

Praktyka preskrypcyjna w zakresie leków przeciwpsychotycznych w schizofrenii w latach 2013–2018 na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia

Practice of prescribing antipsychotics in schizophrenia during 2013–2018 based on data from the National Health Fund

Marta Anczewska¹, Marek Balicki², Amelia Drożdżikowska³,
Piotr Gorczyca⁴, Jolanta Janus³, Sylwia Paciorek³, Robert Plisko⁵,
Mariusz Zięba³

¹ Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

² Pełnomocnik Ministra Zdrowia ds. reformy psychiatrii,
Biuro ds. Pilotażu Narodowego Programu Ochrony Zdrowia Psychicznego

³ Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia, Warszawa

⁴ Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁵ HTA Consulting, Kraków

Summary

Aim. The aim of the study was to analyse the prescribing pattern of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia during the years 2013–2018.

Method. Schizophrenia is analysed as one of the diseases with the highest rate of Disability-Adjusted Life Years – DALY. In this study, the unitary data of the National Health Fund (NFZ) reported in the years 2013–2018 were used. Adult patients were identified by their Personal Identification Number (PESEL), and the antipsychotics were identified by the European Article Number (EAN). The study included 209,334 adults who were diagnosed with F20 to F20.9 (according to ICD-10) and were prescribed at least one antipsychotic within a year. The active substances of prescribed antipsychotic medication have been divided into typical (first generation), atypical (second generation) and long-acting injectable antipsychotics (both first and second generation). The statistical analysis contains descriptive statistics for selected sections. A linear regression, one-way analysis of variance and *t*-test were used in the study. All statistical analyses were performed using R, version 3.6.1 and Microsoft Excel.

Results. In the years 2013–2018, the number of patients in the public sector diagnosed with schizophrenia increased by 4%. The largest increase was recorded among persons diagnosed with other schizophrenia (F20.8). In the analysed years, the number of patients who

were prescribed second-generation oral antipsychotics increased significantly as well as the number of patients who were prescribed long-acting antipsychotics, especially the second-generation agents (risperidone LAI, olanzapine LAI). The most prescribed first-generation antipsychotics included: perazine, levomepromazine and haloperidol with a downward trend for each; and the most common second-generation drugs included: olanzapine, aripiprazole and quetiapine. A noteworthy finding was an extremely high increase in the frequency of prescribing haloperidol in the form of depot.

Conclusions. Extending the study to include information on applied prescriptive practice in the private sector would provide a fuller picture of the studied phenomenon.

Słowa klucze: farmakoterapia, schizofrenia, mapy potrzeb zdrowotnych

Key words: pharmacotherapy, schizophrenia, maps of health needs

Wprowadzenie

Schizofrenia jest wielowymiarowym, przewlekłym zaburzeniem psychicznym o wieloczynnikowej etiologii i zróżnicowanym przebiegu. Pomimo wielu lat obserwacji i badań debata na temat nozologicznych granic schizofrenii nie jest do końca rozstrzygnięta. Zdaniem niektórych badaczy [1] polimorfizm objawowy schizofrenii zależy od różnych kombinacji trzech czynników ryzyka: genetycznego, rozwojowego i środowiskowego.

Schizofrenia ze względu na dotkliwe brzemie w wymiarze osobowym i społecznym [2, 3] stanowi jedno z najpoważniejszych wyzwań dla polityki zdrowotnej, finansów publicznych, organizacji i funkcjonowania opieki zdrowotnej.

Literatura przedmiotu wskazuje na trzy elementy skutecznej terapii schizofrenii: farmakoterapię [4], psychoterapię [5] oraz oddziaływania psychospołeczne [6, 7]. Ich głównym celem jest zdrowienie w rozumieniu klinicznym, osobowym i społecznym osób chorujących [8, 9].

Istotny przełom w leczeniu schizofrenii należy przypisać farmakoterapii – m.in. lekom przeciwpsychotycznym I generacji, które wprowadzono w latach 50. i 60. XX wieku, oraz II generacji, dostępnych od lat 90. XX wieku. W celu uniknięcia niepożądanych skutków związanych ze stosowaniem leków z obu wymienionych grup publikowane są w tym zakresie szczegółowe wytyczne [10, 11].

