



CLOZAPINE AND MAINTENANCE ELECTROCONVULSIVE THERAPY IN A 35-YEAR-OLD PATIENT WITH TREATMENT-RESISTANT SCHIZOPHRENIA AND CHRONIC IMPERATIVE AUDITORY HALLUCINATIONS

KŁOZAPINA I ELEKTROWSTRZĄSY PODTRZYMUJĄCE U 35-LETNIEJ CHOROJ NA SCHIZOFRENIĘ LEKOOPORNĄ Z PRZEWLEKŁYMI, IMPERATYWNYMI HALUCYNACJAMI SŁUCHOWYMI

Correspondence to/
Adres do korespondencji:

Przemysław Zakowicz
Department of Adult Psychiatry
Poznań University of Medical Sciences
27/33 Szpitalna St.
60-572 Poznań, Poland
e-mail: przemek@zakowicz.eu

Submitted/Otrzymano: 10.09.2018
Accepted/Przyjęto do druku: 16.12.2018

Przemysław Zakowicz, Paweł Wójciak, Sebastian Dziuda,
Filip Rybakowski

Department of Adult Psychiatry, Poznań University of Medical Sciences, Poznań,
Poland

*Klinika Psychiatrii Dorosłych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu, Polska*

Abstract

Purpose: Despite progress in the treatment of schizophrenia, treatment resistance is reported in about 30% of patients. Various forms of treatment augmentation are used, but clozapine is generally considered to be the gold standard of care. In the management of patients with clozapine resistance adjunctive electroconvulsive therapy (ECT) courses have been proposed. In recent years particular attention has been paid to augmentation of clozapine with the maintenance electroconvulsive therapy (M-ECT).

Case description: The paper presents a patient with treatment-resistant schizophrenia and chronic psychotic symptoms leading to self-destructive and suicidal behaviors. After concurrent treatment with clozapine and M-ECT her clinical status and functioning have improved.

Comment: Maintenance-ECT used to augment clozapine in drug-resistant schizophrenia seems to be a safe and promising management option.

Key words: schizophrenia, drug resistance, clozapine, maintenance electroconvulsive therapy.

Streszczenie

Cel: Mimo postępów w leczeniu schizofrenii, u około 30% chorych obserwuje się lekooporność. W takich przypadkach stosowane są różnorodne formy augmentacji leczenia, jednak za złoty standard uznaje się włączenie kłozapiny. W odniesieniu do chorych, u których kłozapina nie przyniosła oczekiwanych efektów terapeutycznych, proponuje się jednoczesne wykonanie serii zabiegów elektrowstrząsowych. Ostatnio szczególną uwagę zwraca się na możliwość zastosowania kłozapiny z elektrowstrząsami podtrzymującymi.

Opis przypadku: W pracy przedstawiono przypadek chorej ze schizofrenią lekooporną i przewlekłymi objawami wytwórczymi prowadzącymi do zachowań autoagresywnych oraz samobójczych, u której uzyskano poprawę stanu klinicznego i funkcjonowania po zastosowaniu leczenia kłozapiną skojarzonego z podtrzymującymi zabiegami elektrowstrząsowymi.

Komentarz: Stosowanie łączonej terapii kłozapiną z elektrowstrząsami podtrzymującymi w schizofrenii lekoopornej wydaje się obiecującą i bezpieczną perspektywą terapeutyczną.

Słowa kluczowe: schizofrenia, lekooporność, kłozapina, elektrowstrząsy podtrzymujące.

PURPOSE

Schizophrenia, a chronic neurodevelopmental condition affecting about 1% of the population, leads to significant impairments in the patient's social and occupational functioning [1].

In the pathogenesis of schizophrenia disorders of neurotransmission (particularly dopaminergic) are involved, and the condition presents with a variety of clinical symptoms, precisely defined first by Kurt Schneider [2]. Diagnostic criteria for the disease require the presence of auditory hallucinations in the form of commenting or discussing voices and delusions (bizarre, of thought influence, thought insertion, or thought broadcast) [3].

Treatment of schizophrenia is based mainly on the use of antipsychotics (classical and atypical); provided proper therapeutic cooperation the drugs enable patients to achieve symptom remission and maintain good social functioning. However, drug resistance is a significant problem in about 30% of patients [4, 5].

The very definition of treatment-resistant schizophrenia (TRS) is a subject of controversy. Most commonly TRS is described as a lack of remission, symptom relapse, or signs of drug intolerance during treatment with either two different antipsychotics or clozapine in appropriate doses for a sufficiently long period (at least 2 years, according to some authors) [6, 7]. Other widely accepted diagnostic criteria for drug-resistant schizophrenia include the disease duration longer than 5 years, with persistent psychotic symptoms unalleviated despite regular, minimum two-year administration of two different antipsychotics in adequate doses, and, above all, the failure to respond to clozapine [8, 9].

