

NĚKTERÉ MOŽNOSTI KOMBINACE PSYCHOFARMAK V KLINICKÉ PRAXI

prof. MUDr. Eva Češková, CSc., MUDr. Tomáš Kašpárek

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Autoři popisují důvody, historii a současný výskyt kombinací antidepresiv u depresivní poruchy a kombinací antipsychotik u schizofrenní poruchy. S dostupnou literaturou konfrontují vlastní údaje o užití kombinací v brněnském regionu. Dále uvádí konkrétní možnosti a shrnují jejich výhody či nevýhody. Perspektivní se jeví kombinace látek s rozdílným (resp. komplementárním) farmakologickým profilem. Přes častou aplikaci kombinací je studií, které by prokazovaly větší účinnost kombinací nad monoterapií, překvapivě málo. Pokud tuto léčebnou strategii použijeme, měli bychom zvažovat teoretické zdůvodnění i možná rizika. Častý výskyt kombinací lze vysvětlit vývojem nových, specifitějších a bezpečnějších psychofarmak, realitou klinické praxe a v neposlední řadě důvody ekonomickými. Vzhledem k této skutečnosti se jeví nezbytné realizovat kontrolované studie s větším počtem léčených, které by vedly ke zhodnocení jejich účinnosti.

Klíčová slova: depresivní porucha, schizofrenní porucha, farmakorezistence, kombinace antidepresiv, kombinace antipsychotik.

POSSIBILITIES OF COMBINATION OF PSYCHOTHERAPEUTICS IN CLINICAL PRACTICE

The authors describe reasons, history and occurrence of both antidepressants and antipsychotics combinations in depressive and schizophrenic disorders. Own results with their use in Brno region are compared with the literature. Further concrete possibilities are presented and their advantages and disadvantages are summarised. The most promising seem to be combinations of drugs with different (respective complementary) pharmacological profiles. In spite of frequent use of combinations the studies concerning the efficacy of this strategy are scarce. Using combinations, the theoretical reasons and possible risks should be considered. The polypharmacy may be explained by the availability of new more specific and safer psychopharmacs, reality of clinical praxis and last but not least by economic reasons. In the near future more controlled studies with greater number of treated should be performed, aimed at the evaluation of combination efficacy.

Key words: depressive disorder, schizophrenic disorder, pharmacoresistance, combination of antidepressants, combination of antipsychotics.

Před 50 lety dostali psychiatři do rukou léky, které dokáží upravit patologicky pokleslou náladu nebo odstranit bludy, halucinace a agitovanost. V současné době, po uplynutí půl století máme k dispozici širokou paletu antidepresiv (AD) a antipsychotik (AP). Přesto však prognóza dvou nejzávažnějších psychických poruch, depresivní poruchy a schizofrenie, není dobrá. Je známo, že až 50 % depresivních nemocných nereaguje dostatečně na monoterapii AD, 20 % přechází do chronicity a zůstává depresivních přes řadu intervencí (17). U schizofrenie zhruba u 30 % léčených přetrvávají příznaky, i pozitivní, a 20 % léčených dlouhodobě přes léčbu relabuje (24).

Možné léčebné psychofarmakologické strategie u těchto nemocných zahrnují v podstatě jako první možnost změnu léku (obecně máme možnost změnit v rámci skupiny nebo mezi skupinami) a kombinaci. V případě nereagujících nebo částečně reagujících depresivních nemocných přichází v úvahu augmentace. Přesto, že účinnost augmentace lithiem a hormony štítné žlázy byla prokázána i ve dvojité slepých studiích a jejich efekt je srovnatelný, zhruba 50 % (23), není augmentace používána v klinické praxi příliš často. Pokud se týká dalších augmentačních strategií, tj. antikonvulziv, bupironu, dopaminergních látek a stimulancií, je nedostatek kontrolovaných studií. Pindolol se ukázal být spíše úspěšný pro urychlení nástupu účinku než pro augmentaci.

