

**Augmentacja leczenia przeciwpsychotycznego glicyną
może zmniejszać nasilenie objawów depresyjnych
oraz pozapiramidowych u chorych na schizofrenię
– wyniki wstępnego 10-tygodniowego badania otwartego**

**Augmentation of antipsychotics with glycine may ameliorate
depressive and extrapyramidal symptoms in schizophrenic patients
– a preliminary 10-week open-label study**

Dominik Strzelecki¹, Paweł Kropiwnicki², Jolanta Rabe-Jabłońska¹

¹Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych UM w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Rabe-Jabłońska

²Klinika Psychiatrii Młodzieżowej I Katedry Psychiatrii UM w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Gmitrowicz

Summary

Aim. The objective of this study was to analyze the changes in depressive and extrapyramidal symptomatology during glycine augmentation of antipsychotic treatment in patients with schizophrenia.

Materials and methods. Twenty-nine schizophrenic patients (ICD-10) with predominant negative symptoms in stable mental state participated in a 10-week open-label prospective study. Patients received stable doses of antipsychotic drugs for at least 3 months before glycine application. During the next 6 weeks patients received augmentation of antipsychotic treatment with glycine (up to 60 g per day). The first and last two weeks of observation were used to assess stability of mental state. Symptom severity was assessed using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), and the Simpson-Angus Extrapyramidal Symptom Rating Scale (SAS).

Results. In the studied group after 6 weeks of administration of glycine a significant improvement in depressive symptoms (reduced scores by 25.8% in HDRS, $p < 0.001$) and reduced scoring in mood symptoms of PANSS were observed. In SAS a reduction of extrapyramidal symptoms' severity ($p < 0.05$) was also noted. Two weeks after the glycine augmentation the symptom severity in the HDRS, PANSS, and SAS remained at similar levels.

Conclusions. Glycine augmentation of antipsychotic treatment may reduce the severity of depressive and extrapyramidal symptoms. Glycine use was safe and well tolerated.

Słowa kluczowe: schizofrenia, glicyna, receptor NMDA, układ glutaminergiczny, objawy afektywne, objawy pozapiramidowe

Key words: schizophrenia, glycine, NMDA receptor, glutamatergic system, affective symptoms, extrapyramidal symptoms

Wstęp

Objawy depresyjne u chorych na schizofrenię są przedmiotem poważnego zainteresowania od stosunkowo niedługiego czasu. Mimo że objawy te często towarzyszą psychozie schizofrenicznej – są obecne tak w jej ostrym okresie (nawet u około połowy pacjentów), jak również po ustąpieniu objawów wytwórczych (obecne u około 4–25% pacjentów) [1, 2]. Podobnie jak w zaburzeniach innych niż schizofrenia objawy depresji powodują istotne konsekwencje: rosnące ryzyko samobójcze, ryzyko rozwoju uzależnień, pogłębienie trudności w codziennym funkcjonowaniu, pogorszenie się jakości życia, obniżenie współczynników współpracy pacjenta w terapii [3–7].

Uzyskanie pełnej remisji funkcjonalnej – oprócz ustąpienia objawów pozytywnych, negatywnych oraz poprawy funkcjonowania poznawczego – zależy też od obecności objawów depresyjnych (często trudnych do odróżnienia od pierwotnych objawów negatywnych). Jakość życia pacjentów poprawia się również wraz ze zmniejszeniem się nasilenia objawów pozapiramidowych [8].

Substancje „glutaminergiczne” mają potencjał przeciwdepresyjny. Mowa tu o kagonistach receptora NMDA (od N-metylo-Dasparaginianu) – glicynie, cykloserynie [9–11], ale również, co ciekawe, o antagonistach tego receptora (ketaminie, memantynie) [12–14]. Substancje działające na inne receptory tego układu, jak np. modulatory glutaminergicznych receptorów metabotropowych [15] i ampakiny (CX516) przyciągają coraz większą uwagę [16]. Wpływ na układ kwasu glutaminowego mają leki o ugruntowanej pozycji klinicznej, np. wtórnie na uwalnianie glutaminianu wpływa lamotrygina, która zapobiega epizodom depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej [17].