The gold standard for treatment of drug-resistant schizophrenia is clozapine showing the greatest antipsychotic potential as compared to other drugs [10]. However, its effectiveness is limited to 60-70% of patients diagnosed with TRS [11]. Long-term treatment with high-dose clozapine may cause unwanted side effects, including some as serious as arrhythmia, and neutropenia or agranulocytosis [1, 12]. To reduce the emergence of such adverse effects clozapine serum concentrations should be monitored, with the risk of complications minimized within the therapeutic range 200-400 ng/ml [11]. Considering clozapine efficacy limitations, different augmentation therapies are proposed involving the adjunctive use of antipsychotic drugs (risperidone, aripiprazole, amisulpride, sertindole, ziprasidone), antidepressants, omega-3 polyunsaturated fatty acids, or lamotrigine [13].

Adjunct electroconvulsive therapy (ECT) may also lead to improved treatment outcomes. In the light of recent research findings the concurrent use of both these treatment methods (electroconvulsive therapy + clozapine) seems to be increasingly more warranted, particularly in drug-resistant schizophrenia [4, 6, 10, 12, 31-33].

CEL

Schizofrenia jest przewlekłą chorobą neurorozwojową występującą u około 1% populacji, prowadzącą do znaczących zaburzeń w funkcjonowaniu społecznym i zawodowym [1].

W patogenezie schizofrenii uczestniczą zaburzenia neuroprzekazywania, głównie dopaminergicznego, a sama choroba manifestuje się różnymi objawami klinicznymi, precyzyjnie zdefiniowanymi po raz pierwszy przez Kurta Schneidera [2]. Kryteria diagnostyczne choroby wymagają stwierdzenia obecności omamów słuchowych o charakterze głosów komentujących lub dyskutujących oraz urojeń (dziwacznych, wpływu, nasycenia lub rozgłaszania myśli) [3].

Leczenie schizofrenii opiera się głównie na stosowaniu leków przeciwpsychotycznych (klasycznych i atypowych), które przy właściwej współpracy terapeutycznej pozwalają na remisję objawów oraz utrzymanie dobrego funkcjonowania społecznego. Nie mniej istotnym problemem, występującym u około 30% chorych, jest lekooporność [4, 5].

Sama definicja lekooporności w schizofrenii (*treatment resistant schizophrenia* – TRS) jest przedmiotem kontrowersji. Najbardziej rozpowszechniona mówi o braku remisji, nawrotach objawów lub objawach nietolerancji przy stosowaniu dwóch różnych leków przeciwpsychotycznych lub klozapiny w odpowiednich dawkach, przez wystarczająco długi czas (według części autorów minimum 2 lata) [6, 7]. Inne powszechnie akceptowane kryteria TRS zakładają czas trwania choroby powyżej 5 lat z utrzymywaniem się objawów psychotycznych, których nasilenie nie ulega zmniejszeniu mimo regularnego, minimum 2-letniego stosowania adekwatnych dawek dwóch różnych leków przeciwpsychotycznych, ze szczególnym uwzględnieniem braku odpowiedzi na klozapinę [8, 9].

Złotym standardem w terapii TRS jest stosowanie klozapiny, która w porównaniu z innymi lekami wykazuje największy potencjał przeciwpsychotyczny [10]. Jej skuteczność jest jednak ograniczona do 60-70% chorych z rozpoznaniem TRS [11], długotrwałe stosowanie leku w dużych dawkach wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, z najgroźniejszymi, obejmującymi zaburzenia rytmu serca oraz neutropenię lub agranulocytozę [1, 12]. W celu redukcji powyższego ryzyka sugeruje się monitorowanie stężenia leku w surowicy krwi pozwalające na zminimalizowanie ryzyka powikłań przy zakresie terapeutycznym 200-400 ng/ml [11]. W związku z ograniczoną skutecznością klozapiny proponowane są różne terapie augmentacyjne, zakładające dodanie do klozapiny leków przeciwpsychotycznych (risperidon, aripiprazol, amisulpryd, sertindol, ziprazydon), leków przeciwdepresyjnych, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 lub lamotryginy [13].

Poprawę wyników leczenia może przynieść również zastosowanie dodatkowej terapii elektrowstrząsami (*electroconvulsive therapy* – ECT). Zastosowanie obu metod leczenia jednocześnie (elektrowstrząsy + klozapina) w świetle ostat-

Special attention is currently paid to combination of clozapine with the maintenance electroconvulsive therapy (M-ECT) [14].

This type of adjunctive therapy turned out to be successful in the presented case of a patient suffering from paranoid schizophrenia with refractory imperative auditory hallucinations.

CASE DESCRIPTION

The patient, a right-handed 35-year-old single woman, was born as the third child in a family with no significant history of mental illness or substance dependence, except for her paternal cousin, also diagnosed with schizophrenia. The patient's history revealed no risks of perinatal central nervous system damage, and her childhood development, both mental and physical, was normal. She graduated from a comprehensive secondary school, with individual tuition in her junior (third) year of study. However, she failed her final high school exam due to exacerbation of her condition. The patient denies drug and alcohol use and has no criminal record. Her premonitory personality manifested no abnormal traits. She described her peer relations as good and within the normal range prior to the psychotic episode, and herself as a lively and energetic person with an optimistic attitude towards life.