Historický aspekt kombinací

Nejstarší látky měly podobný mechanismus účinku a jejich kombinace z hlediska účinku u nereagujících nemoc-

ných nebyla teoreticky zcela opodstatněná a také bezpečná. Až s vývojem specifitějších působících a bezpečnějších preparátů se zvýšil zájem o kombinace. Velmi zjednodušeně si můžeme představit, že kombinace látek s rozdílnými neurochemickými účinky může představovat kombinaci více mechanismů účinku, které mohou prolomit farmakorezistenci. U depresivní poruchy se očekávalo od kombinace AD hlavně prolomení farmakorezistence. Poprvé byla taková strategie popsána v počátku 60. let, tehdy to byla kombinace inhibitorů monoaminoxidázy (IMAO) s tricyklickými antidepresivy (TCA). U schizofrenní poruchy byla kombinace zpočátku využívána jako možná strategie k vybalancování vedlejších účinků při zachování účinnosti (kombinaci vysoce a nízko potentních AP), až v poslední době je preferována kombinace s novými atypickými AP jako prostředek pro optimalizaci efektu u farmakorezistentních nemocných nebo u reziduální symptomatologie (5). Krátkodobá aplikace kombinace AP je také používána při změně AP (přechodně podáváme obě AP s pomalým snižováním prvního a zvyšováním dávky druhého) a akutní psychózy, kdy je nutné rychle zvládnout agitovanost a agresivitu (kombinace bazální a incizivní, atypické a typické AP).

Výskyt

Současný výskyt kombinací AD není ve světové literatuře na rozdíl od AP zmapován. Dle Clarka (11) se zvýšila preskripce dvě nebo více AP u schizofrenie a schizoafektivní poruchy v období od roku 1995 do roku 1999

čtyřikrát (6 % vs 24 %), zvýšila se také současná preskripce AD (18 % × 36 %), anxiolytik (20 % × 33 %) a stabilizátorů nálady (18 % × 30 %). Výskyt kombinací AP je udáván v rozmezí 20 % až 40 % léčených, z toho až 24 % bere více než dvě AP, nejčastěji atypická AP v kombinaci s typickými AP. V monoterapii byl podáván klopazín u 56 % léčených, risperidon 28 %, olanzapín u 29 %, quetiapín u 10 % a amisulprid u 7 % léčených (5). Tyto údaje jsou podobné našim zjištěním z jihomoravského regionu. Z terénu přicházelo v průběhu roku 2000 s kombinacemi AP 27 % všech doporučených k hospitalizaci na Psychiatrické klinice v Brně-Bohunicích s diagnózou schizofrenního okruhu. Nejčastější byla také kombinace typického a atypického AP (8). Z nemocných, kteří byli v průběhu roku 2000 doporučení k hospitalizaci pro depresivní poruchu, již 10 % přicházelo s kombinací AD, přičemž žádná z konkrétních možných kombinací nebyla preferována (9).

Pres uvedené údaje je odůvodněnost aplikace kombinací z hlediska medicíny založené na důkazech minimální, jedná se převážně o kazuistiky, série případů a malé otevřené studie. U kombinace AP existuje jediná dvojitě slepá kontrolovaná studie (36). Přehled kombinací AD u farmakorezistentní deprese publikoval Lam (26). Ve 27 studiích, včetně 5 randomizovaných kontrolovaných a 22 otevřených za posledních 15 let byla zjištěna účinnost u celkového počtu 667 léčených u 62 %.

Depresivní porucha a jednotlivé kombinace AD

Kombinace TCA + IMAO

Otevřené studie a kazuistiky udávají úspěšnost vyšší než 50 %, avšak dvě kontrolované studie nesvědčí pro vyšší účinnost kombinace ve srovnání s monoterapií (40, 13). S příchodem specifitějších AD je popisován dobrý efekt kombinace reverzibilních IMAO a specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) (22).

Jedinou výhodou těchto kombinací je širší mechanismus účinku. I když jsou reverzibilní IMAO relativně bezpečnější, byl v kombinaci se SSRI popsán serotoninový syndrom. Historicky bylo nejbezpečnější přidat IMAO k TCA, všeobecně je doporučováno neužívat IMAO s dalšími IMAO, klomipraminem, SSRI a duálními AD.