Grupa badana

Do badania zakwalifikowano 32 chorych, którzy spełniali następujące kryteria:

1. rozpoznanie schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi (według ICD-10 i PANSS),
2. wiek od 18 do 55 lat,
3. przez co najmniej 3 miesiące – poprzedzające włączenie do badania – przyjmowanie stałych dawek leków przeciwpsychotycznych (klasycznych i II generacji, ustalone na podstawie dokumentacji medycznej i wywiadu),
4. brak współistniejących ciężkich schorzeń somatycznych i neurologicznych,
5. wykluczenie uzależnienia od alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych oraz intoksykacji w ostatnich 3 miesiącach (dotyczy opiatów, kokainy, halucynogenów, amfetaminy, kanabinoli),
6. wykluczenie ciąży i karmienia piersią.

Kobiety biorące udział w badaniu zostały poinformowane o konieczności przyjmowania doustnej antykoncepcji lub stosowania podczas współżycia metody tzw. podwójnej bariery (np. prezerwatywa i kapturek).

Uczestnicy badania byli w większości pacjentami poradni psychiatrycznych z terenu województwa łódzkiego, głównie leczącymi się w Przyklinicznej Poradni

Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. 3 osoby były początkowo hospitalizowane na oddziałach CSK – hospitalizacja obejmowała zwykle pierwsze kilka tygodni badania, żaden pacjent nie przebywał w szpitalu przez okres całego badania.

Uczelniana Komisja Etyki Badań Naukowych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wyraziła zgodę na zrealizowanie projektu badania (Decyzja Komisji Etycznej nr RNN/1121/99).

29 osób ukończyło badanie i tej grupy dotyczy dalsza analiza.

W badanej grupie było 13 kobiet i 16 mężczyzn, wśród chorych przeważali ludzie młodzi z kilkuletnią historią choroby (średnia wieku ok. 32 lat, długość trwania choroby ok. 8,4 roku), mający za sobą średnio 2 hospitalizacje. Nasilenie objawów negatywnych należy uznać za umiarkowane, zaś objawów afektywnych, wytwórczych i psychopatologii ogólnej za łagodne (tabela 1).

Tabela 1. Wyniki osiągnięte w podskalach oraz punktacja całkowita PANSS

Parametr	Wizyta 1		Wizyta 2		Zmiana			p (Wilcoxon)
	Średnia	SD	Średnia	SD	Średnia	SD	%	
PANSS_P	12,00	4,192	11,069	4,026	-0,931	1,926	-7,8	p < 0,05
PANSS_N	25,69	5,00	21,55	4,57	-4,14	1,75	-16,1	p < 0,001
PANSS_G	36,14	6,15	31,72	5,51	-4,41	3,09	-12,2	p < 0,001
PANSS_T	73,83	11,98	64,35	11,08	-9,48	5,55	-12,8	p < 0,001

PANSS_P, PANSS_N, PANSS_G – punktacja w podskalach objawów pozytywnych, negatywnych i psychopatologii ogólnej PANSS, PANSS_T – całkowita punktacja PANSS, SD – odchylenie standardowe, p – poziom istotności

7 pacjentów przyjmowało klasyczne leki przeciwpsychotyczne (perazyne – 2, sulpiryd – 2, zuklopentiksol – 1, flupentiksol – 1, perfenazyne – 1), 15 leki II generacji (olanzapinę – 7, risperidon – 6, kłozapinę – 2), pozostałych 7 chorych leki z obu grup jednocześnie (olanzapinę + sulpiryd – 3 osoby, olanzapinę + flupentiksol – 2 osoby, olanzapinę + perfenazyne, risperidon + haloperidol – po jednej osobie). Pacjenci nie przyjmowali leków przeciwdepresyjnych i substancji o działaniu antycholinergicznym (biperiden, pridinol).

Badania nie ukończyło 3 pacjentów.

Metoda

Badanie składało się z 3 części: pierwsze 2 tygodnie po włączeniu pacjentów do badania służyły obserwacji stabilności stanu psychicznego (wizyty W1 i W2) za pomocą Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (Positive and Negative Syndrome Scale – PANSS). Przez kolejne 6 tygodni (W2–W6) pacjenci otrzymywali glicynę w dawce 0,8 g/kg masy ciała, maksymalnie 60 g/dobę oraz dotychczas stosowane leki przeciwpsychotyczne w niezmiennych dawkach. Ostatnia wizyta (W7), 2 tygodnie po zakończeniu przyjmowania glicyny, służyła ocenie stanu psychicznego, trwałości

efektu stosowania glicyny oraz ewentualnych skutków klinicznych jej odstawienia. Wizyty badania zaplanowano w następującym porządku: 2 tygodnie po wizycie, na której włączono pacjenta do badania (W1), wyznaczona była wizyta W2, na której rozpoczynano podawanie glicyny. W tygodniowych odstępach od W2 odbywały się kolejno wizyty W3 i W4, następnie po 2 tygodniach wizyta W5, a po kolejnych 2 tygodniach wizyta W6, na której odstawiano glicynę. Po kolejnych 2 tygodniach oceniano stabilność stanu psychicznego na wizycie W7. Psychiatrycznymi narzędziami zastosowanymi do oceny nasilenia objawów schizofrenii na każdej z wizyt były PANSS i Skala Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS). We wcześniejszych publikacjach przedstawiono zmianę następującą u tej grupy pacjentów po augmentacji glicyną w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych i zaburzeń funkcji poznawczych [18, 19].