Her first episode of mental disorder at the age of 16 (in 1999) was diagnosed as adolescent depression. She was admitted to a child and adolescent psychiatric hospital due to depressed mood, delusions of inferiority, and attempted suicide. After treatment with fluvoxamine her functioning has significantly improved. Her next hospitalization at the age of 17 was due to intense auditory hallucinations in the form of imperative voices urging the patient to self-harming and committing suicide. These symptoms were accompanied by delusions of reference resulting in her diminished interest in and withdrawal from social activity. At that time she was diagnosed with paranoid schizophrenia. Following antipsychotic treatment temporary symptom remission and improvement in the patient's functioning were achieved. During her subsequent 11 hospitalizations in the years 2000–2005 the clinical presentation pattern was similar. Despite intensive pharmacotherapy only partial remission periods have been achieved. The patient was treated with quetiapine (up to 800 mg), flupentixol (up to 18 mg), olanzapine (up to 60 mg), amisulpride (up to 400 mg), sulpiride (up to 300 mg), risperidone (up to 6 mg) and haloperidol decanoate (150 mg every 2 weeks). Clozapine in the maximum dose (up to 900 mg/day) was administered for the first time in 2001. The above-listed medications were used also as polytherapy. Besides antipsychotics, selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) and tricyclic antidepressants were administered in combination with lithium.

nich doniesień naukowych staje się coraz bardziej uzasadnione w odniesieniu do lekoopornych postaci schizofrenii [4, 6, 10, 12, 31–33]. Szczególną uwagę zwraca się na możliwość stosowania klozapiny z elektrowstrząsami podtrzymującymi (*maintenance electroconvulsive therapy* – M-ECT) [14].

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjentki ze schizofrenią paranoidalną z opornymi na leczenie imperatywnymi omamami słuchowymi, u której zastosowano z powodzeniem wyżej wymienioną terapię.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, 35-letnia, praworęczna, stanu wolnego, urodzona jako trzecie dziecko w rodzinie nieobciążonej pod względem nałogów oraz chorób psychicznych, z wyjątkiem kuzynki ze strony ojca chorującej na schizofrenię. Wywiad okołoporodowy nie wskazywał na ryzyko uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, rozwój fizyczny i psychiczny w dzieciństwie przebiegał prawidłowo. Pacjentka ukończyła liceum ogólnokształcące, w tym trzecią klasę z nauczaniem indywidualnym. Przystąpiła do egzaminu dojrzałości, który z powodu zaostrzenia choroby miał wynik negatywny. Chora negowała stosowanie używek i alkoholu, nie była karana. Osobowość przedchorobowa nie wskazywała na cechy zaburzeń, kontakt z rówieśnikami przed epizodem psychotycznym określała jako dobry i nieodbiegający od normy, usposobienie żywe, energiczne oraz optymistyczne nastawienie do życia.

Pierwszy epizod zaburzeń psychicznych w 16. roku życia (1999), rozpoznano zaburzenia depresyjne okresu adolescencji. Pacjentkę hospitalizowano wówczas w klinice psychiatrii dzieci i młodzieży z powodu obniżonego nastroju, urojeń autowinitatywnych oraz prób samobójczych. Po zastosowanym leczeniu fluwoksaminą uzyskano znaczącą poprawę funkcjonowania. Po raz drugi hospitalizowana w wieku 17 lat z powodu nasilonych omamów słuchowych o charakterze głosów imperatywnych, namawiających pacjentkę do samookaleczenia się i popełnienia samobójstwa, z towarzyszącymi urojeniami ksbnymi i odnoszącymi prowadzącymi do ograniczenia zainteresowań oraz wycofania się z aktywności społecznej. Ustalono wówczas rozpoznanie schizofrenii paranoidalnej. Zastosowane leczenie przeciwpsychotyczne doprowadziło do względnej remisji objawowej oraz poprawy funkcjonowania. W latach 2000–2005 pacjentka była hospitalizowana jeszcze 11-krotnie w podobnym obrazie psychopatologicznym. Uzyskiwana była tylko częściowa poprawa, mimo intensywnej farmakoterapii, w której stosowano m.in. kwetiapinę do 800 mg, flupentiksol do 18 mg, olanzapinę do 60 mg, amisulpryd do 400 mg, sulpiryd do 300 mg, risperidon do 6 mg, dekanonian haloperydolu w dawce 150 mg co 2 tygodnie. W 2001 roku po raz pierwszy zastosowano klozapinę do dawki 900 mg/dobę. Wymienione leki stosowane były również w politerapii. Poza lekami przeciwpsychotycznymi stosowano także leki przeciwd depresyjne z grupy

