

# Antipszichotikumok kombinációjának használata szkizofrénia kezelésében. Irodalmi áttekintés

GAZDAG GÁBOR<sup>1,2</sup>, TOLNA JUDIT<sup>2</sup> ÉS BITTER ISTVÁN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Addiktológiai és Pszichiátriai Ambulancia, Budapest

<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

Az antipszichotikumok elsődleges alkalmazási területe a szkizofrénia és más pszichotikus zavarok kezelése. A szkizofrénia kezelésére vonatkozó meghatározó ajánlások az antipszichotikumok monoterápiában való alkalmazását javasolják. Terápiarezisztencia esetén jön szóba az antipszichotikumok kombinálása. A mindennapi klinikai gyakorlatban a kombináció alkalmazása gyakori, ugyanakkor vizsgálati eredmények alig állnak rendelkezésre a kombinációk hatékonyságával és biztonságosságával kapcsolatban. Közleményünkben a rendelkezésre álló irodalmi adatokat tekintjük át és a mindennapi klinikai gyakorlatban hasznosítható következtetések levonására teszünk kísérletet.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2012; 14(3): 189-195; doi: 10.5706/nph201209004)

**Kulcsszavak:** antipszichotikum, kombináció, szkizofrénia, monoterápia

A szkizofrénia kezelésében ez első jelentős állomás a görcskezelés felfedezése volt (Baran et al., 2008). A gyógyszeres kezelés terén a nagy áttörést a klórpromazin 1952-es megjelenése jelentette. A szer antipszichotikus tulajdonságának felfedezése Laborit nevéhez fűződik, Delay és Denicker alkalmazták először monoterápiában a hatóanyagot (Bitter, 2005). Rövid időn belül felismerésre került az is, hogy mind a klórpromazin, mind a később felfedezett további hasonló hatású molekulák a pszichotikus tünetekre kifejtett kedvező hatásuk mellett számos kellemetlen, sőt időnként veszélyes mellékhatással is rendelkeznek (Gardos, 1994), ami miatt a betegek egy jelentős része nem tolerálja ezeket a szereket. Az is kiderült, hogy a betegek egy további csoportja pedig nem reagál megfelelően ezekre a szerekre (Elkis, 2010). A következő fontos állomás az antipszichotikumok fejlődésének történetében a clozapin megjelenése volt a 60-as évek elején (Hippius, 1989). Ez a szer nemcsak hatékonyabbnak bizonyult a korábbi szereknél, de nem okozott olyan extrapyramidális mellékhatásokat sem, mint azok (Buchanan et al., 1998). A clozapinnak tulajdonított, a szkizofrénia negatív tüneteire gyakorolt kedvező hatást többen megkérdőjelezték (Meltzer, 1995). A clozapin után törzskönyvezett második generációs antipszichotikumok hatása a negatív tünetekre ellentmondásos az irodalomban, bár több közlemény is beszámol arról, hogy hatékonyabbak az első gene-

rációs szereknél (Asenjo Lobos et al., 2010). Másfelől az újabb és újabb hatóanyagok megjelenése, a tünetek csökkentése terén elért eredmények ellenére a terápiarezisztens (az antipszichotikus kezelésre nem, vagy nem megfelelően reagáló) betegek aránya jelentősen nem változott a klórpromazin felfedezése óta. Ez az arány a különböző vizsgálati módszerek és definíciók használatával történt felmérések alapján 20 és 50% között mozog napjainkban is (Quintero et al., 2011). A terápia rezisztencia monoterápiában alkalmazott antipszichotikumok hatástalansága esetén kerül megállapításra. Ilyen esetekben a klinikus számára további terápiás lehetőségként a gyógyszerelváltás mellett az antipszichotikumok kombinált alkalmazása jön szóba. A kombinációk hatékonyságára, veszélyeire vonatkozóan ugyanakkor szinte alig találhatóak adatok az irodalomban, és helyenként a rendelkezésre álló információk is ellentmondásosak (Stahl, 2002a). Ennek ellenére a mindennapi klinikai gyakorlatban – mind külföldön (Bolstad et al., 2011; Weinbrenner et al., 2009), mind Magyarországon (Országos Egészségbiztosítási Pénztár, 2008) – a betegek jelentős százaléka kombinált kezelésben részesül. Cikkünkben a gyakorló klinikusok számára igyekszünk útmutatást adni a fellelhető vizsgálati eredmények alapján a szkizofrén betegek kombinált antipszichotikus kezelésére vonatkozóan.