Ze względu na bogatą symptomatologię, dużą heterogenność przebiegu schizofrenii oraz szeroki wachlarz dostępnych leków przeciwpsychotycznych konieczne stało się opracowanie rekomendacji na temat ich stosowania w celu optymalizacji farmakoterapii [4, 11–17]. Od kilku lat autorzy [18, 19] postulują wykorzystanie koncepcji etapowego przebiegu schizofrenii (*the concept of staging*) w standaryzowaniu skutecznej farmakoterapii. Ich zdaniem pozwoli to na stosowanie leczenia bardziej bezpiecznego, bardziej efektywnego, wynikającego z przesłanek biologicznych.

Intrygujący jest fakt, że w praktyce klinicznej zaobserwowano różne koncepcje dotyczące przepisywania leków przeciwpsychotycznych pacjentom z rozpoznaniem schizofrenii. Pomimo znaczących różnic w metodologii cytowanych badań można zauważyć, że w Anglii i Walii [20], Austrii, Belgii, Szwajcarii, na Węgrzech i w Niemczech [21, 22], w Indiach [23] i Nepalu [24] preferowane są leki II generacji (stanowią

od 59% do 80% tych przepisanych). Spośród nich najczęściej przepisywanymi okazały się olanzapina, rysperydon, kwetiapina i klozapina. W Nigerii [25] najczęściej przepisuje się haloperidol (52%) oraz inne leki I generacji – 46%, w Korei zaś [26] stanowią one 39,43% tych przepisanych.

W warunkach polskich analiza praktyki preskrypcyjnej leków przeciwpsychotycznych w schizofrenii, dokonana w perspektywie kilkuletniej, poza walorem poznawczym może mieć wartość praktyczną dla ewentualnych rekomendacji w tym zakresie, jak również dla celów polityki refundacyjnej.

Cel pracy

Celem niniejszego opracowania jest analiza praktyki preskrypcyjnej leków przeciwpsychotycznych w schizofrenii w latach 2013–2018.

Material i metody

Punktem wyjścia prezentowanej pracy jest opublikowana w 2019 roku przez Ministerstwo Zdrowia aplikacja internetowa analizująca problem schizofrenii w Polsce jako jednej z pięciu chorób o najwyższym wskaźniku utraconych lat życia w zdrowiu (*Disability Adjusted Life Years – DALY*) [27]. Wyniki przedstawione w aplikacji zawierają dane demograficzne pacjentów oraz informacje na temat udzielonych i prognozowanych świadczeń, a także na temat przepisanych leków.

W analizie wykorzystano sprawozdawcze dane jednostkowe Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), które zostały wykazane płatnikowi w latach 2013–2018. Baza danych NFZ zawiera informacje o pacjentach identyfikowanych przez kod jednostkowy w Powszechnym Elektronicznym Systemie Ewidencji Ludności (PESEL), co zapewnia unikalność każdego pacjenta. Natomiast przepisane leki, o których informacje zbierane są od 2013 roku, identyfikowane są przez Europejski Numer Artykułu (EAN). Zostały one połączone z danymi zawierającymi wiek, płeć, główną diagnozę (według ICD-10) oraz miejsce zameldowania pacjenta (uwzględniając migracje pacjentów w ciągu danego roku).

Przeprowadzona analiza opiera się na świadczeniach udzielonych osobom dorosłym, tj. osobom, które w roku zakończenia udzielania świadczenia miały zgodnie z datą urodzenia co najmniej 18 lat. Wiek pacjentów podzielono na trzy główne grupy: młodzi dorośli (18–39 lat), dorośli w średnim wieku (40–59 lat) oraz seniorzy (60+), dla których główną chorobą była schizofrenia identyfikowana przez kody ICD-10: F20.0 (schizofrenia paranoidalna), F20.1 (schizofrenia hebefreniczna), F20.2 (schizofrenia katatoniczna), F20.3 (schizofrenia nieodróżnicowana), F20.4 (depresja poschizofreniczna), F20.5 (schizofrenia rezydualna), F20.6 (schizofrenia prosta), F20.8 (schizofrenia innego rodzaju), F20.9 (schizofrenia, nieokreślona). Uwzględniono również rozpoznanie F20, jeśli nie zanotowano dodatkowego kodu choroby. W opracowaniu wzięto pod uwagę tych pacjentów, którym w ciągu roku przepisano co najmniej jeden lek przeciwpsychotyczny.