Electroconvulsive therapy started in this case in 2004. A course of 16 ECT sessions yielded a good clinical outcome (remission of psychotic symptoms), and was followed by M-ECT – one session was given every 3 weeks. The total of nine M-ECT treatments were conducted between December 2005 and October 2006. In that period the patient's condition deteriorated twice, therefore a new ECT course of 10 sessions had to be administered. As a result, the number of hospitalization days in 2006 was lower than in the years without electroconvulsive therapy (see Table 1). In October 2006 ECT was discontinued due to the onset of epileptic seizures (contribution of the patient's medication to triggering her epileptic seizures cannot be excluded). Treatment with valproic acid was necessary. Table 1 shows the number of hospitalization days and the number of ECT procedures per year.

In the years 2006-2011 the patient had 11 repeat hospitalizations. The following treatment regimens were used (dosage per day): clozapine 400 mg, quetiapine IR 800 mg, citalopram 20 mg; ziprasidone 160 mg, clozapine 200 mg, perphenazine 100 mg every 2 weeks; ziprasidone 160 mg, clozapine 300 mg, chlorpromazine 300 mg; clozapine 400 mg, risperidone LAI 50 mg every 2 weeks; and clozapine 400 mg, sertindole 12 mg, risperidone LAI 50 mg every 2 weeks. Despite the medication used, only brief remission periods were achieved, the patient's social functioning was poor, and in consequence long-term repeat hospitalizations were necessary, amounting to 180 days per year (Table 1).

In January 2012 the patient received a course of 10 ECT sessions to augment clozapine (200 mg/day). Due to relapses, further two ECT courses had to be given in August 2012 and July 2013. Despite discontinuation of antiepileptics, no seizures were noted at that time. Maintenance ECT was resumed in August 2013, with M-ECT sessions performed initially every 2 weeks and then every 3 or 4 weeks until January 2014. Clinical progression noted in that period remitted after an ECT course. M-ECT was discontinued and the treatment regimen (clozapine 500 mg, haloperidol 13 mg, escitalopram 10 mg) was supplemented with lamotrigine 200 mg. After 6 months in remission the patient relapsed, her psychotic symptoms recurred and a repeat ECT course was performed. In December 2014 M-ECT was resumed and delivered every 2 to 4 weeks. In the process of lengthening the intervals between M-ECT sessions up to 4 weeks the patient's psychotic symptoms resistant to pharmacotherapy modification had recurred, but relapsed when the intervals were shortened to 3 weeks. Since the resumption of regular M-ECT sessions the total number of the patient's hospitalization days per year has decreased, particularly as regards her relapse-related hospitalizations (Table 1). The patient's mental health improvement allowed to use clozapine monotherapy (600 mg/day), resulting in reduction of adverse side effects associated with her

selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI) oraz trójpierścieniowe, a także sole litu.

W 2004 roku po raz pierwszy zastosowano terapię ECT. Wykonano wówczas 16 zabiegów elektrowstrząsowych z dobrym efektem klinicznym (ustąpienie doznań psychotycznych), po których rozpoczęto zabiegi podtrzymujące co 3 tygodnie. Od grudnia 2005 do października 2006 roku wykonano łącznie 9 zabiegów przypominających, w tym czasie wystąpiły dwa zaostrzenia choroby wymagające wykonania kolejnej serii 10 zabiegów elektrowstrząsowych. W efekcie, w roku 2006 istotnemu zmniejszeniu uległa liczba dni hospitalizacji pacjentki, w porównaniu z latami, podczas których nie stosowano sejsmoterapii (tab. 1). W październiku 2006 roku odstąpiono od zabiegów ze względu na wystąpienie napadów padaczkowych (udział zastosowanych leków w wywołaniu wyżej wspomnianego ataku nie jest wykluczony). Konieczne było zastosowanie kwasu walproinowego.

W latach 2006–2011 pacjentka była hospitalizowana 11 razy. Stosowano m.in. następujące schematy leczenia (dawki dobowe): klozapina 400 mg, kwetiapina IR 800 mg, citalopram 20 mg; ziprazydon 160 mg, klozapina 200 mg, perfenazyna 100 mg co 2 tygodnie; ziprazydon 160 mg, klozapina 300 mg, chlorpromazyna 300 mg; klozapina 400 mg, risperidon LAI 50 mg co 2 tygodnie; klozapina 400 mg, sertindol 12 mg, risperidon LAI 50 mg co 2 tygodnie. Mimo stosowanych leków, uzyskiwano tylko krótkie okresy remisji oraz słabe funkcjonowanie społeczne pacjentki, w konsekwencji dochodziło do przewlekłych hospitalizacji do 180 dni w roku (tab. 1).