Najczęściej stosowanym obecnie narzędziem do oceny nasilenia objawów z kręgu afektywnego w schizofrenii jest skala Calgary. W opisywanym badaniu zastosowano 17-punktową Skalę Depresji Hamiltona, ponieważ właśnie ona była wykorzystywana w podobnych, wcześniej opublikowanych badaniach. Wybór HDRS związany był również ze stosunkowo szerokim spektrum badanych objawów (oprócz typowych objawów depresyjnych badane były również somatyzacja, utrata masy ciała, lęk). Analizowano także wybrane podpunkty PANSS, które opisują objawy afektywne.

Do oceny nasilenia objawów pozapiramidowych użyto popularnej skali Simpsona Angusa (Simpson-Angus Scale – SAS).

Wszystkim pacjentom na wizytach W1 i W2 wykonywano standardowe badania krwi (morfologia krwi, badania biochemiczne, stężenia elektrolitów) oraz elektrokardiogram. Założono, że odstępstwo od ustalonego terminu wizyty mogło wynosić maksymalnie 2 dni.

Preparat glicyny

Stosowano glicynę (krystalizat) produkcji MERCK Germany KGaA, nr katalogowy 5.00190 (zaznaczono zgodność z farmakopeą europejską, brytyjską i amerykańską). Była ona ważona odpowiednio do masy ciała (0,8 g/kg masy ciała/dobę/3 dawki). Pacjenci byli instruowani o porach i sposobie przyjmowania środka (rozpuszczanie w około 1/2 szklanki wody, względnie soku pomarańczowego, 3x dziennie).

Metody statystyczne

Normalność rozkładów sprawdzono za pomocą testu Shapiro-Wilka, do oceny zmian parametrów stosowano test Wilcoxon. Za statystycznie znamienne uznano poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki

Objawy depresyjne

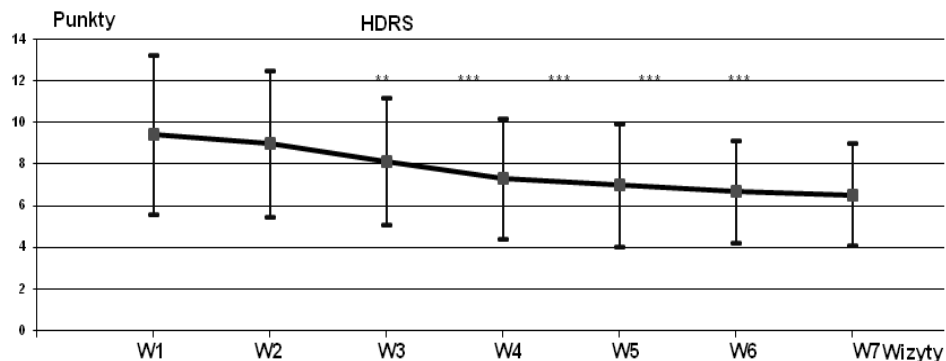
Liczba i średnie nasilenie objawów depresyjnych były w grupie niskie, u żadnego z pacjentów nie rozpoznawano łagodnego epizodu depresji, jednak podczas augmen-

tacji glicyną obserwowano konsekwentne zmniejszanie się punktacji w skali HDRS. Dane uzyskane w skali HDRS przedstawiają tabela 2 oraz wykres 1.

