

Zmiana w zakresie objawów pozytywnych, negatywnych oraz psychopatologii ogólnej u pacjentów ze schizofrenią otrzymujących augmentację leczenia przeciwpsychotycznego glicyną: wyniki wstępnego 10-tygodniowego badania otwartego

Changes in positive and negative symptoms, general psychopathology in schizophrenic patients during augmentation of antipsychotics with glycine: a preliminary 10-week open-label study

Dominik Strzelecki, Jolanta Rabe-Jabłońska

Klinika Zaburzeń Afektywnych i Psychotycznych I Katedry Psychiatrii UM w Łodzi
Kierownik katedry i kliniki: prof. dr hab. n. med. J. Rabe-Jabłońska

Summary

The Glutamatergic system is the most important excitatory system of the human brain. Dysfunction of this system plays an important role in the pathogenesis of numerous psychiatric disorders, including schizophrenia. According to the glutamatergic hypothesis of schizophrenia augmentation of the antipsychotic treatment with glycine – a coagonist of NMDA receptor helps to achieve better improvement.

Aim. The aim of the study was to assess changes in mental status i.e. positive, negative and general psychopathology symptoms during augmentation of antipsychotic treatment with glycine in schizophrenic patients in a stable mental state with predominant negative symptoms.

Methods. The study group consisted of 29 patients with a diagnosis of schizophrenia (ICD-10) with predominant negative symptoms. It was a 10-week prospective open-label study, which included 7 visits. Participants enrolled to the study received a fixed dose of antipsychotic drugs for at least 3 months prior to application of glycine. In addition to the existing antipsychotic treatment, patients were administered glycine orally (up to 60 g/day) for 6 weeks. 2 weeks before and after application of glycine, their mental status was also evaluated. At each visit we assessed severity of schizophrenia symptoms using PANSS.

Results. After 6 weeks of glycine administration we observed statistically significant improvement in positive (PANSS P subscale, -7.8%, $p < 0.05$), negative symptoms (N subscale, -16.1%, $p < 0.001$), general psychopathology (G subscale, -12.2%, $p < 0.001$) and PANSS total score (T, -12.8%, $p < 0.001$). 2 weeks after the end of glycine augmentation mental status remained stable.

Conclusion. In the course of treatment with glycine, moderate improvement in negative, positive and general psychopathology symptoms was observed. Use of glycine was safe and well tolerated. Side effects involved gastrointestinal complaints – mainly nausea and vomiting.

Słowa kluczze: schizofrenia, objawy negatywne, receptor NMDA, układ glutaminianergiczny

Key words: schizophrenia, negative symptoms, glycine, NMDA receptor, glutamatergic system

Wstęp

Układ kwasu glutaminowego pełni rolę największego układu pobudzającego ludzkiego mózgu o kluczowym znaczeniu dla jego prawidłowego funkcjonowania. Wraz z hamującym układem kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), z którym pozostaje w czynnościowej równowadze, odpowiada za transmisję i modulowanie większości impulsów, w tym m.in. przekaźnictwa dopaminergicznego. Neurony glutaminianergiczne współtworzą obwody o kluczowym znaczeniu w patogenezie schizofrenii: w obrębie hipokampa, zakrętu obręczy i kory przedczołowej. Jeden z receptorów tego układu – jonotropowy receptor NMDA (od N-metylo-D-asparagianu) jest przedmiotem intensywnych badań psychofarmakologicznych. Modulowanie funkcji receptora znajduje zastosowanie w leczeniu schizofrenii [1–3], choroby Alzheimer'a (memantyna) [4], uzależnienia od alkoholu (akamprozat) [5], depresji (ketamina, memantyna) [6–8]. Receptor NMDA ma też istotne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania poznawczego (m.in. procesów pamięciowych i mechanizmu długotrwałej potencjalizacji) [9, 10].

Antagoniści receptora NMDA, jak MK-801, fencyklidyna i ketamina, powodują pojawienie się objawów przypominających obrazem schizofrenię [11]; u chorych z tym rozpoznaniem dochodzi do pogorszenia stanu psychicznego [12]. Co szczególnie ważne – pojawiają się również objawy negatywne, czego nie spotyka się w psychozach spowodowanych substancjami psychoaktywnymi, m.in. amfetaminą. W zgodzie z powyższymi obserwacjami założono, że normalizacja przekaźnictwa glutaminianergicznego i funkcji receptora NMDA może skutkować poprawą kliniczną obejmującą różne wymiary kliniczne schizofrenii.

W dotychczas opublikowanych badaniach, mających zweryfikować przydatność kliniczną powyższych hipotez, używano głównie koagonistów receptora NMDA (glicyny czy substancji o podobnych właściwościach, jak D-seryna, D-cykloseryna i D-alanina) lub inhibitorów transportera glicynowego GlyT-1 odpowiedzialnych za utrzymywanie odpowiedniego stężenia glicyny w obrębie synaps (głównie sarkozyny, czyli N-metylglicyny; z ostatnich badań wynika, że sarkozyna, prócz hamowania GlyT-1, jest koagonistą receptora NMDA) [13–18]. Wyniki tych badań, choć niejednoznaczne, wskazują na umiarkowany korzystny efekt augmentacji leczenia przeciwpsychotycznego. W opublikowanej metaanalizie, dostępnej w bazie Cochrane Collaboration, najwyraźniejszy i statystycznie istotny efekt obserwowano w zakresie objawów negatywnych [19].