W styczniu 2012 roku po raz kolejny zastosowano sejsmoterapię – wykonano 10 zabiegów, i włączono klozapinę w dawce 200 mg/dobę. Ze względu na pogorszenie stanu psychicznego, w sierpniu 2012 i lipcu 2013 roku konieczne było ponowne wykonanie serii zabiegów. Nie obserwowano napadów padaczkowych, mimo że nie stosowano już leków przeciwpadaczkowych. Od sierpnia 2013 roku rozpoczęto zabiegi przypominające z częstością początkowo co 2, następnie co 3 i 4 tygodnie aż do stycznia 2014 roku. Wówczas nastąpiło zaostrzenie. Po serii zabiegów elektrowstrząsowych uzyskano poprawę. Odstąpiono od kontynuacji zabiegów podtrzymujących, a do farmakoterapii (klozapina 500 mg, haloperidol 13 mg, escitalopram 10 mg) dołączono 200 mg lamotryginy. Po 6-miesięcznym okresie remisji nastąpił nawrót objawów psychotycznych. Wykonano kolejną serię zabiegów, po czym w grudniu 2014 roku włączono ponownie podtrzymujące zabiegi elektrowstrząsowe. Zabiegi wykonywane były z częstością co 2–4 tygodnie. Podczas wydłużania odstępów między kolejnymi elektrowstrząsami podtrzymującymi do 4 tygodni obserwowano nawroty objawów psychotycznych opornych na korekty farmakoterapii. Poprawę uzyskiwano, skracając odstęp między zabiegami do 3 tygodni. Od czasu zastosowania regularnych zabiegów podtrzymujących

Table 1. The number of hospitalization days and the number of electroconvulsive therapy procedures per year
Tabela 1. Liczba dni hospitalizacji w ujęciach rocznych, z uwzględnieniem liczby wykonanych zabiegów elektrowstrząsowych

Year/ Rok	Hospitalization days/ Dni hospitalizacji	Hospitalization days related to exacerbation/ Dni hospitalizacji związane z zaostrzeniem	Number of M-ECT sessions/ Liczba M-ECT
2000	84	84	0
2001	46	46	0
2002	111	111	0
2003	120	120	0
2004	105	105	0
2005	113	111	1
2006	89	69	8
2007	122	122	0
2008	182	182	0
2009	187	187	0
2010	70	70	0
2011	0	0	0
2012	118	118	0
2013	162	128	9
2014	135	124	2
2015	97	33	11
2016	111	33	19
2017	186	128	15

M-ECT – maintenance electroconvulsive therapy/elektrowstrząsy podtrzymujące

former polytherapy (including galactorrhea, drowsiness, drug-induced parkinsonism).

The current treatment regimen is well-tolerated. Electroencephalographic (EEG) monitoring during each ECT session revealed no ECT-triggered seizures lasting longer than 60 seconds. Moreover, even though the patient received no antiepileptic medication since 2012, no new epileptic seizures have been noted so far.

The patient reported no complaints about any significant memory impairments. In her subjective assessment the imperative voices as well as her suicidal thoughts and tendencies have declined. Her mental health improvement has enabled the patient to be self-dependent in daily life activities, to participate in rehabilitation programs at a community self-help center, to have a good relationship with her family, and to pursue her musical interests (including her successful participation in locally held musical contests).

In psychometric assessment the patient's *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) and *Mini-Mental State Examination* (MMSE) scores were, respectively, 56 and 28. The *Clock Drawing Test* (CDT) was completed correctly, while in her cognitive functioning moderate deficits were found (including slow processing speed affecting her learning, impaired visual and working memory, and reduced verbal fluency). However, these deficits have no significant effect on the level of her daily life functioning.

obserwowano redukcję łącznej liczby dni hospitalizacji pacjentki w ujęciach rocznych, w szczególności tych wynikających z zaostrzeń choroby (tab. 1). Stan psychiczny chorej umożliwił monoterapię klozapiną w dawce 600 mg, co pozwoliło ograniczyć działania niepożądane, które występowały u pacjentki w związku ze stosowaną wcześniej politerapią (m.in. mlekotok, senność, parkinsonizm polekowy).

Obecnie chora dobrze toleruje stosowane leczenie, nie zgłasza istotnych skarg na pogorszenie pamięci. Pacjentka podczas każdej procedury była monitorowana w zapisie elektroencefalograficznym (EEG), nie stwierdzono, żeby napady wywołane zabiegiem elektrowstrząsowym przekraczały 60 s. Ponadto od 2012 roku nie przyjmuje leków przeciwpadaczkowych i nie zaobserwowano do dzisiaj nowych napadów epileptycznych.

Zmniejszyło się, w subiektywnej ocenie pacjentki, nasilenie głosów imperatywnych oraz myśli i zamiarów samobójczych. Uzyskana poprawa pozwala pacjentce na samodzielne wykonywanie podstawowych czynności życiowych, korzystanie z rehabilitacji w warunkach środowiskowego domu samopomocy, dobry kontakt z rodziną, a także realizację zainteresowań (pacjentka z sukcesami uczestniczy w organizowanych lokalnie konkursach muzycznych).