Tabela 2. Porównanie średniej punktacji w HDRS uzyskanej przez badanych na kolejnych wizytach (W1–W7). SD – odchylenie standardowe, p – poziom istotności

Wizyty	Średnia	SD	Średnia różnic	SD różnic	% zmian	p
W1	9,41	3,82	0,45	1,40	5,0	ns
W2	8,97	3,52	0,00	0,00	0,0	-
W3	8,10	3,06	-0,86	1,38	-9,6	p < 0,01
W4	7,28	2,91	-1,69	1,93	-18,8	p < 0,001
W5	6,97	2,96	-2,00	2,07	-22,3	p < 0,001
W6	6,66	2,48	-2,31	2,25	-25,8	p < 0,001
W7	6,52	2,47	-2,45	2,29	-27,3	p < 0,001

Wykres 1. Zmiany średniej wartości punktacji HDRS



Istotność określona w odniesieniu do wizyty W2: ** p < 0,01; *** p < 0,001. Wąsy na wykresie oznaczają wartości odchylenia standardowego

W porównaniu z W2 istotna statystycznie poprawa w zakresie objawów depresyjnych odnotowana została od wizyty W3 (p < 0,01) i dla całej grupy stwierdzono obniżenie punktacji o 25,8% na wizycie W6 (p < 0,001). Po odstawieniu glicyny nasilenie objawów depresyjnych utrzymywało się na podobnym poziomie, na W7 obniżenie punktacji względem W2 wyniosło 27,3% (p < 0,001).

Analizę punktacji uzyskanej w punktach PANSS oceniających nasilenie objawów afektywnych przedstawia tabela 3 – na następnej stronie.

Do objawów, które można zakwalifikować w PANSS jako objawy depresyjne, należą lęk (G2) oraz depresja jako objaw (G6), ale i te objawy mogą mieć podłoże psychotyczne. Pozostałe analizowane tu objawy (G1, G3, G4, G7, G11, G13) mogą być, choć w mniejszym stopniu, związane z zaburzeniami nastroju u chorych na schizofrenię.

Tabela 3. Ocena nasilenia i zmiany wybranych objawów PANSS na wizytach W2 i W6

Objaw	Średnia W2	SD	Średnia W6	SD różnic	% zmian	p
G1	2,10	1,15	1,93	1,00	-8,2	ns
G2	2,35	1,17	1,83	1,04	-22,1	p < 0,01
G3	2,07	1,03	1,90	1,01	-8,3	ns
G4	2,35	1,08	1,79	0,98	-23,5	p < 0,001
G6	2,28	1,13	1,79	1,05	-21,2	p < 0,01
G7	2,55	1,12	1,97	0,94	-23,0	p < 0,001
G11	3,07	0,75	2,59	0,68	-15,7	p < 0,001
G13	2,86	0,88	2,72	0,80	-4,8	p < 0,05

G1 – Troska o zdrowie, G2 – Lęk, G3 – Poczucie winy, G4 – Napięcie, G6 – Depresja, G7 – Zahamowanie ruchowe, G11 – Zaburzenia uwagi, G13 – Zaburzenia w sferze woli, SD – odchylenie standardowe, p – poziom istotności

W porównaniu z W2 istotna statystycznie poprawa w zakresie lęku (G2) odnotowana została od wizyty W5 (p < 0,05), punktacja dla całej grupy obniżyła się o 22,1% na wizycie W6 (p < 0,01). Po wizycie W6 nasilenie objawu utrzymywało się na podobnym poziomie.

Nasilenie depresji (w sensie objawu, G6) w porównaniu z W2 istotnie zmniejszyło się od wizyty W4 (p < 0,05) – dla całej grupy o 21,2% na wizycie W6 (p < 0,01).

Objawy pozapiramidowe

Analizę punktacji uzyskanej przez pacjentów w SAS przedstawia tabela 4.

Tabela 4. Porównanie średniej punktacji uzyskanej przez badanych w SAS na kolejnych wizytach (W1–W7)

Wizyty	Średnia	SD	Średnia różnic	SD różnic	% zmian	p
W1	2,93	3,40	0,17	0,54	6,3	ns
W2	2,76	3,31	0,00	0,00	0,0	-
W3	2,76	3,27	0,00	0,27	0,0	ns
W4	2,69	3,08	-0,07	0,37	-2,5	ns
W5	2,55	2,98	-0,21	0,73	-7,5	ns
W6	2,48	2,98	-0,28	0,70	-10,0	p < 0,05
W7	2,48	2,98	-0,28	0,70	-10,0	p < 0,05

SD – odchylenie standardowe, p – poziom istotności

W porównaniu z W2 istotna statystycznie poprawa w zakresie objawów pozapiramidowych zaobserwowana została dopiero na wizycie W6 (p < 0,05) – zmniejszenie punktacji w SAS o 10% dla całej grupy na wizycie W6. Po wizycie W6 wraz z za-

przestaniem podawania glicyny nasilenie objawów utrzymywało się po 2 tygodniach na podobnym poziomie.