Warto dodać, że eksplorowane są również inne potencjalne kierunki działań farmakologicznych dotyczących układu glutaminianergicznego w schizofrenii, w tym substancji modulujących funkcję innych receptorów niż NMDA, np. receptorów AMPA [20–22] i metabotropowych [23].

Celem naszego badania było sprawdzenie, czy w okresie podawania glicyny w badanej grupie nastąpią zmiany w zakresie objawów schizofrenii. Wykazanie korzystnego działania glicyny (w tym i innych badaniach), prócz waloru teoretycznego, mogłoby ułatwić jej wprowadzenie do praktyki klinicznej.

Grupa badana

Do badania zakwalifikowano 32 chorych, którzy spełniali następujące kryteria: rozpoznanie schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi (wg ICD-10 i PANSS), wiek od 18 do 55 lat, przyjmowanie stałych dawek leków przeciwpsychotycznych przez co najmniej 3 miesiące poprzedzające włączenie do badania (ustalane na podstawie dokumentacji medycznej i wywiadu), brak współistniejących ciężkich schorzeń somatycznych i neurologicznych, brak uzależnienia od alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych, wykluczenie intoksykacji w ostatnich 3 miesiącach (dotyczy opiatów, kokainy, halucynogenów, amfetaminy, kanabinoli i pochodnych tych związków), wykluczenie ciąży, karmienia piersią.

Badanie ukończyło 29 osób – tej grupy dotyczy dalsza analiza. W badanej grupie było 13 kobiet i 16 mężczyzn, dominowali chorzy młodzi (średnia ok. 32 lat), z kilkuletnią historią choroby, mający za sobą nieliczne hospitalizacje (tabela 1). Stwierdzone nasilenie (patrz niżej, tabela 3) objawów pozytywnych i psychopatologii ogólnej należy uznać za łagodne, negatywnych zaś – za umiarkowane.

Tabela 1. Charakterystyka grupy badanej

Parametr	Średnia	Mediana	Zakres	SD
Wiek	32,32	29,50	20-50	8,82
Długość trwania psychozy	8,39	5,00	1,0-24,0	6,87
Liczba hospitalizacji	2,28	2,00	0,0-6,0	1,46

7 pacjentów przyjmowało klasyczne leki przeciwpsychotyczne (perazyne – 2, sulpiryd – 2, zyklopentiksol – 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)

Biorący udział w badaniu w większości byli pacjentami poradni psychiatrycznych z terenu województwa łódzkiego, głównie leczącymi się w Przyklinicznej Poradni Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Pozostali chorzy podczas tworzenia badanej grupy byli hospitalizowani na oddziałach CSK.

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

Metoda

Badanie składało się z 3 części: pierwsze 2 tygodnie po włączeniu pacjentów do badania służyły obserwacji stabilności stanu psychicznego (wizyty W1 i W2). Jeśli stan psychiczny był oceniony jako stabilny, nasilenie objawów na kolejnych wizytach odnoszono do nasilenia z wizyty W2. W ciągu następnych 6 tygodni, w tygodniowych odstępach od W2, odbyły się wizyty W3 i W4, potem – po 2 tygodniach – wizyta W5, a po kolejnych 2 tygodniach wizyta W6, na której odstawiano glicynę. Na każdej z wizyt W2–W5 pacjenci otrzymywali glicynę w dawce do 60 g/dobę oraz dotychczas

stosowane leki przeciwpsychotyczne w niezmiennych dawkach. Przyjmowanie glicyny weryfikowano na podstawie wywiadu. Ostatnia wizyta (W7), która miała miejsce 2 tygodnie po zakończeniu przyjmowania glicyny, służyła ocenie stanu psychicznego, trwałości efektu stosowania glicyny oraz skutków jej odstawienia. Pacjenci oraz – jeśli było to możliwe – również ich rodziny byli pytani o regularność przyjmowania glicyny. Odstępstwo od ustalonego terminu wizyty mogło wynosić maksymalnie 2 dni. Psychiatrycznym narzędziem zastosowanym do oceny nasilenia objawów schizofrenii na każdej z wizyt był PANSS.

Wszystkim pacjentom na wizytach W1 i W2 wykonywano standardowe badania krwi (morfologia krwi, badania biochemiczne, stężenia elektrolitów) oraz EKG.

Preparat glicyny

Stosowano glicynę (kryształizat) firmy MERCK Germany KGaA, nr 5.00190 w katalogu producenta (zaznaczono zgodność z farmakopeą europejską (5. edycja), brytyjską (2004) i amerykańską (27)). Dawkę wyznaczano odpowiednio do masy ciała (0,8 g/kg masy ciała/dobę/3 dawki, maksymalnie 60 g/dobę; stosowanie tak wysokich dawek jest konieczne z powodu słabej penetracji glicyny przez barierę krew–mózg). Na wizycie W2 i wizytach kolejnych W3–W5 pacjenci otrzymywali aminokwas w polietylenowych woreczkach, byli poinstruowani o porach i sposobie przyjmowania środka (rozpuszczanie w mniej więcej ½ szklanki wody lub soku pomarańczowego trzy razy dziennie).

Metody statystyczne

Normalność rozkładów sprawdzono za pomocą testu Shapiro–Wilka, do oceny zmian parametrów stosowano test Wilcoxon. Wyniki odpowiednich testów przyjmowano jako istotne (znamienne) statystycznie, kiedy poziom istotności był mniejszy niż 5 punktów procentowych ($p < 0,05$).