W badaniach psychometrycznych *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) 56 pkt. W badaniu funkcji poznawczych widoczne umiarkowane deficyty w postaci spowolnienia procesu uczenia się, obniżenia pamięci wzrokowej, operacyjnej i fluencji słownej niewpływające znacząco na

From the onset of her disease to March 2018 the patient was submitted to a total of over 150 ECT treatments (including M-ECT). At present M-ECT treatment is administered every 3 weeks in general anesthesia (propofol + succinylcholine), using the Thymatron ECT System IV (delivered energy: 432.4 mC, frequency 60 Hz, time of the stimulus 7.9 seconds). Adjunct therapy with clozapine (600 mg/day) is continued.

COMMENT

The reported case of 35-year-old woman with paranoid schizophrenia meets the criteria for TRS (irrespective of the definition chosen). In the simplest definitions treatment resistance (refractoriness) in schizophrenia is characterized as unresponsiveness to the optimum treatment [15], or a failure to achieve the patient's premorbid functioning level [16]. In the reported case no significant improvement of the patient's condition has been achieved after adjunctive treatment with two different antipsychotics [17]. Using the criteria proposed by Mouaffak [18], her unresponsiveness to clozapine warrants the diagnosis of clozapine-resistant schizophrenia (CRS), called also ultrasensitive schizophrenia (URS). ECT is one of treatment strategies proposed for this type of schizophrenia. According to American Psychiatric Association (APA) guidelines, indications for ECT in schizophrenia include catatonia, a history of previous positive interventions and partial response to pharmacotherapy [19], as well as the presence of aggressiveness, self-destructive and suicidal behaviors [20]. The choice of treatment regimen is a controversial issue. The basic standard of care consists in acute course of ECT usually comprising 12 to 20 sessions delivered during 3-4 weeks. However, according to the literature, 45.4% of the patients experience relapse of symptoms within 4 months of the ECT course completion, while stable significant improvement is reported in 22.5% of cases only [21]. It is proposed that to prevent relapse of symptoms continuation ECT (C-ECT) should be used within 6 months of the acute ECT course completion, and later on, after the 6 months, M-ECT should be introduced [20, 23]. In the opinion of some authors, M-ECT augmentation of clozapine is especially effective, particularly in patients with self-destructive, life-threatening behaviors and prevalence of positive symptoms [21, 23, 24].

Controversial aspects of this regimen include the duration of the whole maintenance treatment, frequency of M-ECT sessions, and possible side effects. A personalized treatment approach is suggested, with sessions delivered once a week, every two weeks or once a month [25]. The M-ECT treatment duration usually ranges from 6 to 12 months [26], but in some cases it was continued for 13.5 months [27], 19 months [28], or even 12 years [29]. Despite initial forebodings concern-

poziom codziennego funkcjonowania. *Mini-Mental State Examination* (MMSE) 28 pkt, test rysowania zegara (*Clock Drawing Test* – CDT) bezbłędny.

Pacjentka od początku choroby do marca 2018 roku została poddana łącznie ponad 150 zabiegom elektrowstrząsowym (w tym M-ECT). Obecnie zabiegi wykonywane są co 3 tygodnie, w znieczuleniu ogólnym (propofol, sukcyntylocholina), przy użyciu aparatu Thymatron ECT System IV (dostarczona energia: 432,4 mC, częstotliwość 60 Hz, czas trwania bodźca 7,9 s). Stosowana jest też farmakoterapia klozapiną w dawce 600 mg/dobę.

KOMENTARZ

Opisany przypadek 35-letniej chorej ze schizofrenią paranoidalną spełnia kryteria diagnostyczne rozpoznania lekooporności, niezależnie od rodzaju zastosowanej definicji tego zespołu. Najprostsze definiują TRS jako brak odpowiedzi na optymalne leczenie [15] oraz nieosiągnięcie przedchorobowego poziomu funkcjonowania [16]. U pacjentki nie uzyskano znaczącej poprawy stanu psychicznego po zastosowaniu leczenia skojarzonego dwoma różnymi lekami przeciwpsychotycznymi [17]; brak reakcji na klozapinę, zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez Mouaffaka [18], pozwala na rozpoznanie schizofrenii odpornej na leczenie klozapiną (*clozapine-resistant schizophrenia* – CRS), określanej także mianem schizofrenii skrajnie lekoopornej (*ultra-resistant schizophrenia* – URS). Dla tej postaci choroby jedną z proponowanych strategii terapeutycznych jest zastosowanie ECT. Zgodnie z wytycznymi *American Psychiatric Association* wskazania do takich zabiegów w schizofrenii obejmują katatonię, pozytywną wcześniejszą historię leczenia zabiegowego oraz niepełną odpowiedź na leczenie farmakologiczne [19], a także stany przebiegające z agresją, autoagresją lub zachowaniami samobójczymi [20]. Dyskusyjną kwestię stanowi dobór schematu leczenia. Standardem jest leczenie podstawowe (*acute course of ECT*), obejmujące zwykle 12 do 20 zabiegów przez okres 3 do 4 tygodni, jednakże według danych z literatury po 4 miesiącach od ukończenia zabiegów u 45,4% chorych dochodzi do nawrotu objawów, a znacząca poprawa utrzymuje się jedynie u 22,5% [21]. W celu zapobieżenia nawrotom objawów proponuje się stosowanie zabiegów uzupełniających (*continuation ECT* – C-ECT) w okresie 6 miesięcy od zakończenia leczenia podstawowego lub zabiegów podtrzymujących (M-ECT) powyżej 6 miesięcy [20, 23]. Szczególną skutecznością, według niektórych autorów, cechuje się zastosowanie łączne klozapiny oraz M-ECT, zwłaszcza u chorych z zachowaniami autoagresywnymi zagrażającymi życiu i z przewagą objawów pozytywnych [21, 23, 24].