Kombinace TCA + SSRI

Byla publikována řada otevřených studií, kdy byl popsán efekt po přidání převážně noradrenergně působících TCA nebo SSRI po neúspěšné monoterapii. Nejzajímavější je studie, popisující srovnání kombinace desipraminu a fluoxetinu s desipraminem, kdy kombinace měla rychlejší nástup účinku a více remisí (31). Tato studie byla určitým podnětem k vývoji dualistických AD. Byla publikována jediná dvojitě slepá studie neúspěšná z hlediska kombinace, kdy u nonresponderů na fluoxetin byla testována kombinace desipraminu/lithium a fluoxetinu vs vysoké dávky fluoxetinu. Kombinace byla neúspěšná, ale studie byla kritizována z hlediska metodologického, dávky desipraminu byly příliš nízké – 25–50 mg (16).

Výhodou kombinace je duální efekt, k nevýhodám patří hlavně riziko interakcí. Fluoxetin a paroxetin jsou inhibitory P450 2D6 a zvyšují hladiny desipraminu 3–4×, citalopram a sertralin jsou z tohoto aspektu bezpečnější (32).

Kombinace SSRI + NRI (inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu), NDRI (inhibitorů zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu)

Na podobném principu lze očekávat i úspěšnost kombinace SSRI a specifických NRI a NDRI. Kombinace s reboxetinem by ještě mohla být výhodná vzhledem k tomu, že reboxetin byl úspěšný i u závažných depresí a navíc je tato kombinace bezpečnější (28).

Dříve publikované otevřené studie s kombinací SSRI a bupropionu popisují účinnost této kombinace, ale také výrazné vedlejší účinky (4), což může být záležitost dávky, lékové interakce (bupropion je signifikantní inhibitor CYP 450 2D6) a také galenické formy. Nyní je preferován bupropion SR. Novější kazuistiky a malé otevřené studie zdůrazňují nejen zlepšení depresivní symptomatologie, ale také zlepšení sexuálních vedlejších účinků, které byly přítomny na monoterapii SSRI nebo venlafaxinu (12). Také zatím jediná dvojitě slepá studie potvrzuje, že kombinace SSRI a bupropionu oproti kombinaci SSRI s placebem má uvedené výhody (1).

SSRI + mianserin, mirtazapin

Zatímco při výše uvedených kombinacích se můžeme ptát, zda jsou z hlediska prolomení farmakorezistence nutné, když máme k dispozici dualistická AD typu specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (zůstává opodstatněnost z hlediska vykorigování sexuálních nežádoucích vedlejších účinků), kombinace SSRI, mianserinu a nebo mirtazapinu je z teoretického hlediska opodstatněná. Kombinujeme dva rozdílné mechanismy – zpětné vychytávání monoaminů a modulaci receptorů. Tuto představu posilují malé otevřené studie, kazuistiky a dvojitě slepé studie. Ve třech dvojitě slepých studiích u nemocných nereagujících na monoterapii fluoxetinem (18, 29) a TCA (30) došlo po přidání mianserinu k signifikantnímu zlepšení na rozdíl od přidání placeba. Ve dvou dvojitě slepých studiích byla kombinace mirtazapinu a paroxetinu úspěšná u nemocných nereagujících na monoterapii jednotlivými preparáty (14) a přidání mirtazapinu u neúspěšně léčených SSRI vedlo k signifikantnímu zlepšení na rozdíl od přidání placeba (6).

I zde patří k výhodám duální účinek, kterého je dosaženo rozdílnými mechanismy, tj. inhibicí zpětného vychytávání a modulací receptorů, navíc opět pozitivní vliv na SSRI navozenou sexuální dysfunkci a kromě toho blokáda 5-HT₂ a 5-HT₃ receptorů mirtazapinem může zlepšovat spánkovou architekturu a zabránit nauce při současné aplikaci SSRI. Nevýhodou může být přírůstek hmotnosti a sedace.

Kombinace jednotlivých SSRI, SSRI + SNRI (venlafaxin)

Byl popsán úspěch, ale je zde riziko interakcí, serotoninového syndromu a závažných vedlejších účinků (3).