Kwestie związane z bezpieczeństwem stosowania glicyny

Wśród osób (3 kobiety), które nie ukończyły badania, jedna została wycofana ze względu na spontaniczne wystąpienie objawów psychotycznych przed rozpoczęciem leczenia glicyną ale po podpisaniu formularza świadomej zgody. U drugiej pacjentki krótko po rozpoczęciu (druga doba) przyjmowania glicyny wystąpiły silne wymioty, trzecia po kilku dawkach glicyny zaczęła odczuwać nadmierną sedację – obie uczestniczki badania zrezygnowały z dalszego udziału w projekcie. Pozostali nie zgłaszali poważniejszych objawów niepożądanych. Czterech pacjentów zgłosiło uczucie pełności w brzuchu lub niezbyt nasilonych nudności, pojawiających się w pierwszych dniach leczenia, które nie spowodowały zakończenia udziału w badaniu, w ciągu tygodnia ustąpiły, często zmniejszały się po modyfikacji sposobu przyjmowania glicyny.

Omówienie

Wyniki nielicznych badań oraz doświadczenie kliniczne wskazują, że niektóre klasyczne neuroleptyki, np. haloperidol, chlorpromazyna czy flufenazyna, mają właściwości depresyjne, natomiast inne, np. sulpiryd, lewomepromazyna, flupentiksol, chlorprotyksen oraz większość leków II generacji, mogą wpływać na poprawę nastroju. Dodatkowo większość leków przeciwpsychotycznych redukuje poziom lęku i wykazuje działanie sedatywne.

Jeśli wymienione leki przeciwpsychotyczne nie są wystarczająco efektywne i objawy depresyjne utrzymują się, aktualne wytyczne zalecają ostrożne wykorzystanie leków przeciwdepresyjnych – zwykle z grupy SSRI, o podwójnym mechanizmie działania (wenlafaksyna, milnacipran) lub mirtazapiny [20].

Oprócz stosowania wymienionych powyżej leków – stosowanych od dziesięcioleci – poszukuje się nowych możliwości. Omawiany tu projekt jest jedną z takich prób. Ogromne znaczenie układu glutaminergicznego było teoretyczną podstawą do prób modulowania jego funkcji. Uważa się, że dysfunkcja glutaminergiczna, obok dysfunkcji dopaminergicznej, jest jednym z podstawowych funkcjonalnych i morfologicznych substratów symptomatologii negatywnej i kognitywnej, związanych z wczesnorozwojowym uszkodzeniem i nieprawidłowym rozwojem cytoarchitektury i połączeń międzylądźwoneuronalnych, wyrażonych zmniejszeniem gęstości neuronów, dendrytów, kolców dendrytycznych i synaps [21, 22]. Obecnie weryfikacja pod kątem wykorzystania klinicznego obejmuje co najmniej kilkanaście substancji oddziałujących na jonotropowe receptory glutaminianu (obecnie głównie NMDA), jak i na metabotropowe.

Korzystne efekty stosowania koagonistów NMDA może wiązać się z normalizacją zaburzonego przekaźnictwa glutaminergicznego, szczególnie w obrębie kory przedczołowej i układzie limbicznym. Być może leki glutaminergiczne, w tym przypadku koagoniści miejsca glicynowego receptora NMDA, uzupełniają działanie leków przeciwpsychotycznych, które bezpośrednio modulują przekaźnictwo dopami-

nergiczne i serotonergiczne. Podczas ich stosowania, oprócz korzystnego wpływu na objawy negatywne i prawdopodobnie kognitywne (choć dane na ten temat nie są jednoznaczne), obserwowano również zmniejszenie nasilenia objawów afektywnych, co odnotowano także w badanej przez nas grupie [23–25]. Odnotowana poprawa, jakkolwiek statystycznie istotna, klinicznie nie jest duża – zmniejszenie nasilenia objawów o 25,8%, z 8,97 do 6,66 punktu w HDRS. Efekt mógłby być wyraźniejszy przy większym nasileniu objawów depresyjnych w badanej grupie, ale – co może warte jest podkreślenia – w stosowanej wersji skali HDRS wyniki nie przekraczające 7 punktów oznaczają eutymię.

Odnotowane zmniejszenie nasilenia objawów pozapiramidowych należy interpretować raczej jako wyraz normalizacji przekąźnictwa dopaminergicznego (i cholinergicznego?), cech działania antycholinergicznego glicyny w badaniu nie odnotowano. Warto dodać, że w obserwowanych dotychczas grupach pacjentów zmiany w zakresie objawów pozapiramidowych podczas stosowania glicyny nie osiągały poziomu istotności statystycznej [26–28].