W schemacie tym kontrowersję budzi czas i częstość stosowania zabiegów podtrzymujących oraz możliwość występowania działań niepożądanych. Proponuje się podejście indywidualne, z zabiegami co tydzień, 2 tygodnie lub raz

ing possible side effects of M-ECT, the findings reported in the literature indicate that this type of maintenance treatment is characterized by high safety and low risk of either emergence or accumulation of associated cognitive dysfunctions [25, 30].

In the reported case the criteria for ECT use in schizophrenia have been fulfilled (chronicity of the patient's condition, resistance to antipsychotic treatment, perseverance of psychotic symptoms and life-threatening behaviors). The therapeutic regimen used, i.e. augmentation of clozapine (600 mg/day) with M-ECT sessions provided every three weeks for over a year, turned out to be effective: a significant improvement of the patient's clinical status was achieved, including reduction of her psychotic symptoms (delusions and hallucinations), as well as remission of self-destructive and suicidal behaviors. The treatment outcome is consistent with data reported in the literature [4, 6, 21]. No cognitive impairments were found on the MMSE used for the assessment purposes, as suggested by many authors [31, 34]. At present the patient's treatment is continued. Her current mental health status enables her to live with her family and actively participate in a social rehabilitation program provided at her community self-help center.

Augmentation of clozapine with M-ECT in treatment-resistant schizophrenia seems to be a promising therapeutic approach. However, considering the scarcity of relevant reports in the literature, the method requires further evaluation and monitoring, particularly as regards the development of precise treatment regimens and long-term assessment of their safety.

w miesiącu [25], stosowanymi zazwyczaj przez 6–12 miesięcy [26]; opisano również leczenie trwające 13,5 miesiąca [27], 19 miesięcy [28], a nawet 12 lat [29]. Mimo początkowych obaw co do możliwych działań niepożądanych, dane z literatury potwierdzają wysoki poziom bezpieczeństwa i małe ryzyko wystąpienia lub kumulacji zaburzeń procesów poznawczych podczas stosowania M-ECT [25, 30].

W opisanym przypadku chora spełniała kryteria zastosowania ECT w przebiegu schizofrenii (przewlekłość przebiegu, oporność na leczenie przeciwpsychotyczne, uporczywość zaburzeń spostrzegania z zachowaniami zagrożającymi życiu). Zastosowany schemat terapeutyczny, polegający na połączeniu terapii klozapiną w dawce 600 mg/dobę z M-ECT stosowanymi co 3 tygodnie przez okres powyżej roku, przyniósł znaczącą poprawę stanu klinicznego z redukcją zaburzeń spostrzegania i wyeliminowaniem zachowań autoagresywnych i suicydalnych; uzyskane wyniki znajdują potwierdzenie w danych z literatury [4, 6, 21]. U chorej nie obserwowano zaburzeń funkcji poznawczych przy zastosowaniu do oceny, zgodnie z sugestią licznych autorów, MMSE [31, 34]. Chora pozostaje nadal w leczeniu, jej obecny stan psychiczny pozwala na funkcjonowanie w środowisku rodzinnym i aktywne uczestniczenie w rehabilitacji w ramach środowiskowego domu samopomocy.

Stosowanie łączonej terapii klozapiną z M-ECT w schizofrenii lekoopornej wydaje się obiecującą perspektywą leczniczą. Z uwagi jednak na nieliczne doniesienia metoda ta wymaga dalszej intensywnej oceny i monitorowania, w szczególności w zakresie stworzenia precyzyjnych schematów terapeutycznych oraz długoterminowej oceny bezpieczeństwa.

Conflict of interest/Konflikt interesu

Absent./Nie występuje.

Financial support/Finansowanie

Absent./Nie występuje.