## A KOMBINÁCIÓ ALKALMAZÁSÁNAK LEHETSÉGES CÉLJAI

Antipszichotikum kombináció alkalmazására a klinikai gyakorlatban számos okból kerülhet sor (Pandurangi és Dalkilic, 2008). Talán a leggyakrabban, amikor az antipszichotikus hatás fokozása a cél. Ilyenkor a D<sub>2</sub> receptor lefedettségének emelésétől várható az antipszichotikus hatás növelése. Ilyen logika magyarázhatja a clozapin, vagy a quetiapin kombinálását kis dózissal, nagyobb D<sub>2</sub> receptor affinitású hatóanyaggal (pl. risperidon) (Freudenreich és Goff, 2002). További cél lehet egyes tünetek (pl. feszültség, alvászavar) csökkentése érdekében a D<sub>2</sub> receptor mellett egyéb receptorok (pl. hisztamin) gátlása. Ilyen logika magyarázhatja például a ziprasidon monoterápia kiegészítését olanzapinnal, vagy clozapinnal (Freudenreich és Goff, 2002). A receptorgátlás mellett egyes antipszichotikumok bizonyos receptorokon agonista hatást is kifejtenek, ami szintén előnyösen használható a klinikai gyakorlatban, pl. agonista hatása van a ziprasidonnak az 5-HT<sub>1A</sub> receptoron, amit depressziós tüneteket is mutató páciensek kezelése során lehet kihasználni (Nemeroff et al., 2005).

A farmakodinámiai megfontolások mellett farmakokinetikai szempontok is indokolhatják kombináció alkalmazását. Ebben az esetben az adott antipszichotikum metabolizmusáért felelős CYP enzim kompetitív gátlásával próbálhatunk meg magasabb vérszintet és ez által nagyobb hatékonyságot elérni, bár kedvezőtlen esetben ennek a módszernek következménye lehet a mellékhatások fokozódása is (Kovacs, 2011).

A magasabb dózissal monoterápia mellett jelentkező dóziszfüggő mellékhatások kiküszöbölésére megoldás lehet két – lehetőleg különböző mellékhatás-profilú – antipszichotikum alacsonyabb dózisainak kombinálása. A mellékhatások eredményes csökkentése az adherencia javulásához is hozzájárulhat. A mellékhatások csökkenésén túl a pszichotikus állapot egyes specifikus tüneteinek célzott kezelése is indokolhatja kombináció alkalmazását. Első sorban a clozapin az, amelyik a pszichózis általános tüneteinek mellett egyes résztünetekre is kiemelten hatékony. Ilyen célzott rész-tünet lehet az agresszív viselkedés (Bitter et al., 2005), vagy az öngyilkos magatartás (Meltzer et al., 2003).

## KOMBINÁCIÓK ALKALMAZÁSÁNAK GYAKORISÁGA

Bár a szkizofrénia kezelésre vonatkozó ajánlások az antipszichotikumok alkalmazását alapvetően

monoterápiában javasolják (NICE, 2009; EüM, 2005; Lehman et al., 2004), a mindennapi gyakorlatban a kombináció alkalmazása mégis meglehetősen elterjedt (Bolstad et al., 2011; Országos Egészségbiztosítási Pénztár, 2008). Egy USA-ban végzett egyéves naturalisztikus vizsgálattal igyekeztek szkizofrén betegek (n=2327) antipszichotikus kezelésének gyakorlatát feltárni (Faries et al., 2005). A vizsgálat eredménye alapján a betegek közel kétharmada az év folyamán 60 napnál hosszabb ideig részesült kombinált antipszichotikus kezelésben, miközben a betegek mintegy 27%-a az év legnagyobb részében (min. 10 hónap) kombinált terápián volt. Egy hasonló nagyságú (n=3121) németországi mintán végzett retrospektív vizsgálatban még ennél is magasabb, 36%-os arányban találtak kombinált antipszichotikus kezelésen lévő pácienseket (Weinbrenner et al., 2009). Az IC-SOHO prospektív vizsgálat nagy nemzetközi mintájában a vizsgálat kezdetekor a betegek 20.3%-a volt kombinált antipszichotikus terápián (Bitter et al., 2008).