Wyniki

Analiza ogólna punktacji uzyskanej przez pacjentów w podskalach oraz punktacji całkowitej PANSS

Tabela 2. Porównanie średniej ogólnej punktacji w podskali objawów pozytywnych (-P), negatywnych (-N), psychopatologii ogólnej (-G) oraz całkowitej punktacji (-T) uzyskanej przez badanych w PANSS na kolejnych wizytach (W1–W7)

Wizyty	Średnia	SD	Średnia różnic	SD różnic	% zmian	p
W1-P	12,069	4,250	0,069	0,371	0,6	ns
W2-P	12,000	4,192	0,000	0,000	0,0	-
W3-P	11,862	3,962	-0,138	0,693	-1,1	ns
W4-P	11,276	3,890	-0,724	1,667	-6,0	$p < 0,05$
W5-P	11,207	3,949	-0,793	1,677	-6,6	$p < 0,05$
W6-P	11,069	4,026	-0,931	1,926	-7,8	$p < 0,05$

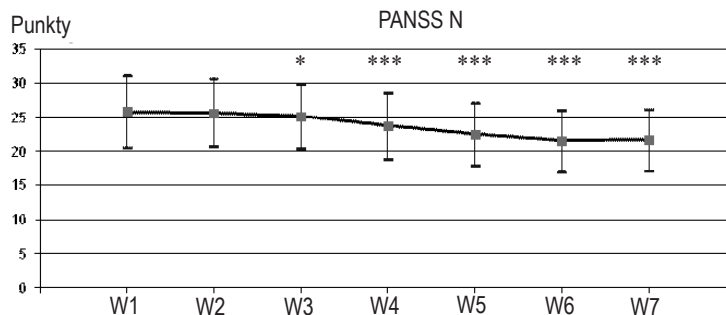
W7-P	11,207	4,021	-0,793	2,128	-6,6	p < 0,05
W1-N	25,86	5,22	0,17	0,47	0,7	ns
W2-N	25,69	5,00	0,00	0,00	0,0	-
W3-N	25,21	4,71	-0,48	1,02	-1,9	p < 0,05
W4-N	23,76	4,91	-1,93	1,62	-7,5	p < 0,001
W5-N	22,52	4,63	-3,17	1,42	-12,3	p < 0,001
W6-N	21,55	4,57	-4,14	1,75	-16,1	p < 0,001
W7-N	21,72	4,59	-3,97	1,82	-15,4	p < 0,001
W1-G	36,55	6,43	0,41	0,98	1,1	ns
W2-G	36,14	6,15	0,00	0,00	0,0	-
W3-G	35,17	6,11	-0,97	1,74	-2,7	p < 0,01
W4-G	33,55	6,16	-2,59	2,56	-7,2	p < 0,001
W5-G	32,45	5,67	-3,69	3,21	-10,2	p < 0,001
W6-G	31,72	5,51	-4,41	3,09	-12,2	p < 0,001
W7-G	31,76	5,52	-4,38	2,98	-12,1	p < 0,001
W1-T	74,48	12,52	0,66	1,50	0,9	ns
W2-T	73,83	11,98	0,00	0,00	0,0	-
W3-T	72,24	11,57	-1,59	2,77	-2,1	p < 0,01
W4-T	68,59	11,76	-5,24	4,42	-7,1	p < 0,001
W5-T	66,17	11,10	-7,66	5,03	-10,4	p < 0,001
W6-T	64,35	11,08	-9,48	5,55	-12,8	p < 0,001
W7-T	64,69	11,11	-9,14	5,55	-12,4	p < 0,001

Zmiana między wizytami W6 i W7 jest nieistotna statystycznie w badanej grupie we wszystkich podskalach i punktacji całkowitej PANSS

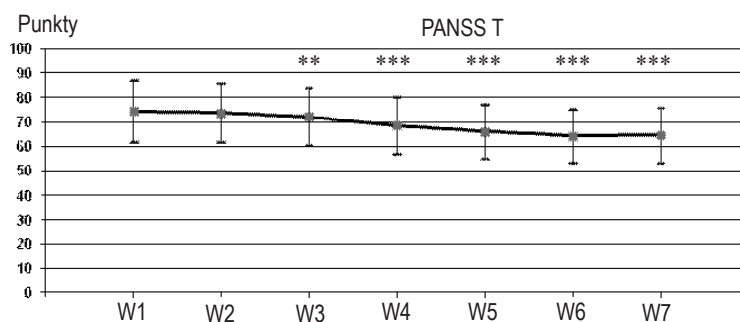
W porównaniu z W2 istotna poprawa w zakresie objawów wytwórczych odnotowana została począwszy od W4 i wyniosła 7,8% na W6. Średnie nasilenie objawów wytwórczych było w badanej grupie niskie. W zakresie objawów negatywnych, psychopatologii ogólnej i w całkowitej punktacji w PANSS, w porównaniu z W2, istotna statystycznie poprawa odnotowana została począwszy od wizyty W3. Zmiana nasilenia objawów negatywnych wyniosła w okresie W2–W6 dla całej grupy 16,1% (p < 0,001; wykres 1 – *na następnej stronie*).