References/Piśmiennictwo

1. Gelder M, Mayou R, Geddes J. Schizophrenia and Related Disorders. In: Psychiatry, Third Edition. New York: Oxford University Press Inc.; 2005, p. 119-135.
2. Schneider K. Clinical Psychopathology. New York: Grune & Stratton; 1959.
3. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington; 2013.
4. Yoshino Y, Ozaki Y, Kawasoe K, Niiya T, Sonobe N, et al. Combined clozapine and electroconvulsive therapy in Japanese schizophrenia patient: a case report. Clin Psychopharmacol Neurosci 2014; 12: 160-162.
5. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med 2005; 2: e141.
6. Moeller S, Kalkwarf N, Luecke C, Oritz D, Jahn S, et al. Achieving stable remission with maintenance electroconvulsive therapy in a patient with treatment-resistant schizophrenia. Medicine 2017; 96: 48.

7. Zheng W, Xiang YT, Yang HX, Xiang YQ, de Leon J. Clozapine augmentation with antiepileptic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: e498-e505.
8. Molins C, Roldan A, Corripio I, Isohanni M, Miettunen J, et al. Response to antipsychotic drugs in treatment-resistant schizophrenia: conclusions based on systematic review. *Schizophr Res* 2016; 178: 64-67.
9. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Rajji TK, Uchida H, et al. Treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophr Res* 2011; 133: 54-62.
10. Grover S, Hazari N, Kate N. Combined use of clozapine and ECT: a review. *Acta Neuropsychiatrica* 2015; 27: 131-142.
11. Meltzer HY. Treatment of neuroleptic-nonresponsive schizophrenic patient. *Schizophr Bull* 1992; 18: 515-542.
12. Grover S, Subho C, Hazari N, Avasthi A. Effectiveness of electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant schizophrenia: a retrospective study. *Psychiatry Res* 2017; 249: 349-353.
14. Vayisoğlu S, Yağcıoğlu AE. Augmentation strategies in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. *Turk Psikiyatri Derg* 2014; 25: 201-211.
15. Ward HB, Szabo ST, Rakesh G. Maintenance ECT in achizophrenia: a systematic review. *Psychiatry Res* 2018; 264: 131-142.
16. Taylor DM, Duncan-McConnell D. Refractory schizophrenia and atypical antipsychotics. *J Psychopharmacol* 2000; 14: 409-418.
17. Meltzer HY. Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16: 563-565.
18. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry Res* 2012; 197: 1-6.
19. Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, Poirier MF, Douki S, et al. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultrasensitive schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 28-33.
20. APA 2001. The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training and privileging: a Task Force Report of the American Psychiatric Association. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 2001.
21. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18: CD000076.
22. Havaki-Kontaxaki BJ, Ferentinos PP, Kontaxakis VP, Paplos KG, Soldatos CR. Concurrent administration of clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 52-56.
23. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, Thase ME, Mann JJ, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1299-1307.
24. Weiner RD, Reti IM. Key updates in the clinical application of electroconvulsive therapy. *Int Rev Psychiatry* 2017; 29: 54-62.
25. Braga R, Petrides G, Schooler N, Bailine S, Kane J, Mendelowitz A. Continuation electroconvulsive therapy for clozapine-resistant schizophrenia. *Biological Psychiatry* 2017; 81 Suppl: S309.
26. Iancu I, Nimrod P, Orit SL, Pinhas D. Patients with schizophrenia or schizoaffective disorder who receive multiple electroconvulsive therapy sessions: characteristics, indications, and results. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 853-862.
27. Shelef A, Mazeh D, Berger U, Baruch Y, Barak Y. Acute electroconvulsive therapy followed by maintenance electroconvulsive therapy decreases hospital re-admission rates of older patients with severe mental illness. *J ECT* 2015; 31: 125-128.
28. Rami L, Barnardo M, Valdes M, Boget T, Portella MJ, et al. Absence of additional cognitive impairment in schizophrenia patients during maintenance electroconvulsive therapy. *Schizophr Bull* 2004; 30: 185-189.
29. Huuhka K, Viikki M, Tammentie T, Tuohimaa K, Bjorqvist M, et al. One-year follow-up after discontinuing maintenance electroconvulsive therapy. *J ECT* 2012; 28: 225-228.
30. Kristensen D, Bauer J, Hageman I, Jorgensen MB. Electroconvulsive therapy for treating schizophrenia: a chart review of patients from two catchment areas. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 261: 425-432.
31. Müller HHO, Reike M, Grosse-Holze S, Röther M, Lücke C, Philipsen A, et al. Electroconvulsive therapy hasn't negative effects on short-term memory function, as assessed using a bedside hand-held device. *Ment Illn* 2017; 9: 7093.
32. Petrides G, Malur C, Braga RJ, Bailine SH, Schooler NR, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study. *Am J Psychiatry* 2014; 26: 13060787.
33. Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, et al. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 2016; 171: 215-224.
34. Howes DO, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 3.
35. Masoudzadeh A, Khalilian AR. Comparative Study of Clozapine, Electroshock and the Combination of ECT with Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenic Patients. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 2007; 10: 4287-4290.