Stosowanie glicyny było bezpieczne, nie zaobserwowano podwyższenia ryzyka zaostrzenia objawów wytwórczych, co zdarza się podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych. Może to wskazywać na korzyści wynikające z jednoczesnego stosowania leków przeciwpsychotycznych z modulatorami glutaminergicznymi typu glicyny, działającymi korzystnie na objawy negatywne [23, 24], a prawdopodobnie również na objawy pozytywne choroby. Obserwowane zmniejszenie nasilenia objawów pozapiramidowych w badanej grupie w okresie stosowania glicyny powinno przekładać się na poprawę jakości życia i tolerancji leczenia przeciwpsychotycznego. Oczywiście ze względu na niedostatki metodologiczne badania (badanie wstępne bez grupy kontrolnej) wnioski trzeba formułować rozważnie.

Wnioski

W czasie augmentacji dotychczasowego leczenia przeciwpsychotycznego glicyną u badanych chorych na schizofrenię z dominującymi objawami negatywnymi obserwowano umiarkowaną poprawę w zakresie objawów depresyjnych, utrzymującą się 2 tygodnie po jej odstawieniu.

W badanej grupie nasilenie objawów pozapiramidowych po 6 tygodniach podawania glicyny i 2 tygodniach po jej odstawieniu było istotnie niższe niż przy rozpoczęciu jej stosowania.

Stosowanie glicyny było bezpieczne i dobrze tolerowane przez badanych.

Аугментация противопсихотического лечения глицином может уменьшить утяжеление депрессивных симптомов, а также и экстрапирамидных у больных шизофренией. Предварительное сообщение 10-тинедельного открытого исследования

Содержание

Задание. В работе оценено изменение утяжеления и числа депрессивных и экстрапирамидных симптомов во время применения глицина у больных шизофренией.

Материал и метод. Исследованная группа состояла из 29 больных шизофренией (классификация ИЦД-10) с доминирующими негативными симптомами (оценка в ПАНСС)

в стабильном психическом состоянии. Больные получали противопсихотические лекарства не менее 3 месяцев перед введением в лечение глицина. Исследование носило характер открытого проспективного исследования и продолжалось 10 недель. Всем пациентом, выбранным для исследования, кроме уже проводимого лечения антипсихотическими препаратами, вводили внутрь 6 недель глицин (до 60 г/сутки). Первые и последние 2 недели исследования служили наблюдениями стабильности психического состояния. На каждом визите перед и после периода применения глицина проводили оценку утяжеления симптомов при помощи пособий HDRS, PANSS, SAS.

Результаты. В исследованной группе после 6 недель введения глицина отмечено существенное улучшение в области симптоматологии депрессии (уменьшение пунктации на 28,5% в HDRS $p < 0,001$), а также уменьшение пунктации аффективных симптомов в PANSS и SAS отмечено уменьшение насилия экстрапирамидных симптомов после 6 недель аугментации глицином ($p < 0,05$). После 2 недель окончания аугментации глицином утяжеление симптомов в HDRS, PANSS, SAS удерживалось на прежнем уровне.

Выводы. Аугментация противопсихотического лечения глицином может уменьшить тяжесть депрессивных и экстрапирамидных симптомов. Аугментация глицином была безопасна и хорошо толерирована.

Ключевые слова: шизофрения, глицин, рецепторы глутаминэргическая система, аффективные симптомы, экстрапирамидные симптомы

Augmentation der antipsychotischen Behandlung mit Glycin kann die Intensität der depressiven und extrapyramidalen Symptome bei Schizophrenie Kranken verringern. Ergebnisse einer einleitenden 10-wöchigen offenen Studie.

Zusammenfassung

Ziel. In der Arbeit wurde die Veränderung der Intensität und Zahl der depressiven und extrapyramidalen Symptome bei der Anwendung von Glycin bei Schizophrenie Kranken bewertet.