W porównaniu z W2 w zakresie psychopatologii ogólnej zmiana dla całej grupy wyniosła na W6 12,2% (p < 0,001), dla wszystkich objawów schizofrenii w PANSS osiągnęła na W6 12,8% (p < 0,001; wykres 2 – *na następnej stronie*).

Dwutygodniowa obserwacja po zakończeniu stosowania glicyny nie wykazała w grupie istotnego pogorszenia stanu psychicznego w żadnej z podskali i w całkowitej punktacji PANSS (tabela 2). Istotnego pogorszenia stanu psychicznego nie obserwowano u żadnego z pacjentów.



Wykres 1. Zmiany średniej wartości punktacji podskali objawów negatywnych PANSS. Istotność określona w odniesieniu do wizyty W2: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$



Wykres 2. Zmiany średniej wartości punktacji całkowitej PANSS. Istotność określona w odniesieniu do wizyty W2: ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

W badaniach dodatkowych (morfologia krwi, badania biochemiczne, elektrolity, EKG) nie obserwowano znaczących odchyień w porównaniu z wynikami sprzed badania.

Analiza zmian w zakresie poszczególnych objawów

W grupie badanej po 6 tygodniach stosowania glicyny odnotowano istotną statystycznie poprawę dotyczącą większości objawów w PANSS.

Tabela 3. Analiza średniej punktacji poszczególnych objawów w skali PANSS

Wizyty	Średnia W6	SD	Średnia różnic W6-W2	SD różnic	% zmian W6-W2	p
PANSS P	11,069	4,026	-0,931	1,926	-7,8	$p < 0,05$
P1	2,10	1,11	-0,10	0,41	-4,7	ns
P2	1,72	0,96	-0,35	0,81	-16,7	$p < 0,05$
P3	1,72	1,25	-0,21	0,68	-10,7	ns
P4	1,14	0,52	0,00	0,00	0,0	ns
P5	1,14	0,52	0,00	0,00	0,0	ns
P6	1,97	1,15	-0,24	0,64	-10,9	$p < 0,05$
P7	1,28	0,59	-0,03	0,19	-2,6	ns

PANSS N	21,55	4,57	-4,14	1,75	-16,1	p < 0,001
N1	3,31	0,89	-0,90	0,67	-21,3	p < 0,001
N2	3,35	0,81	-0,83	0,54	-19,8	p < 0,001
N3	2,52	0,99	-0,35	0,55	-12,0	p < 0,01
N4	3,24	0,87	-0,69	0,66	-17,5	p < 0,001
N5	3,55	0,99	-0,21	0,41	-5,5	p < 0,05
N6	2,66	0,86	-0,76	0,69	-22,2	p < 0,001
N7	2,93	0,75	-0,41	0,63	-12,4	p < 0,01
PANSS G	31,72	5,51	-4,41	3,09	-12,2	p < 0,001
G1	1,93	1,00	-0,17	0,47	-8,2	ns
G2	1,83	1,04	-0,52	0,83	-22,1	p < 0,01
G3	1,90	1,01	-0,17	0,54	-8,3	ns
G4	1,79	0,98	-0,55	0,78	-23,5	p < 0,001
G5	1,59	0,83	-0,21	0,49	-11,5	p < 0,05
G6	1,79	1,05	-0,48	0,83	-21,2	p < 0,01
G7	1,97	0,94	-0,59	0,78	-23,0	p < 0,001
G8	1,21	0,49	0,00	0,27	0,0	ns
G9	2,17	1,04	-0,07	0,65	-3,1	ns
G10	1,07	0,37	0,07	0,37	6,9	ns
G11	2,59	0,68	-0,48	0,57	-15,7	p < 0,001
G12	2,28	1,03	-0,03	0,19	-1,5	ns
G13	2,72	0,80	-0,14	0,35	-4,8	p < 0,05
G14	1,52	0,87	-0,17	0,54	-10,2	ns
G15	2,24	1,02	-0,28	0,59	-11,0	p < 0,05
G16	3,14	0,52	-0,62	0,56	-16,5	p < 0,001
PANSS T	64,35	11,08	-9,48	5,55	-12,8	p < 0,001

Średnia W6 – średnie nasilenie objawu/grupy objawów na wizycie W6; średnia różnic W6–W2 – średnia zmiana punktacji między W2 a W6; % zmian W6–W2 – średnia procentowa zmiana punktacji między W2 a W6; PANSS P – podskala objawów pozytywnych; PANSS N – podskala objawów negatywnych; PANSS G – podskala objawów psychopatologii ogólnej; P1-7, N1-7, G1-16 – poszczególne objawy podskal P, N i G, PANSS T – całkowita punktacja w PANSS

Spośród objawów pozytywnych najwyraźniejsza poprawa dotyczyła dezorganizacji pojęciowej (P2), spośród objawów negatywnych poprawa punktacji w przypadku wszystkich objawów (prócz N5 – zaburzeń myślenia abstrakcyjnego) przekroczyła w grupie 15%, powyżej 20% poprawę odnotowano w zakresie spłycenia afektu (N1) oraz braku spontaniczności i płynności rozmowy (N6). Wśród objawów psychopatologii ogólnej PANSS wyraźną, ponad 20% poprawę punktacji odnotowano w odniesieniu do lęku (G2), napięcia (G4), depresji (G6) i zahamowania ruchowego (G7).

