therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 69–72.
 101. Kales HC, Dequardo JR, Tandon R. Combined electroconvulsive therapy and clozapine in treatment resistant schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1999; 23: 547–56.
 102. Klapheke MM. Clozapine, ECT, and schizoaffective disorder, bipolar type. *Convuls Ther* 1991; 7: 36–9.
 103. Safferman AZ, Munne R. Combining clozapine and ECT. *Convuls Ther* 1992; 8: 141–3.
 104. Poyurovsky M, Weizman A. Safety and effectiveness of combined ECT and clozapine in treatment resistant mania. *Eur Psychiatry* 1996; 11: 319–21.

*Adres: Dr Marek Grochowski, III Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii,
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: grochows@ipin.edu.pl*