Magyarországon 2008-ban, az OPNI bezárását követően végzett az OEP Gyógyszerügyi Főosztálya átfogó elemzést az antipszichotikumok forgalmi adataiból. Ennek alapján megállapították, hogy a pszichiáter szakorvosok az esetek 40%-ában rendelnek egyszerre két vagy több második generációs hatóanyagot (Országos Egészségbiztosítási Pénztár, 2008).

Bolstad szkizofrénia diagnózissal pszichiátriai osztályon kezelt betegek körében vizsgálta a kombinált antipszichotikus kezelés gyakoriságát és a kombináció alkalmazásának prediktorait. A vizsgálatba bevont 329 beteg 30.7%-a részesült kombinált antipszichotikus kezelésben. A kombináció alkalmazásával a legszorosabb összefüggést a korábbi kórházi kezelések száma (2-nél több kórházi kezelés esetén az esélyhányados 2.45; p=0.001) mutatta (Bolstad et al., 2011).

## AZ ANTIPSZICHOTIKUM KOMBINÁCIÓK HATÉKONYSÁGÁRA IRÁNYULÓ VIZSGÁLATOK

### *Első generációs antipszichotikumok (FGA)*

Aránylag kevés olyan randomizált, kontrollált vizsgálat található az irodalomban, ami különböző antipszichotikum kombinációk hatékonyságát vizsgálta. A legkorábbi ilyen típusú vizsgálatokban első generációs antipszichotikumokat kombináltak egymással (Barrett et al., 1957; Talbot, 1964; Chien és Cole, 1973; Yagi, 1976; Nishikawa et al., 1985; Higashima et al., 2004). Ezekben a vizsgálatokban klórpromazin, flufenazin, haloperidol, thiotixen, pimozid, levomepromazin és trifluoperazin kezelést

alkalmaztak monoterápiában, illetve kombinációban. Bár több vizsgálatban is (Barrett et al., 1957; Higashima et al., 2004; Nishikawa et al., 1985; Chien és Cole, 1973) – különböző szempontok szerint értékelve – hatékonyabbnak találták a kombinált kezelést, az összesített eredményekből készült metaanalízis (Correll et al., 2009), a hatékonyság hiányának a vizsgálatokban használt definíciói alapján nem talált szignifikáns különbséget az FGA-k monoterápiában és kombinált terápiában mutatott hatékonysága között.

Az elmúlt 25 évet áttekintve egyetlen randomizált kontrollált vizsgálatot tudtunk azonosítani az irodalomban (Higashima et al., 2004), amelyben FGA monoterápiát kombinált terápiával hasonlítottak össze. Ebben a kis mintán (n=19) végzett japán vizsgálatban a haloperidol-levomepromazin kombinációt szignifikánsan hatékonyabbnak találták az akut szkizofrén betegek agitációjának csökkentésében, mint a haloperidol monoterápiát.

### **Második generációs antipszichotikumok (SGA)**

#### *Clozapint tartalmazó kombinációk*

A második generációs antipszichotikumok kombinációival folytatott randomizált kontrollált vizsgálatok többségében clozapint kombináltak vagy FGA-val (klórpromazin) (Potter et al., 1989; Zhang és Xu, 1989), vagy SGA-val (Wang et al., 1994; Liu et al., 1996; Zhu et al., 1999; Shiloh et al., 1997; Peng et al., 2001; Xie és Ni, 2001; Anil Yagcioglu et al., 2005; Honer et al., 2006; Freudenreich et al., 2007; Josiassen et al., 2005). Az SGA-k közül a korábbi 4 vizsgálatban sulpiriddel (Shiloh et al., 1997; Zhu et al., 1999; Liu et al., 1996; Wang et al., 1994; Shiloh et al., 1997), a későbbi 6 vizsgálatban risperidonnal (Peng et al., 2001; Xie és Ni, 2001; Anil Yagcioglu et al., 2005; Josiassen et al., 2005; Honer et al., 2006; Freudenreich et al., 2007) kombinálták a clozapint. A vizsgálatok egymásnak ellentmondó eredményekre jutottak. Egyes randomizált kontrollált vizsgálatokban (Freudenreich et al., 2007; Josiassen et al., 2005) előnyösebbnek találták a clozapinhoz adott risperidon hatását a clozapin+placebónál, más vizsgálatokban azonban (Anil Yagcioglu et al., 2005; Honer et al., 2006) nem tudtak különbséget kimutatni ugyanezen két terápia között. A vizsgálatokból készült metaanalízisben (Correll et al., 2009) a clozapint tartalmazó kombinált kezeléseket a hatékonyság hiányának a vizsgálatokban használt definíciói alapján szignifikánsan hatékonyabbnak mutatkoztak, mint a clozapint nem tartalmazó kombinációk. A rendelkezésre álló eredmények ellentmondásos voltának hangsúlyozása mel-

lett ugyancsak a clozapint tartalmazó kombinációkat ítélte hatékonyabbnak a legtöbb megjelent kritikai áttekintés is (Fleischhacker és Uchida, 2012).