Bezpieczeństwo stosowania i tolerancja glicyny

Na podstawie obserwacji badanej grupy stosowanie glicyny należy uznać za bezpieczne i dość dobrze tolerowane. Spośród 32 osób zakwalifikowanych badania nie ukończyły 3 kobiety. Jedna pacjentka została wycofana ze względu na nagłe pogorszenie pod postacią wystąpienia objawów wytwórczych, jeszcze przed rozpoczęciem leczenia glicyną, ale już po podpisaniu formularza świadomej zgody. Druga z pacjentek po włączeniu glicyny skarżyła się na silne wymioty, trzecia po kilku dawkach glicyny zaczęła odczuwać nadmierną sedację – obie chore zrezygnowały z dalszego udziału w badaniu. Pozostali nie zgłaszali poważniejszych objawów niepożądanych, czterech pacjentów zgłosiło uczucie pełności w brzuchu lub niezbyt nasilonych nudności, pojawiających się w pierwszych dniach leczenia.

Omówienie wyników

W badanej grupie obserwowano poprawę stanu psychicznego. Może to wskazywać na korzystne działanie augmentacji leczenia przeciwpsychotycznego glicyną. Analogiczne wyniki uzyskiwano w większości podobnych badań. Należy podkreślić, że przedstawiony projekt ma formułę niekontrolowanego prospektywnego badania otwartego i dlatego wnioski powinny oczywiście być sformułowane ostrożnie.

Wyniki skłaniają jednakże do dyskusji o właściwościach glicyny w kontekście szerszym niż tylko symptomatologia negatywna, która dotychczas szczególnie interesowała badaczy tej tematyki. Odnotowana umiarkowana poprawa dotyczyła objawów negatywnych i ogólnej psychopatologii (w tym nasilenia lęku i depresji), w mniejszym stopniu – objawów pozytywnych. Hipofunkcja receptora NMDA, w następstwie której należy spodziewać się nieprawidłowej funkcji neuronów kwasu glutaminowego, może wywoływać zaburzenia w obrębie innych, powiązanych funkcjonalnie układów neurotransmisyjnych. Stosowanie glicyny, zgodnie z hipotezą glutaminianergiczną, może zatem prowadzić do normalizacji zaburzonego neuroprzekaznictwa innych układów, w tym serotoninergergicznego (co sugeruje poprawa dotycząca nastroju i zmniejszenie lęku) oraz noradrenergicznego (zmniejszenie zahamowania ruchowego, unikania kontaktów z otoczeniem w ujęciu ergotropowym, a także wpływ na regulację nastroju) i cholinergicznego (kontrolującego uwagę) [1, 24, 25]. Glicyna i inne substancje normalizujące przekazywanie glutaminianergiczne mogłyby zatem odgrywać rolę substancji normalizującej działanie mózgu w ogóle, nie tylko w zakresie objawów negatywnych, układu dopaminergicznego lub kory przedczołowej, jak sugeruje się w piśmiennictwie. Powyższe rozważania są spójne z założeniem, iż schizofrenia nie jest tylko wynikiem zaburzeń w zakresie układu dopaminergicznego, ale jest pochodną dysfunkcji dotyczących wielu układów neuroprzekaznikowych i metabolizmu wewnątrzneuronalnego.

Do badanej grupy kwalifikowano również chorych leczonych klozapiną, choć część badaczy wskazuje na nieefektywność połączenia tego leku przeciwpsychotycznego z glicyną ze względu na wiązanie klozapiny w miejscu glicynowym receptora NMDA (może to jedna z przyczyn jej wysokiej skuteczności?) i kompetycyjnego

osłabiania efektywności glicyny [26–28]. Powinowactwo klozapiny do receptora NMDA potwierdzono też w modelach zwierzęcych [29–31], badacze izraelscy negują jednak taki mechanizm jej działania [32]. Grupa uczestnicząca w naszym badaniu była zbyt mała, żeby porównywać wyniki uzyskane przez pacjentów leczonych klozapiną z wynikami osób leczonych innymi lekami przeciwpsychotycznymi. Na podstawie niniejszego badania i badań podobnych można rozważyć długotrwałe łączenie leków przeciwpsychotycznych z glicyną w celu uzyskania poprawy w zakresie objawów negatywnych [19]. Rozważenie augmentacji leczenia przeciwpsychotycznego (poza klozapiną) glicyną w schizofrenii lekoopornej zalecają polskie i amerykańskie towarzystwa psychiatryczne [33].

W naszym badaniu oznaczenie stężenia glicyny w surowicy przed jej podaniem okazało się, niestety, nieprzydatne do oceny nasilenia objawów i wstępnego szacowania możliwej do osiągnięcia poprawy [34]; potwierdzenie takich korelacji ułatwiłoby decyzję o podjęciu leczenia glicyną.

Po odstawianiu glicyny pacjentów obserwowano krótko, jednakże w ciągu 2 tygodni nie odnotowano istotnego nasilenia się obserwowanych objawów schizofrenii w żadnym z badanych wymiarów, u żadnego z pacjentów nie doszło do pogorszenia stanu psychicznego, np. wyraźnego zaostrzenia psychozy. Z jednej strony wskazuje to na niezbyt silne właściwości przeciwpsychotyczne glicyny, z drugiej zaś uzyskane wyniki sugerują jej normalizujący wpływ na szereg aspektów klinicznych schizofrenii (objawy negatywne, afektywne). Nie obserwowano objawów zespołu abstynencyjnego.