SSRI + atypická antipsychotika (antipsychotika II. generace)

Kombinace s SSRI a serotoninovými a dopaminovými antagonisty (SDA), konkrétně s risperidone, byla popsána v malých úspěšných i neúspěšných studiích, kombinace s olanzapinem se jeví slibnější. Byly realizovány dvě úspěšné dvojité slepé studie s kombinací olanzapinu a fluoxetinu (35, 15). Zajímavá je otevřená 6týdenní studie s kombinací fluoxetinu (100 mg) a amisulpridu (50 mg). Při kombinaci byla zjištěna lepší tolerabilita a časný nástup účinku (7), což není překvapující vzhledem ke skutečnosti, že amisulprid v malých dávkách je prokazatelně účinný v léčbě dystymie.

Největší výhodou kombinace AD s atypickými antipsychotiky je zřejmě synergistický účinek (atypická antipsychotika sama o sobě mohou mít antidepresivní efekt), k nevýhodám patří aditivní efekt vedlejších účinků a možnost lékové interakce.

Pokusme se shrnout výhody výše uvedených kombinací:

- synergistický efekt
- přidání druhého AD může vést k rychlejší odpovědi
- neztrácíme určitý efekt předchozí medikace
- pokračováním první medikace se vyhneme exacerbaci po vysazení, syndromu z vysazení a demoralizujícímu aspektu (vzdát se první medikace)
- lze použít nižší dávky (a tedy možná méně vedlejších účinků)
- druhé AD může léčit některé vedlejší účinky prvního AD.

Nevýhody kombinací:

- máme limitované důkazy, převážně z nekontrolovaných studií, o účinnosti kombinace AD
- aditivní efekt vedlejších účinků
- riziko interakcí.

Schizofrenní porucha – kombinace antipsychotik

Kombinace typických antipsychotik

Dříve byla častá kombinace perorálního a depotního AP a nízko a vysoce potentního AP s cílem minimalizovat extrapyramidovou symptomatologii a udržet účinnost (20, 21). V klinické praxi zůstává stále oblíbená například kombinace haloperidolu a levomepromazinu. Od této kombinace očekáváme razantnější sedaci než od doporučené kombinace antipsychotika a benzodiazepinu. V jediné dvojité slepé studii cílené na dosažení lepšího terapeutického efektu nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v účinnosti mezi thiothixenem a kombinací thiothixenu s trifluoperazinem nebo chlorpromazinem (25).

Kombinace typických a atypických antipsychotik (antipsychotik II. generace)

Byla provedena řada malých úspěšných, otevřených studií zvláště s kombinací s klopazinem (19, 37), což je dáno

tím, že klopazin je zlatý standard pro léčbu farmakorezistentních schizofrenií a nedostatečná reaktivita na klopazin je skutečnou výzvou. S dostupností bezpečnějšího klopazinu olanzapinu se objevují také údaje o úspěšnosti této kombinace (38) a zprávy o úspěšnosti s kombinací s risperidone (1, 39).

Kombinace atypických antipsychotik

Z teoretického hlediska se jeví smysluplná kombinace komplementárních AP z hlediska jejich farmakologického profilu (multireceptoroví antagonisté a antagonisté D2/D3 receptorů). S touto kombinací také existuje jediná dvojité slepá studie, dokumentující úspěšnost této kombinace. U částečných responderů na monoterapii klopazinem byla kombinace se sulpiridem signifikantně účinnější než kombinace s placebem. Po 10 týdnech na kombinaci obou aktivních látek došlo k průměrnému poklesu skóre BPRS o 20,7 %, 50 % léčených dosáhlo průměrné redukce 42,4 %. Ve výskytu vedlejších účinků nebyl zjištěn žádný signifikantní rozdíl proti kombinaci s placebem (36).

Další možné kombinace v tomto směru byly zatím publikovány pouze sporadicky (33, 10, 27), je to však otázka času, kdy se někdo této problematice z klinicky orientovaných psychiatrů chopí a realizuje kontrolované studie.