#### *Clozapint nem tartalmazó kombináció*

Egyetlen randomizált kontrollált vizsgálatot tudtunk azonosítani, amelyik olyan antipszichotikum kombinációt vizsgált, amelyben nem volt clozapin (Kotler et al., 2004). A vizsgálatban olanzapin monoterápiát hasonlítottak olanzapin-sulpirid kombinációhoz. 8 hetes kezelés után sem a pozitív, sem a negatív tünetekben nem tudtak szignifikáns változást kimutatni a két csoport között, miközben a Hamilton Depressziós Skála a kombinált kezelésben részesülő csoportban a depressziós tünetek szignifikáns mértékű csökkenését jelezte.

### **MEGBESZÉLÉS**

Terápiarezisztens szkizofrén betegek kezelésében a kombinált antipszichotikus terápia a klinikai gyakorlatban széles körben alkalmazott (Bolstad et al., 2011; Faries et al., 2005; Országos Egészségbiztosítási Pénztár, 2008), miközben a módszer előnyeit továbbra sem támasztják alá egyértelmű bizonyítékok. Áttekintésünkben a rendelkezésre álló vizsgálati eredményeket foglaltuk össze. A FGA-k használata – főként kedvezőtlen mellékhatás-profiljuk miatt – az utóbbi évtizedekben jelentős mértékben visszaszorult. Ennek megfelelően FGA-k kombinálásával végzett vizsgálatokat is főként a 1970-es és 80-as években végeztek, az utóbbi 25 évből összesen egyet tudtunk azonosítani az irodalomban (Higashima et al., 2004). Az ezekből a vizsgálatokból készült metaanalízis (Correll et al., 2009) nem tudott szignifikáns különbséget kimutatni az FGA monoterápia és kombináció között. Ennek alapján két FGA hosszútávú kombinálása nem javasolható.

A terápiarezisztens esetek kezelésében az első jelentős előrelépést a clozapin megjelenése jelentette. Azoknál a betegeknél, akik a clozapin monoterápiára sem adtak megfelelő terápiás választ, joggal merülhetett fel a klinikusban a clozapin kombinálásának lehetősége egy nagy D<sub>2</sub> receptor affinitású FGA-val. Indok lehet a kombináció alkalmazására az is, ha a per os alkalmazott clozapin kezeléssel a beteg nem működik megfelelően együtt. Ilyenkor kis dózisu depo injekcióval való kiegészítéssel lehet szerencsés esetben jobb terápiás eredményt elérni.

A SGA-k megjelenésük után rövidesen – az FGA-kal azonos hatékonyságuk és kedvezőbb mellékhatás-profiljuk miatt – a szkizofrénia terápiájának első vonalába kerültek (Kane et al., 2003). Az utóbbi két évtizedben a kombinációkban is leggyakrabban kü-

lönböző SGA-kal egészítették ki a clozapin terápiát. Ugyanakkor a vizsgálatok metaanalízise ezeket a kombinációkat nem találta szignifikánsan hatékonyabbnak, mint a SGA monoterápiát (Correll et al., 2009). A kombinációk közül Correll és munkatársai elemzése alapján a FGA SGA-val való kombinálása az, amelyik mind a FGA, mind a SGA monoterápiával összehasonlítva szignifikánsan hatékonyabbnak mutatkozott (Correll et al., 2009). Ezekben a kombinációkban a SGA minden esetben clozapin volt. A két – nem clozapin – SGA kombinációjából álló terápiát a fenti metaanalízis nem találta hatékonyabbnak az SGA monoterápiánál. Fontos szempont a terápia költsége. A kombinált terápia költségei a legtöbb esetben magasabbak a monoterápia költségeinél, előnyei ugyanakkor eddig nem nyertek igazolást (Stahl, 2002b; Goodwin et al., 2009). Ennek okai között szerepelhet az is, hogy a kombinált kezelések vizsgálata nehéz és költséges, és ezekkel a gyógyszergyártók nem foglalkoznak.