Stosowanie glicyny, podobnie jak we wcześniej publikowanych pracach, należy określić jako bezpieczne, dość dobrze tolerowane przez pacjentów. Najczęstsze objawy niepożądane dotyczyły przewodu pokarmowego (nudności, wymioty) – ma to najprawdopodobniej związek z dużą masą glicyny przyjmowaną doustnie. Jedynie w przypadku 2 pacjentek nasilenie objawów było istotne, wymagało zakończenia udziału w badaniu (wymioty, sedacja).

Wnioski

1. W czasie augmentacji dotychczasowego leczenia przeciwpsychotycznego glicyną w badanej grupie chorych na schizofrenię z dominującymi objawami negatywnymi obserwowano umiarkowaną poprawę w zakresie objawów negatywnych, pozytywnych oraz psychopatologii ogólnej. Istotna zmiana pojawiała się po tygodniu (objawy negatywne, ogólna symptomatologia, całkowita punktacja PANSS) lub dwóch tygodniach (objawy pozytywne) od rozpoczęcia stosowania glicyny.
2. W ciągu 2 tygodni po zakończeniu podawania glicyny nie odnotowano istotnego pogorszenia w zakresie badanych wymiarów schizofrenii, u żadnego z pacjentów nie doszło do istotnego pogorszenia stanu psychicznego.
3. Stosowanie glicyny było bezpieczne i dość dobrze tolerowane przez pacjentów, objawy niepożądane – głównie pod postacią nudności – dotyczyły 5 pacjentów (15,6% z 32 zakwalifikowanych do badania). Spośród tych chorych u jednego objawy były nasilone i spowodowały zakończenie udziału w badaniu (3%).

Изменение в радиусе позитивных и негативных симптомов, а также общей психопатологии у пациентов, больных шизофренией, получающих аугментацию противопсихотического лечения

Содержание

Система глутаминовой кислоты является самой важной из систем, возбуждающей человеческий мозг. Дисфункция этой системы играет большую роль в патогенезе многих психических нарушений, м.и. шизофрении. Согласно с основами глутаминэргической теории шизофрении аугментация противопсихотического лечения глицином – коагонистом глутаминэргического рецептора ННМДА позволяет получить более эффективное улучшение состояния здоровья пациентов.

Задание. Проведение оценки изменения психического состояния в радиусе позитивных и негативных симптомов болезни, а также симптомов общей психопатологии во время применения глицина у пациентов с диагнозом шизофрении с доминирующими негативными симптомами при стабильном психическом состоянии, принимающими поддерживающие дозы противопсихотических лекарств.

Метод. Группа исследованных составляла 29 пациентов с диагнозом шизофрении по критериям Международной классификации болезней 10 пересмотра с доминирующими негативными симптомами. Исследование носило проспективный характер открытого типа и продолжалось 10 недель. В том времени проведено 7 обследований. Участники наблюдения, отобранные для опыта, получали постоянные дозы противопсихотических препаратов, не менее 3 месяцев перед применением глицина. Кроме предшествующего противопсихотического лечения, больным перорально, в течение 6 недель вводили глицин (до 60 г/сутки). Во время перед и после применения глицина (первые и последние 2 недели) отмечена стабильность психического состояния здоровья пациентов. При каждом исследовании проводилась оценка утяжеления симптомов шизофрении при помощи ПАНСС.

Результаты. В исследованной группе после шестинедельного введения глицина отмечена статистически улучшение в радиусе позитивных симптомов (подшкала ПАНСС; -7,8%, $p < 0,05$), негативных (подшкала Н; -16,1%, $p < 0,001$), в подшке общей психопатологии (подшкала Г; -12,2%, $p < 0,001$), а полной пунктации ПАНСС (Г; -12,8%, $p < 0,001$). После 2 недель от окончания аугментации глицином не отмечено ухудшения психического состояния больных.

Выводы. Во время применения глицина отмечено умеренное улучшение у пациентов в радиусе негативных и позитивных симптомов, а также общей психопатологии. Применение глицина было безопасным и довольно хорошо переносимым пациентами. Негативные симптомы наблюдались со стороны пищеварительного тракта (тошнота и рвота).

Veränderungen der positiven, negativen Symptome und der allgemeinen Psychopathologie bei Patienten mit Schizophrenie während der antipsychotischen Behandlung – Augmentation mit Glycin. Ergebnisse einer 10-wöchigen offenen Studie

Zusammenfassung

Das Glutamerge – System ist für die Aktivität im Gehirn zuständig. Die Dysfunktion dieses Systems spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese vieler psychischer Störungen, u.a. Schizophrenie. Gemäß Annahmen der Theorie von Schizophrenie erlaubt die Augmentation der antipsychotischen Behandlung mit Glycin – NMDA - Glutamatrezeptor – Koagonisten, eine vollere Besserung zu bekommen.

Ziel. Das Ziel der Studie waren die Veränderungen im psychischen Zustand im Bezug auf die positiven, negativen Symptome und Symptome der allgemeinen Psychopathologie während der Anwendung von Glycin bei Patienten mit der diagnostizierten Schizophrenie mit herrschenden negativen Symptomen im stabilen psychischen Zustand, die eine antipsychotische supportive Therapie haben.