Substancje czynne ordynowanych leków przeciwpsychotycznych zostały podzielone na dwie grupy:

- (1) generacja I (typowe): perazyna, lewomepromazyna, haloperidol, chlorproksten, sulpiryd, zuklopentiksol, flupentiksol, chlorpromazyna, promazyna;
- (2) generacja II (atypowe): olanzapina, aripiprazol, kwetiapina, rysperydon, klozapina, amisulpryd, zyprazydon, sertindol.

Substancje czynne leków przeciwpsychotycznych długodziałających ordynowanych w postaci iniekcji (*Long-Acting Injectable* – LAI) również podzielono na:

- (1) typowe: zuklopentiksol, haloperydol, flupentiksol;
- (2) atypowe: rysperydon, olanzapina, aripiprazol.

Analiza statystyczna zawiera statystyki opisowe dla wybranych przekrojów. W celu określenia dynamiki zmian w liczbie przepisanych leków i ich generacji zastosowano regresję liniową. Jednoczynnikowa analiza wariancji (1-way ANOVA) została wykorzystana w celu porównania średnich dawek (w mg) najczęściej przepisywanych substancji czynnych. Test T posłużył do sprawdzenia różnic w liczbie przepisanych substancji czynnych leków przeciwpsychotycznych w latach 2013 i 2018. Za poziom istotności statystycznej uznano $p < 0,05$. Wszystkie analizy statystyczne zostały przygotowane za pomocą R w wersji 3.6.1 oraz programu Microsoft Excel.

Wyniki

Pacjenci – wybrane wskaźniki

W analizie z lat 2013–2018 uwzględniono 209 334 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Dany pacjent mógł pojawić się więcej niż raz w kolejnych latach, natomiast był liczony tylko raz w danym roku sprawozdawczym. Liczbę pacjentów w analizowanych latach przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Liczba pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii w latach 2013–2018

ICD-10	Rok						Zmiana
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2018 vs. 2013
F20	81 564	85 843	82 829	78 435	74 603	71 525	-12%
F20.0	71 904	77 833	79 307	79 777	81 544	83 153	16%
F20.1	507	532	607	534	490	418	-18%
F20.2	483	544	576	550	508	478	-1%
F20.3	1720	1859	1829	1960	2019	2082	21%
F20.4	1533	1622	1654	1601	1519	1497	-2%
F20.5	12 363	12 710	12 736	12 740	12 684	12 754	3%
F20.6	584	660	797	673	711	665	14%
F20.8	1525	1663	1803	1921	2016	2134	40%

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

F20.9	1491	1644	1606	1710	1755	1702	14%
Razem	138 843	147 277	146 950	146 591	145 565	143 743	4%

Wyniki wskazują, że w latach 2013–2018 liczba pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii wzrosła o 4%. Największy przyrost liczby chorych odnotowano w grupie z rozpoznaniem F20.8 (schizofrenia innego rodzaju) – o 40% oraz w grupie F20.3 (schizofrenia nieodróżniona) – o 21%. Natomiast największy spadek odnotowano w grupie F20.1 (schizofrenia hebefreniczna) – o 18%.

Zmienne demograficzne dotyczące pacjentów (płeć i wiek) w analizowanych latach przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Zmienne demograficzne dotyczące pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii w latach 2013–2018

Zmienna	Rok						Zmiana
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2018 vs. 2013
Płeć							
Kobiety	72 954	77 161	76 533	76 047	74 941	73 422	1%
% kobiet	53%	52%	52%	52%	51%	51%	-3%
Mężczyźni	65 889	70 116	70 417	70 544	70 624	70 321	7%
% mężczyzn	47%	48%	48%	48%	49%	49%	3%
Wiek							
18–39 lat	40 355	44 681	44 264	43 169	42 051	40 564	1%
% 18–39	29%	30%	30%	29%	29%	28%	-3%
40–59 lat	62 608	65 238	63 666	62 812	61 742	60 326	-4%
% 40–59	45%	44%	43%	43%	42%	42%	-7%
60+	35 880	37 358	39 020	40 610	41 772	42 853	19%
% 60+	26%	25%	27%	28%	29%	30%	15%
Średni wiek	48,5	48,0	48,2	48,4	48,6	48,9	1%

W analizowanym okresie liczba kobiet jest większa od liczby mężczyzn, jednakże z każdym rokiem proporcje płci się zmieniają – w 2013 roku kobiety stanowią 53% grupy, w 2018 roku 51%, a mężczyźni – odpowiednio – 47% i 49%. Biorąc pod uwagę wiek pacjentów, największe zmiany pod względem liczebności osób nastąpiły w grupie wiekowej 60+ (wzrost o 19%).