Az akut szkizofrén betegek kórházi kezelése során a kombináció melletti döntésben lényeges szerepe lehet az időfaktoroknak is. Egy adott antipszichotikum hatástalanságának kimondásához – különböző definíciók szerint (Quintero et al., 2011) – 4-8 héten át, megfelelő dózisban történő adagolás szükséges. Kombinációk alkalmazása esetén a teljes hatás kialakulásához szükséges idő akár 10 hét is lehet (Correll et al., 2009). Ugyanakkor a 22/2008. (V. 26.) EüM rendelet szerint a pszichózis normatív ápolási ideje 60 éves kor alatt 22 nap. E fölött a határidő fölött a beteg HBCS finanszírozott aktív ágyon történő további kezelése egyre növekvő veszteséget okoz az adott osztálynak. Ez azt jelenti, hogy a kezelőorvosnak 3 hét és 1 nap alatt kellene megtalálnia, esetleg több szert is alkalmazva, a beteg számára megfelelő kezelést, miközben ennyi idő alatt – az ajánlások alapján (Quintero et al., 2011) – az sem dönthető el, hogy az elsőnek választott szer kellően hatékony-e. Amennyiben nem tapasztalunk kellő javulást, ennek 3 hét után az is oka lehet, hogy még nem telt el elegendő idő a szer hatásának kialakulásához. A másik oldalról viszont a finanszírozási nyomás miatt, illetve a súlyos pszichotikus állapotban lévő beteg veszélyeztető tünetei miatt sincs idő 4-6 hetet várni a megfelelő hatás kialakulásáig. Ilyenkor a terápiás hatás megjelenésének gyorsítására, a hatás fokozására kínálkozó lehetőség a kombináció alkalmazása. A korábbi vizsgálatok is azt mutatták, hogy a súlyosabb állapotú, alacsonyabb GAF és magasabb PANSS értékeket mutató betegek részesültek kombinált antipszichotikus terápiában (Bolstad et al., 2011), akik ugyanolyan mértékű javulás eléréséhez

több mint 80%-kal magasabb klórpromazin ekvivalens dózist kaptak és szignifikánsan (átlagosan 8,5 nappal) hosszabb ápolási időt regisztráltak náluk (Centorrino et al., 2004). A súlyosabb és terápia rezisztensebb betegeknek az orvosok nagyobb adag gyógyszert rendelnek, így az idézett adatokból nem állapítható meg, hogy kisebb adaggal ugyanaz az eredmény elérhető-e. A dózis – hatás összefüggések ezért nyílt vizsgálatokban nem tesztelhetők.

Kérdés ugyanakkor, hogy ha sikerült az antipszichotikum kombinációval megfelelő javulást elérni, lehetséges-e később fenntartó kezelésként visszatérni monoterápiára. Egy japán vizsgálatban keresték erre a kérdésre a választ (Suzuki et al., 2004). A vizsgálat részeként összesen 44 járó és fekvőbeteg került átállításra kombinált terápiáról monoterápiára. Közülük 34-nél az átállítás eredményesnek bizonyult, 10 beteg állapota még javult is a monoterápiára váltás után. 10 beteg esetében a váltás után állapotromlás következett be. Az, hogy a betegek többsége stabil állapotban maradt, vagy javult az átállítás után azt jelzi, hogy a betegek állapotának stabilizálódását követően a monoterápiára való visszatérés mérlegelendő alternatíva. Egy 127 beteg bevonásával végzett randomizált vizsgálatban is a kombinált terápiáról monoterápiára váltás következményeit vizsgálták (Essock et al., 2011). A betegek 69%-ánál a monoterápiára váltás után – változatlan pszichés állapotot jelző PANNS értékek mellett – a betegek BMI értéke csökkent a vizsgálat 6 hónapja alatt, miközben a kombinált kezeléssel lévő betegek BMI értéke növekedett ugyanezen periódusban. Ugyanakkor a kombinált kezelés folytatására randomizált betegek magasabb arányban (86%) maradtak a beállított terápián, miközben a monoterápiára állított csoportban ez az érték csak 69% volt. A monoterápiáról váltó betegek többségénél az eredeti kombináció került visszaállításra. A szerzők kiemelték, hogy a vizsgált betegek 2/3-ának előnyös volt a monoterápiára váltás.