Methode. Die untersuchte Gruppe bildeten 29 Patienten mit der diagnostizierten Schizophrenie (nach ICD-10) mit den herrschenden negativen Symptomen. Es war eine prospektive, offene Studie, sie dauerte 10 Wochen, umfasste 10 Sitzungen. Die Teilnehmer erhielten fixe Dosis von Antipsychotika mindestens 3 Monate vor der Anwendung von Glycin. Außer der bisherigen antipsychotischen Behandlung wurde den Kranken oral 6 Wochen lang Glycin verabreicht (bis 60 g/Tag). In der Zeit vor und nach der Anwendung von Glycin (die ersten und letzten 2 Wochen) wurde die Stabilität des psychischen Befindens beobachtet. Bei jedem Setting wurde die Intensität der Schizophreniesymptome mittels PANSS bewertet.

Ergebnisse. In der untersuchten Gruppe merkte man nach 6 Wochen von Glycin – Verabreichung eine statistisch signifikante Besserung im Bezug auf die positiven Symptome (Subskala P PANSS; - 7,8%, $p < 0,05$), auf die negativen (Subskala N; - 16,1%, $p < 0,01$), in der Subskala der allgemeinen Psychopathologie (Subskala G; - 12,2%, $p < 0,001$), und volle PANSS – Scoring (T; - 12,8%, $p < 0,001$). Nach 2 Wochen seit dem Abschluss der Augmentation mit Glycin wurde keine Verschlechterung des psychischen Befindens bemerkt.

Schlussfolgerungen. Bei der Anwendung von Glycin merkte man eine mäßige Besserung im Bezug auf die negativen, positiven Symptome und auf die allgemeine Psychopathologie. Die Anwendung von Glycin war sicher und durch die Patienten gut verträglich, die unerwünschten Symptome traten im Bereich des Verdauungssystems auf (Übelkeiten, Erbrechen).

Les changements des symptômes positifs et négatifs, de la psychopathologie générale des patients schizophrènes avec l'augmentation de la thérapie antipsychotique de la glycine – étude préliminaire ouverte de 10 semaines

Résumé

Le système de l'acide glutamique est le plus important système d'excitation du cerveau humain. Sa dysfonction joue le rôle important dans la pathogénie de plusieurs troubles mentaux, p.ex. schizophrénie. D'après la conception glutamique de la schizophrénie l'augmentation de la thérapie antipsychotique de la glycine-co-agoniste du récepteur NMDA- favorise plus forte amélioration de santé.

Objectif. Analyser les changements des symptômes positifs et négatifs et les symptômes de la psychopathologie générale au cours de la thérapie de glycine des patients schizophrènes ayant les symptômes négatifs dominants, patients avec l'augmentation de la thérapie antipsychotique.

Méthode. Le groupe examiné se compose de 29 patients schizophrènes, diagnostiqués d'après ICD-10, avec les symptômes négatifs dominants. L'examen dure 10 semaines, il contient 7 visites. Les patients suivaient leur thérapie antipsychotique depuis trois mois avant cet examen en question et avant la thérapie de glycine. Cette thérapie de glycine est ajoutée à la précédente thérapie antipsychotique, elle dure six semaines, la dose journalière - jusqu'à 60 g. Avant et après cette augmentation de glycine (durant deux semaines avant et deux semaines après) on observe la stabilité de l'état psychique. Au cours de la chaque visite on analyse encore l'intensité des symptômes avec l'échelle PANSS.

Résultats. Après six semaines de la thérapie de glycine on note l'amélioration concernant des symptômes positifs (sous-échelle P de PANSS ; -7,8%, $p < 0,05$), négatifs (sous-échelle N ; -16,1%, $p < 0,001$), psychopathologie générale (sous-échelle G ; -12,2%, $p < 0,001$), somme totale des points PANSS (T ; -12,8%, $p < 0,001$). Deux semaines après la fin de cette augmentation de glycine on n'observe pas d'aggravation de l'état mental des patients.

Conclusions. Pendant cette thérapie de glycine on note l'amélioration quant aux symptômes négatifs et à la psychopathologie générale. Cette thérapie est sûre et bien tolérée par les patients, on note quelques effets secondaires - nausée et vomissements.

Piśmiennictwo

1. Carlsson A, Waters N, Waters S, Carlsson ML. *Network interactions in schizophrenia – therapeutic implications.* Brain Res. Brain Res. Rev. 2000; 31: 342–349.