Otevřené studie naznačují, že kombinace atypických AP se stejným farmakologickým profilem nejsou z hlediska lepší účinnosti smysluplné, mohou však být užitečné pro eliminaci, resp. zmírnění vedlejších účinků. V desetiměsíční retrospektivní studii byli léčení, u kterých vznikl diabetes na monoterapii klopazinem, převedeni na nižší dávky klopazinu v kombinaci s quetiapinem (25 % dávky klopazinu zaměněno za quetiapin, 1 mg klopazinu = 2 mg quetiapinu). Po jednom měsíci došlo ke snížení hmotnosti v průměru o 1,8 kg, po 10 měsících o 4,2 kg a u 20 % bylo zaznamenáno zlepšení diabetu (34).

K výhodám patří možnost prolomení farmakorezistence, podobně jako v případě kombinace AD, k nevýhodám zvýšené riziko vedlejších účinků a interakcí. S komplikovanějším režimem souvisí i možnost zvýšeného rizika nonkompliance a často i vyšší cena.

Závěry

1. Vývoj nových, specifitějších a bezpečnějších psychofarmak, důvody ekonomické a realita klinické praxe vedly ke zvýšenému zájmu o kombinaci AP a AD.
2. Cílem užití jejich kombinace by měla být maximalizace léčebného efektu a minimalizace vedlejších účinků.
3. Je nezbytné rozšířit naše znalosti o výsledky dvojité slepých, kontrolovaných studií. V budoucnosti je nezbytné realizovat randomizované kontrolované studie s větším počtem léčených, které by vedly k průkazu účinnosti kombinací.
4. Pro praxi lze při současném stavu znalostí doporučit nejprve ověření efektu monoterapie, kombinace by nikdy neměla být první volbou.

5. U farmakorezistentní deprese se jeví opodstatněná z teoretického i praktického hlediska kombinace SSRI a mianserinu nebo mirtazapinu (celkem 5 malých úspěšných dvojité slepých studií), perspektivní může být i kombinace olanzapinu a fluoxetinu (dvě dvojité slepé studie).