A rendelkezésre álló csekély számú vizsgálat számos kérdést nyitva hagy. Alig néhány olyan antipszichotikum van (klórpromazin, clozapin, szulpirid, risperidon), amelyeknek a kombinációival több vizsgálat is foglalkozott, miközben számos hatóanyag-gal kapcsolatban (quetiapin, ziprasidon, paliperidon, amisulpirid, stb.) egyetlen vizsgálati eredményt sem tudtunk azonosítani. Az antipszichotikum kombinációk tudományosan is megalapozott alkalmazásához további vizsgálatokra lenne szükség, amit számos egyéb tényező mellett nehezít, hogy ezek a kezelések leggyakrabban az átlagosnál súlyosabb, monoterápiára rezisztens betegeknek kerülnek alkalmazásra (Bolstad et al., 2011).

## AJÁNLÁS

**Kombinálás előtt:**

1. ha 2-3 hét monoterápia után nincs megfelelő terápiás válasz, dóziszemelés a maximális terápiás dóziszig (ha a beteg tolerálja)
2. az adott szer megfelelő ideig (min. 8 hétig) történő alkalmazása monoterápiában
3. ha két különböző csoportba tartozó antipszichotikum megfelelő dózisban, megfelelő ideig adva hatástalan; váltás clozapin monoterápiára

**Ha kombinálunk:**

clozapinnal való kombinációtól várható leginkább eredmény.

A közlemény az első szerző 2011. 10. 08-án, a XIV. Neuropszichofarmakológiai Kongresszuson, Tihanyban elhangzott előadása, valamint a második és harmadik szerző 2012. 05. 22-én, a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinikájának a szakorvosok folyamatos továbbképzése keretében elhangzott előadása alapján készült.

**Levezető szerző:** dr. Gazdag Gábor, Egyesített Szent István és Szent László Kórház-Rendelőintézet, Addiktológiai és Pszichiátriai Ambulancia, 1097 Budapest, Gyáli út 5-7. Tel.: 455-8125. e-mail: gazdag@lamb.hu

## IRODALOM

4. Anil Yagcioglu, A. E., Kivircik Akdede, B. B., Turgut, T. I., Tumuklu, M., Yazici, M. K., Alptekin, K., Ertugrul, A., Jayathilake, K., Gogus, A., Tunca, Z., Meltzer, H. Y. (2005) A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry*, 66:63-72.
5. Asenjo Lobos, C., Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Hunger, H., Schmid, F., Schwarz, S., Leucht, S. (2010) Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*:CD006633.
6. Baran, B., Bitter, I., Ungvari, G. S., Gazdag, G. (2008) A görcskezelt szünetelés. *Neuropsychopharm Hung* 10:275-279.
7. Barrett, W. W., Elsworth, R. B., Clark, L. D., Ennis, J. (1957) Study of the differential behavioral effects of reserpine, chlorpromazine, and a combination of these drugs in chronic schizophrenic patients. *Dis Nerv Syst*, 18:209-215.
8. Bitter, I. (2005) Antipszichotikumok. Rövid történeti áttekintés. *LAM*, 15:S4-S7.
9. Bitter, I., Czobor, P., Dossenbach, M., Volavka, J. (2005) Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: a prospective naturalistic study (IC-SOHO). *Eur Psychiatry*, 20:403-8.
10. Bitter, I., Treuer, T., Dyachkova, Y., Martenyi, F., McBride, M., Ungvari, G. S. (2008) Antipsychotic prescription patterns in outpatient settings: 24-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study. *Eur Neuropsychopharm*, 18:170-80.
11. Bolstad, A., Andreassen, O. A., Rossberg, J. I., Agartz, I. M., Tanum, L. (2011) Previous hospital admission and disease severity predict the use of antipsychotic combination treatment in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 11:126.
12. Buchanan, R. W., Breier, A., Kirkpatrick, B., Ball, P., Carpenter, W. T., Jr. (1998) Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am J Psychiatry*, 155:751-60.
13. Centorrino, F., Goren, J. L., Hennen, J., Salvatore, P., Kelleher, J. P., Baldessarini, R. J. (2004) Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *Am J Psychiatry*, 161:700-6.
14. Chien, C. P., Cole, J. O. (1973) Depot phenothiazine treatment in acute psychosis: a sequential comparative clinical study. *Am J Psychiatry*, 130:13-8.
15. Correll, C. U., Rummel-Kluge, C., Corves, C., Kane, J. M., Leucht, S. (2009) Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Bull*, 35:443-57.
16. Elkis, H. History and current definitions of treatment-resistant schizophrenia. In: Elkis, H., Meltzer, H. Y. Eds.), *Therapy-resistant Schizophrenia Advances in Biological Psychiatry*. Karger, Basel; 2010, pp.1-8.
17. Essock, S. M., Schooler, N. R., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Rojas, I., Jackson, C., Covell, N. H. (2011) Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. *Am J Psychiatry*, 168:702-8.
18. EüM (2005) Az Egészségügyi Minisztérium Szakmai Protokollja: Szkizofrénia. Egészségügyi Közlöny, LV.
19. Faries, D., Ascher-Svanum, H., Zhu, B., Correll, C., Kane, J. (2005) Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. *BMC Psychiatry*, 5:26.
20. Fleischhacker, W. W., Uchida, H. (2012) Critical review of antipsychotic polypharmacy in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*:1-11.
21. Freudenreich, O., Goff, D. C. (2002) Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. *Acta Psychiatr Scand*, 106:323-30.
22. Freudenreich, O., Henderson, D. C., Walsh, J. P., Culhane, M. A., Goff, D. C. (2007) Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophrenia Res*, 92:90-4.
23. Gardos, G. A tardív diszkinézia és a tradicionális neuroleptikumok egyéb mellékhatásai. In: Bitter, I., Füredi, J. Eds.), *Szkizofrénia. Cserépfalvi és Psychoeducatio*, Budapest; 1994, pp.173-188.
24. Goodwin, G., Fleischhacker, W., Arango, C., Baumann, P., Davidson, M., de Hert, M., Falkai, P., Kapur, S., Leucht, S., Licht, R., Naber, D., O'Keane, V., Papakostas, G., Vieta, E., Zohar, J. (2009) Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, March 2008, Nice. *Eur Neuropsychopharm*, 19:520-32.
25. Higashima, M., Takeda, T., Nagasawa, T., Hirao, N., Oka, T., Nakamura, M., Kitamura, M., Koshino, Y. (2004) Combined therapy with low-potency neuroleptic levomepromazine as an adjunct to haloperidol for agitated patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 19:380-1.
26. Hippus, H. (1989) The history of clozapine. *Psychopharmacology*, 99:S3-S5.