2. Coyle JT. *The glutamatergic dysfunction hypothesis for schizophrenia*. Harvard Rev. Psychiatry 1996; 3: 241–253.
3. Olney JW, Newcomer JW, Farber NB. *NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia*. J. Psychiatr. Res. 1999; 33: 523–533.
4. Flirski M, Sobów T. *Memantyna – strategia glutaminergiczna w leczeniu choroby Alzheimera*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2006; 3–4: 177–186.
5. Mann K, Kiefer F, Spanagel R, Littleton J. *Acamprosate: recent findings and future research directions*. Alcohol Clin. Exp. Res. 2008; 32: 1105–1111.
6. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. *A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63: 856–864.
7. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, Kammerer WA, Quezado Z, Luckenbaugh DA, Salvatore 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: 793–802.
8. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. *Memantyna w leczeniu zaburzeń afektywnych*. Psychiatr. Psychol. Klin. 2011 [w druku].
9. Castellano C, Cestari V, Ciamei A. *NMDA receptors and learning and memory processes*. Curr. Drug. Targets 2001; 2: 273–283.
10. Hirsch SR, Das I, Garey LJ. *A pivotal role for glutamate in the pathogenesis of schizophrenia and its cognitive dysfunction*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1997; 56: 797–802.
11. Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. *Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers*. Neuropsychopharmacol. 2001; 25: 455–467.
12. Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. *Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia*. Neuropsychopharmacol. 1995; 13: 9–19.
13. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. *Glicyna i jej znaczenie w terapii schizofrenii*. Post. Psychiatr. Neurol. 2003; 12: 193–200.
14. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. *Rola zaburzeń funkcji układu glutaminianergicznego w patogenezie schizofrenii*. Psychiatr. Psychol. Klin. 2004; 4: 4–11.
15. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. *Transportery glicyny – potencjalny cel interwencji farmakologicznej w leczeniu schizofrenii*. Post. Psychiatr. Neurol. 2006; 15: 117–120.
16. Javitt DC. *Glycine transport inhibitors for the treatment of schizophrenia: symptom and disease modification*. Curr. Opin. Drug. Discov. Devel. 2009; 12: 468–478.
17. Lane HY, Lin CH, Huang YJ, Liao CH, Chang YC, Tsai GE. *A randomized, double-blind, placebo-controlled comparison study of sarcosine (N-methylglycine) and D-serine add-on treatment for schizophrenia*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2010; 13: 451–460.
18. Zhang HX, Hyrc K, Thio LL. *The glycine transport inhibitor sarcosine is an NMDA receptor co-agonist that differs from glycine*. J. Physiol. 2009; 587: 3207–3220.
19. Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. *Glutamatergic drugs for schizophrenia*. Cochr. Datab. Syst. Rev. 2006; 19: CD003730.
20. Goff DC, Lambertini JS, Leon AC, Green MF, Miller AL, Patel J, Manschreck T, Freudenreich O, Johnson SA. *A placebo-controlled add-on trial of the Ampakine, CX516, for cognitive deficits in schizophrenia*. Neuropsychopharmacol. 2008; 33: 465–472.
21. Goff DC, Leahy L, Berman I, Posever T, Herz L, Leon AC, Johnson SA, Lynch G. *A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia*. J. Clin. Psychopharmacol. 2001; 21: 484–487.
22. Strzelecki D. *Ampakiny. Zastosowanie CX516 w leczeniu schizofrenii*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2009; 25: 31–35.

23. Krystal JH, Mathew SJ, D'Souza DC, Garakani A, Gunduz-Bruce H, Charney DS. *Potential psychiatric applications of metabotropic glutamate receptor agonists and antagonists*. CNS Drugs 2010; 24: 669–693.
24. Winter JC, Eckler JR, Rice KC, Rabin RA. *Serotonergic/glutamatergic interactions: potentiation of phencyclidine-induced stimulus control by citalopram*. Pharmacol. Biochem. Behav. 2005; 81: 694–700.
25. Kantrowitz JT, Javitt DC. *Thinking glutamatergically: changing concepts of schizophrenia based upon changing neurochemical models*. Clin. Schizophr. Relat. Psychoses 2010; 4: 189–200.
26. Goff DC, Henderson DC, Evins AE, Amico E. *A placebo-controlled crossover trial of D-cycloserine added to clozapine in patients with schizophrenia*. Biol. Psychiatry 1999; 45: 512–514.
27. Tsai GE, Yang P, Chung LC, Tsai IC, Tsai CW, Coyle JT. *D-serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 1999; 156: 1822–1825.
28. Evins AE, Fitzgerald SM, Wine L, Rosselli R, Goff DC. *Placebo-controlled trial of glycine added to clozapine in schizophrenia*. Am. J. Psychiatry 2000; 157: 826–828.
29. Arvanov VL, Liang X, Schwartz J, Grossman S, Wang RY. *Clozapine and haloperidol modulate N-methyl-D-aspartate- and non-N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in rat prefrontal cortical neurons in vitro*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997; 283: 226–234.
30. Wang RY, Liang X. *M100907 and clozapine, but not haloperidol or raclopride, prevent phencyclidine-induced blockade of NMDA responses in pyramidal neurons of the rat medial prefrontal cortical slice*. Neuropsychopharmacol. 1998; 19: 74–85.
31. Schwieler L, Linderholm KR, Nilsson-Todd LK, Erhardt S, Engberg G. *Clozapine interacts with the glycine site of the NMDA receptor: electrophysiological studies of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area*. Life Sc. 2008; 83: 170–175.
32. Heresco-Levy U. *Glutamatergic neurotransmission modulation and the mechanisms of antipsychotic atypicality*. Progr. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2003; 27: 1113–1123.
33. Jarema M, Kiejna A, Landowski J, Meder J, Rabe-Jabłońska J, Rybakowski J. *Standardy leczenia farmakologicznego schizofrenii*. Psychiatr. Pol. 2006; 40: 1171–1205.
34. Strzelecki D, Rabe-Jabłońska J. *Czy osoczowe stężenia glicyny mogą być czynnikiem rokowniczym skuteczności jej stosowania u chorych na schizofrenię?* Psychiatr. Pol. 2010; 44: 395–404.

Badanie nie było sponsorowane, jest częścią pracy doktorskiej realizowanej w ramach Studium Doktoranckiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Projekt uzyskał akceptację Komisji Bioetycznej 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: 18.01.2011
Zrecenzowano: 26.02.2011
Otrzymano po poprawie: 8.08.2011
Przyjęto do druku: 17.10.2011

Informacja o leku Olzapin
ta sama, co w Psychiatrii 5_11 na stronie 736