Material und Methode. Die untersuchte Gruppe bildeten 29 Schizophrenie Kranke (nach ICD-10) mit herrschenden negativen Symptomen (nach PANSS) im stabilen psychischen Zustand, die feste Dosis von Antipsychotika mindestens 3 Monate vor der Verabreichung von Glycin erhalten hatten. Die Studie war eine offene prospektive Studie und dauerte 10 Wochen lang. Allen an der Studie teilnehmenden Patienten wurde außer der bisherigen Behandlung mit Antipsychotika oral 6 Wochen lang oral Glycin (bis 60g/pro Tag) verabreicht. Die ersten und die letzten 2 Wochen der Studie dienten zur Beobachtung der Stabilität des psychischen Befindens. Bei jedem Besuch vor und nach der Zeit der Einnahme von Glycin wurde die Intensität der Symptome mittels HDRS, PANSS und SAS eingeschätzt.

Ergebnisse. In der untersuchten Gruppe wurde nach 6 Wochen der Einnahme von Glycin eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptomatologie (Verringerung der Items um 25,8% in HDRS, $p < 0,001$) und die Verringerung der Items der affektiven Symptome in PANSS nachgewiesen. In SAS wurde die Verringerung der Intensität der extrapyramidalen Symptome nach 6 Wochen Augmentation mit Glycin nachgewiesen ($p < 0,05$). Nach 2 Wochen seit der Beendigung der Augmentation mit Glycin hielt die Intensität der Symptome in HDRS, PANSS und SAS auf einem ähnlichen Level an.

Schlussfolgerungen. Die Augmentation der antipsychotischen Behandlung mit Glycin kann die Intensität der depressiven und extrapyramidalen Symptome verringern. Die Augmentation mit Glycin war sicher und gut toleriert.

Schlüsselwörter: Schizophrenie, Glycin, NDMA-Rezeptor, das glutaminerge System, affektive Symptome, extrapyramidale Symptome

L'augmentation de la glycine dans la thérapie antipsychotique peut diminuer l'intensité des symptômes dépressifs et extrapyramidaux des patients schizophrènes – résultats préliminaires de l'étude ouverte de 10 semaines

Résumé

Objectif. Analyser les changements de l'intensité et du nombre des symptômes dépressifs et extrapyramidaux chez les patients schizophrènes durant la thérapie de la glycine.

Matériel et Méthode. On examine le groupe de 29 patients schizophrènes (diagnostiqués d'après ICD-10), ayant les symptômes négatifs dominant (échelle PANSS), l'état psychique stable, traités de antipsychotiques au moins 3 mois avant la thérapie de glycine. Cette étude est ouverte, elle dure 10 semaines. Durant les 6 semaines les patients suivent la thérapie supplémentaire de glycine (dose-jusqu'à 60 g par jour). Pendant les premières et les dernières deux semaines on observe avant tout la stabilité de l'état psychique des patients. La sévérité des symptômes est mesurée avec : HDRS (Hamilton Depression Scale), PANSS (the Postitive and Negative Syndrome Scale), SAS (the Simpson-Angus Extrapyramidal Symptom Rating Scale).

Résultats. Dans le groupe examiné, après 6 semaines de la thérapie de glycine on observe l'amélioration signifiante des symptômes (réduction de score de 25,8% de HDRS, $p < 0,001$) ainsi que la réduction de score PANSS. Il en est de même dans SAS – réduction des sévérité des symptômes extrapyramidaux – $p < 0,05$. Deux semaines après la fin de la thérapie de glycine l'intensité des symptômes de HDRS, PANSS, SAS reste au même niveau.

Conclusions. L'augmentation de la glycine de la thérapie des antipsychotiques peut réduire l'intensité des symptômes dépressifs et extrapyramidaux, elle est sûre et bien tolérée.

Mots clés. Schizophrénie, glycine, récepteur NMDA, système glutaminergique, symptômes affectifs, symptômes extrapyramidaux

Piśmiennictwo

1. Buckley PF, Miller BJ, Lehrer DS, Castle DJ. *Psychiatric comorbidities and schizophrenia*. Schizophr. Bull. 2009; 35 (2): 383–402.
2. Leff, J. *Depressive symptoms in the course of schizophrenia*. W: DeLisi LE. red. *Depression in schizophrenia*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1990.
3. Kasckow J, Felmet K, Zisook S. *Managing suicide risk in patients with schizophrenia*. CNS Drugs 2011; 25 (2): 129–143.
4. Conley RR, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, Kinon BJ. *The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia*. Schizophr. Res. 2007; 90 (1–3): 186–197.
5. Reine G, Lançon C, Di Tucci S, Sapin C, Auquier P. *Depression and subjective quality of life in chronic phase schizophrenic patients*. Acta Psychiatr. Scand. 2003; 108 (4): 297–303.
6. Mauriño J, Sanjúan J, Haro JM, Díez T, Ballesteros J. *Impact of depressive symptoms on subjective well-being: the importance of patient-reported outcomes in schizophrenia*. Patient Prefer. Adherence 2011; 5: 471–474.
7. Schennach-Wolff R, Obermeier M, Seemüller F, Jäger M, Messer T i in. *Evaluating depressive symptoms and their impact on outcome in schizophrenia applying the Calgary Depression Scale*. Acta Psychiatr. Scand. 2011; 123 (3): 228–238.
8. Hunter R, Barry S. *Negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: Neglected but important targets for treatment*. Eur. Psychiatry 2012; 27 (6): 432–436.
9. 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: 480–482.