Literatura

1. Appelberg BG, Syvalhti EK, Koskinen TE, et al. Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 448-452.
2. Bacher NM, Kaup BA. Combining risperidone with standard neuroleptics for refractory schizophrenic patients (letter). *Am J Psychiatry* 1996; 153: 137.
3. Bhatara VS, Magnus RD, Paul KL, Preskorn SH. Serotonin syndrome induced by venlafaxine and fluoxetine: a case study in polypharmacy and potential pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanisms. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 432-436.
4. Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD Jr, et al. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 137-145.
5. Canales PL, Olsen J, Miller AL, et al. Role of antipsychotic polypharmacotherapy in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 1999; 12: 179-88.
6. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 183-188.
7. Carta MG, Hardoy MC, Harody MJ. Amisulpride and fluvoxamine: early onset of SSRI action in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* (Abstracts of XXIIInd C.I.N.P. Congress, Brussels, Belgium) 2000; 3: suppl. 1, 224.
8. Česková E, Kašpárek T, Ondrušová M. Kombinace antipsychotik. Č.-S. Psychiatrie 2001; 97: 286-290.
9. Česková E, Kašpárek T. Polyfarmakoterapie u depresivní poruchy. Č.-S. Psychiatrie 2002; 98: 128-134.
10. Chue P, Welch R, Snaterse M. Combination risperidone and quetiapine therapy in refractory schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 86-87.
11. Clark RE, Bartels SJ, Mallman TA, Peacock WJ. Recent trend in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. *Schizophrenia Bull* 2002; 28: 75-84.
12. Clayton AH, McGarvey EL, Warnock J, Kornstein S. Bupropion SR as an antidote to SSRI-induced sexual dysfunction. Presented at the 40th Annual N.C.D.E.U. Meeting, Boca Raton, Florida 2000.
13. Davidson J, McLeod M, Law-Yone B, et al. A comparison of electroconvulsive therapy and combined phenelzine-amitriptyline in refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 639-642.
14. Debonnel G, Gobbi G, Turcotte J, et al. Effects of mirtazapine, paroxetine and their combination. A double-blind study in major depression. Abstracts of XVth E.C.N.P. Congress, 2000; 252.
15. Dube S, Anderson SW, Corya SA, et al. Olanzapine-fluoxetine for treatment-resistant depression. Abstracts of XIIth World Congress of Psychiatry, August 24-29 Yokohama, Japan 2002; 239.
16. Fava M, Rosenbaum J, McGrath PJ, et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1372-1374.
17. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996; 19: 179-200.
18. Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, et al. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand*, 2001; 103: 66-72.
19. Friedman J, Ault K, Powchik P. Pimozide augmentation for the treatment of schizophrenic patients who are partial responders to clozapine. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 522-523.
20. Godleski LS, Kerler R, Barber JW, et al. Multiple versus single antipsychotic drug treatment in chronic psychosis. *J Nerv Ment Dis* 1989; 177: 686-689.
21. Huttunen MO, Tuhkanen H, Haavisto E, et al. Low- and standard-dose depot haloperidol combined with targeted oral neuroleptics. *Psychiatr Serv* 1996; 47: 395-397.
22. Joffe RT, Bakish D. Combined SSRI-moclobemide treatment of psychiatric illness. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 24-25.
23. Joffe RT, Singer WA, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 87-93.
24. Kissling W. Ideal and reality of neuroleptic relapse prevention. *Br J Psychiatry* 1992; 161: suppl., 133-139.
25. Knight RG, Harrison A. A double-blind comparison of thiothixene and a trifluoperazine/chlorpromazine composite in the treatment of chronic schizophrenia. *A Z Med J* 1979; 89: 302-304.
26. Lam RW, Wan DD, Cohen NL, Kennedy SH. Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 685-693.
27. Lerner V, Chudakova B, Kravets S, Polyakova I. Combined use of risperidone and olanzapine in the treatment of patients with resistant schizophrenia. A preliminary case series reports. *Clin Neuropharmacology* 23, 2000; 23: 284-286.
28. Lucca A, Serretti A, Smeraldi E. Effect of reboxetine augmentation in SSRI resistant patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2000; 15: 143-145.
29. Maes M, Librecht I, van Hunsel F, et al. Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients even in those with treatment resistance. Presented at XXIIst C.I.N.P. Congress, Glasgow, 1998.
30. Medhus A, Heskstad S, Tjemsland L. Mianserin added to tricyclic antidepressants in depressed patients not responding to a tricyclic antidepressant alone: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Nord J Psychiatry* 1994; 48: 355-358.
31. Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB, Jatlow P. A preliminary open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 303-307.
32. Preskorn SH, Beber JH, Faul JC, et al. Serious adverse effects of combining fluoxetine and tricyclic antidepressants. Letter. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 532.
33. Raskin S, Katz G, Zislin Z, et al. Clozapine and risperidone: combination/augmentation treatment of refractory schizophrenia: a preliminary observation. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 334-336.
34. Reinstein MJ, Sirotovskaia LA, Jones LE, Mohan S, Chasanov MA. Effect of clozapine-quetiapine combination therapy on weight and glycaemic control. *Clinical Drug Investigation* 1999; 18: 99-104.
35. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 131-134.
36. Siloh R, Zemishlany D, Aizenberg D, et al. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 569-573.
37. Stubbs JH, Haw CM, Staley CJ, Mountjoy CQ. Augmentation with sulpiride for a schizophrenic patients partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102: 390-393.
38. Takhar J. Pimozide augmentation in a patient with drug-resistant psychosis previously treated with olanzapine (letter). *J Psychiatr Neurosci* 1999; 24: 248-249.
39. Waring EW, Devin PG, Dewan V. Treatment of schizophrenia with antipsychotics in combination (letter). *Can J Psychiatry* 1999; 44: 189-190.
40. Young JPR, Lader MH, Hughes WC. Controlled trial of trimipramine, monoamine oxidase inhibitors, and combined treatment in depressed outpatients. *Br Med J* 1979; 2: 1313-1317.