Miejsce zameldowania pacjentów w latach 2013–2018 przedstawia tabela 3.

Tabela 3. Miejsce zameldowania pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii w latach 2013–2018

Miejsce zamieszkania	Rok						Zmiana
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2018 vs. 2013
Duże miasto (>100 tys.)	45 264	47 933	47 458	47 131	46 366	45 219	0%

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

% mieszkańców dużych miast	32,6%	32,5%	32,3%	32,1%	31,9%	31,4%	-4%
Średnie miasto (20–100 tys.)	29 974	31 893	31 584	31 440	30 963	31 198	4%
% mieszkańców średnich miast	21,6%	21,6%	21,5%	21,4%	21,3%	21,7%	0%
Małe miasto (<20 tys.)	18 806	19 830	19 751	19 819	19 422	19 469	4%
% mieszkańców małych miast	13,5%	13,5%	13,4%	13,5%	13,4%	13,5%	0%
Wieś	44 845	47 679	48 237	48 308	48 634	47 982	7%
% mieszkańców wsi	32,3%	32,4%	32,8%	32,9%	33,5%	33,4%	3%

W latach 2013–2018 nastąpiły niewielkie zmiany w strukturze geograficznej – miejscu zameldowania pacjentów. Największy wzrost liczby pacjentów zaobserwowano na wsiach – 7% w porównaniu z pierwszym rokiem analizy. Niewielki wzrost, rzędu 4%, odnotowano w wypadku średnich i małych miast.

Ordynowane leki przeciwpsychotyczne

Liczbę przepisanych pacjentowi substancji czynnych leków przeciwpsychotycznych w ciągu roku oraz liczebności pacjentów przedstawia tabela 4.

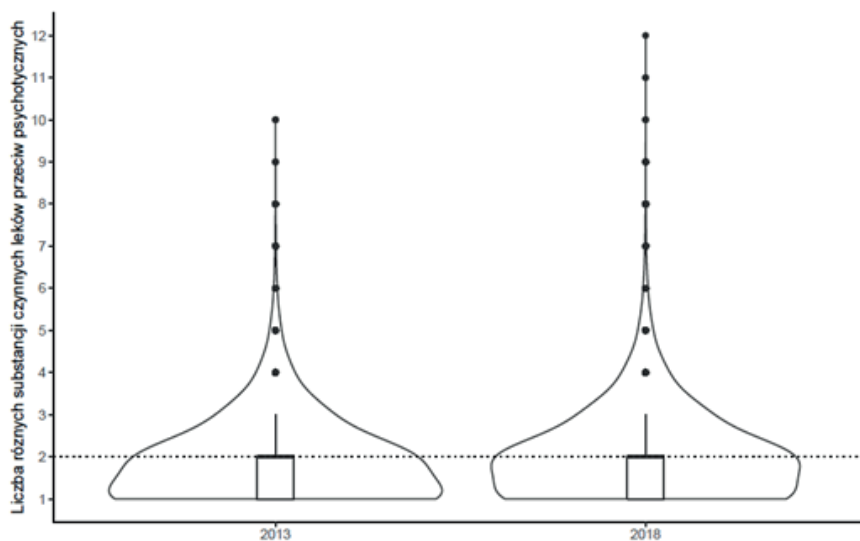
Tabela 4. Liczba substancji czynnych leków przeciwpsychotycznych przepisanych pacjentowi oraz liczebności pacjentów w latach 2013–2018

Liczba substancji czynnych	Rok						Zmiana 2018 vs. 2013
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
	Liczba pacjentów						
Jedna	62 174	62 914	60 917	57 775	55 359	54 717	-12%
% pacjentów	45%	43%	41%	39%	38%	38%	-15%
Dwie	50 246	54 647	55 496	55 633	56 293	56 137	12%
% pacjentów	36%	37%	38%	38%	39%	39%	8%
Trzy i więcej	26 423	29 716	30 537	33 183	33 913	32 889	24%
% pacjentów	19%	20%	21%	23%	23%	23%	20%