27. Honer, W. G., Thornton, A. E., Chen, E. Y., Chan, R. C., Wong, J. O., Bergmann, A., Falkai, P., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P. J., Stip, E., Williams, R., MacEwan, G. W., Wasan, K., Procyshyn, R. (2006) Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *NEJM*, 354:472-82.
28. Josiassen, R. C., Joseph, A., Kohegyi, E., Stokes, S., Dadvand, M., Paing, W. W., Shaughnessy, R. A. (2005) Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*, 162:130-6.
29. Kane, J. M., Leucht, S., Carpenter, D., Docherty, J. P. (2003) The expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry*, 64 Suppl 12:5-19.
30. Kotler, M., Strous, R. D., Reznik, I., Shwartz, S., Weizman, A., Spivak, B. (2004) Sulpiride augmentation of olanzapine in the management of treatment-resistant chronic schizophrenia: evidence for improvement of mood symptomatology. *Int Clin Psychopharmacol*, 19:23-26.
31. Kovacs, G. (2011) A szkizofrénia gyógyszeres kezelése. *Neuropsychopharm Hung* 13:239-247.
32. Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., McGlashan, T. H., Miller, A. L., Perkins, D. O., Kreyenbuhl, J., Association, A. P., Guidelines, S. C. o. P. (2004) Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*, 161:1-56.
33. Liu, Q., Li, X., Zhang, Y. (1996) The treatment effect of combined clozapine and sulpiride on negative symptoms of schizophrenia. *Chin J Psychiatry*, 29:87-90.
34. Meltzer, H. Y. (1995) Clozapine: is another view valid? *Am J Psychiatry* 152:821-825.
35. Meltzer, H. Y., Alphas, L., Green, A. I., Altamura, A. C., Anand, R., Bertoldi, A., Bourgeois, M., Chouinard, G., Islam, M. Z., Kane, J., Krishnan, R., Lindenmayer, J. P., Potkin, S. (2003) Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry*, 60:82-91.
36. Nemeroff, C. B., Lieberman, J. A., Weiden, P. J., Harvey, P. D., Newcomer, J. W., Schatzberg, A. F., Kilts, C. D., Daniel, D. G. (2005) From clinical research to clinical practice: a 4-year review of ziprasidone. *CNS spectrums*, 10:1-20.
37. NICE Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Adults in Primary and Secondary Care. NICE Clinical Guideline 82. Available at [www.nice.org.uk/CG82](http://www.nice.org.uk/CG82) [NICE guideline], 2009.
38. Nishikawa, T., Tsuda, A., Tanaka, M., Koga, I., Uchida, Y. (1985) Prophylactic effects of neuroleptics in symptom-free schizophrenics: roles of dopaminergic and noradrenergic blockers. *Biol Psychiatry*, 20:1161-6.
39. Országos Egészségbiztosítási Pénztár, Gyógyszerügyi Főosztály. Rendszeres antipszichotikus terápiában részesülő betegek számának alakulása az elmúlt három évben (Gyógyszerforgalmi adatok elemzése). 2008.
40. Pandurangi, A. K., Dalkilic, A. (2008) Polypharmacy with second-generation antipsychotics: a review of evidence. *J Psychiatric Pract*, 14:345-67.
41. Peng, H., Kuang, Y., Huang, X. (2001) A control study of risperidone in combination with clozapine in treating refractory schizophrenia. *J Mod Clin Med Bioeng*, 7:100-102.