10. 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: 131–135.
11. 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: 610–617.
12. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, Kammerer WA, Quezado Z, Luckenbaugh DA, Salvadore G, Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA Jr. *A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2010; 67 (8): 793–802.
13. Ferguson JM, Shingleton RN. *An open-label, flexible-dose study of memantine in major depressive disorder*. Clin. Neuropharmacol. 2007; 30: 136–144.
14. Muhonen LH, Lönnqvist J, Juva K, Alho H. *Double-blind, randomized comparison of memantine and escitalopram for the treatment of major depressive disorder comorbid with alcohol dependence*. J. Clin. Psychiatry 2008; 69: 392–399.
15. Pilc A, Chaki S, Nowak G, Witkin JM. *Mood disorders: regulation by metabotropic glutamate receptors*. Biochem. Pharmacol. 2008; 75 (5): 997–1006.
16. Popovic D, Reinares M, Goikolea JM, Bonnin CM, Gonzalez-Pinto A, Vieta E. *Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2012; 22 (5): 339–346.
17. Arai AC, Kessler M. *Pharmacology of ampakine modulators: from AMPA receptors to synapses and behavior*. Curr. Drug Targets 2007; 8 (5): 583–602.
18. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. *Zmiana w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych oraz psychopatologii ogólnej u pacjentów ze schizofrenią otrzymujących augmentację leczenia przeciwpsychotycznego glicyną: wyniki wstępnego 10-tygodniowego badania otwartego*. Psychiatr. Pol. 2011; 45 (6): 825–837.
19. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. *Wpływ augmentacji leczenia przeciwpsychotycznego glicyną na funkcje poznawcze u chorych na schizofrenię z dominującymi objawami negatywnymi*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2010; 1: 15–22.
20. Jarema M, Kiejna A, Landowski J, Meder J, Rabe-Jabłońska J, Rybakowski J. *Standardy leczenia farmakologicznego schizofrenii*. Psychiatr. Pol. 2006; 40 (6): 1171–1205.
21. Marek GJ, Behl B, Bernalov AY, Gross G, Lee Y, Schoemaker H. *Glutamatergic (N-methyl-D-aspartate receptor) hypofrontality in schizophrenia: too little juice or a miswired brain?* Mol. Pharmacol. 2010; 77 (3): 317–326.
22. Bennett M. *Positive and negative symptoms in schizophrenia: the NMDA receptor hypofunction hypothesis, neuregulin/ErbB4 and synapse regression*. Aust. N. Z. J. Psychiatry 2009; 43 (8): 711–721.
23. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. *Glutamatergic drugs for schizophrenia*. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; 19 (2): CD003730.
24. Singh S, Singh V. *Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia*. CNS Drugs 2011; 10: 859–885.
25. 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 (5): 610–617.
26. Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR, Schooler NR, Gold JM, McMahon RP, Heresco-Levy U, Carpenter WT. *The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments*. Am. J. Psychiatry 2007; 164 (10): 1593–1602.

27. Heresco-Levy U, Ermilov M, Lichtenberg P, Bar G, Javitt DC. *High-dose glycine added to olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia*. Biol. Psychiatry 2004; 55 (2): 165–171.
28. 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 (1): 29–36.

Badanie nie było sponsorowane, jest częścią pracy doktorskiej realizowanej w ramach Studium Doktoranckiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Projekt uzyskał akceptację Komisji Biometrycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i spełnia warunki ujęte w Deklaracji helsińskiej z 1964 roku.

Adres: Dominik Strzelecki
Klinika Zaburzeń Afektywnych
i Psychotycznych UM w Łodzi
Centralny Szpital Kliniczny
92-216 Łódź, ul. Czechosłowacka 8/10

Otrzymano: 24.04.2012
Zrecenzowano: 21.10.2012
Otrzymano po poprawie: 4.03.2013
Przyjęto do druku: 19.06.2013