42. Potter, W. Z., Ko, G. N., Zhang, L. D., Yan, W. W. (1989) Clozapine in China: a review and preview of US/PRC collaboration. *Psychopharmacology (Berl)*, 99 Suppl:S87-91.
43. Quintero, J., Barbudo del Cura, E., Lopez-Ibor, M. I., Lopez-Ibor, J. J. (2011) The evolving concept of Treatment-Resistant Schizophrenia. *Acta Espan Psiquiatr*, 39:236-50.
44. Shiloh, R., Zemishlany, Z., Aizenberg, D., Radwan, M., Schwartz, B., Dorfman-Etrog, P., Modai, I., Khaikin, M., Weizman, A. (1997) Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Brit J Psychiatry*, 171:569-73.
45. Stahl, S. M. (2002a) Antipsychotic polypharmacy: evidence based or eminence based? *Acta Psychiat Scand*, 106:321-2.
46. Stahl, S. M. (2002b) Antipsychotic polypharmacy: squandering precious resources? *J Clin Psychiatry*, 63:93-4.
47. Suzuki, T., Uchida, H., Tanaka, K. F., Nomura, K., Takano, H., Tanabe, A., Watanabe, K., Yagi, G., Kashima, H. (2004) Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7:133-42.
48. Talbot, D. R. (1964) Are Tranquilizer Combinations More Effective Than a Single Tranquilizer? *Am J Psychiatry*, 121:597-600.
49. Wang, C. H., Qin, T. F., Lin, Y. L., Zhao, X. F. (1994) A clinical effect and following-up study about sulpiride and clozapine for 105 cases of the schizophrenia type. *J Xinxiang Med Coll*, 11:148-151.
50. Weinbrenner, S., Assion, H. J., Stargardt, T., Busse, R., Juckel, G., Gericke, C. A. (2009) Drug prescription patterns in schizophrenia outpatients: analysis of data from a German health insurance fund. *Pharmacopsychiatry*, 42:66-71.
51. Xie, C., Ni, X. L. (2001) The compared study of treating schizophrenia with risperidone combining clozapine. *J Prev Med Inform*, 17:245.
52. Yagi, G. (1976) A double-blind controlled study on the usefulness of caripramine-chlorpromazine combination in the pharmacotherapy of chronic schizophrenic patients. *Clin Eval*, 3:351-403.
53. Zhang, L., Xu, Y. (1989) A comparison study on treatment effect of clozapine, chlorpromazine and the combination of clozapine and chlorpromazine in schizophrenia. *Chin J Nerv Ment Dis*, 5:306-308.
54. Zhu, Y., Zhang, S., Zhang, D. (1999) A controlled trial comparing chlorimipramine and sulpiride as adjunct to clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychol Med*, 9:204-205.

## **Antipsychotic combinations in the treatment of schizophrenia. A review of the literature**

Main indication for antipsychotic medication is the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. Influential protocols in the treatment of schizophrenia recommend the use of antipsychotics in monotherapy. In case of therapy resistance, combination of antipsychotics is a feasible option. Applying antipsychotics in combination is common in clinical practice, although existing efficacy and safety data concerning antipsychotic combinations are scarce. Authors, after reviewing existing scientific data, make attempt to give recommendations for combined antipsychotic therapy in everyday clinical practice.

**Keywords:** antipsychotics, combination, schizophrenia, monotherapy