Wyniki wskazują na istotne zmiany w liczbie przepisanych substancji czynnych pacjentowi w ciągu roku. Biorąc pod uwagę porównanie wartości brzegowych, największy wzrost – o 24% – nastąpił w wypadku przepisywania trzech i więcej substancji czynnych. Analiza uzyskanych wyników za pomocą regresji liniowej w każdym z trzech przekrojów wykazała, że w wypadku przepisywania jednej substancji czynnej nastąpił statystycznie istotny spadek ($p < 0,001$; $R^2 = 0,89$), natomiast istotnie statystyczny

wzrost zaobserwowano w wypadku dwóch substancji czynnych ($p = 0,05$; $R2 = 0,57$), a także w trzech i więcej ($p < 0,001$; $R2 = 0,77$).

Porównanie liczby przepisanych substancji czynnych pacjentowi w latach 2013 i 2018 przedstawia wykres 1.



Wykres 1. Liczba przepisanych pacjentowi substancji czynnych leków przeciwpsychotycznych w roku 2013 i 2018

Wykres skrzypcowy przedstawia liczbę przepisanych substancji czynnych w 2013 oraz 2018 roku. Zaznaczony w centralnej części wykres pudełkowy przedstawia częstości neuroleptyków, natomiast wąs odpowiada 95% przedziałowi ufności i wartości odstających, oznaczonych przez czarne punkty. Zaznaczony obszar wykresu reprezentuje rozkład gęstości liczby przepisanych pacjentowi leków. Cienka przerywana linia wskazuje próg politerapii (w tym wypadku są to dwie substancje czynne). W 2013 roku mediana = 2, średnia = 1,83; w 2018 roku mediana = 2, średnia = 1,96 ($p < 0,001$; $t = 35,2$).

Wykres wskazuje na zwiększoną istotnie statystycznie w 2018 roku liczbę przepisanych pacjentowi substancji czynnych leków przeciwpsychotycznych (w 2018 roku maksymalnie przepisano 12 substancji czynnych, w 2013 roku – 10, biorąc pod uwagę cały rok rozliczeniowy).

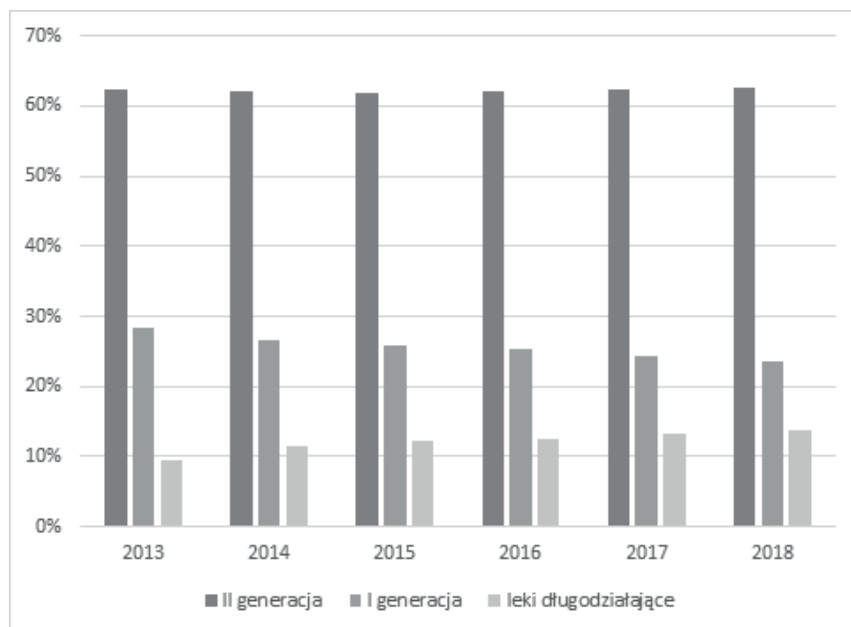
Liczbę pacjentów, którym przepisano substancje czynne leków przeciwpsychotycznych różnej generacji, przedstawia tabela 5.

Tabela 5. Liczba pacjentów oraz generacja przepisanych substancji czynnych leków przeciwpsychotycznych w latach 2013–2018

Generacja leków	Rok						Zmiana
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2018 vs. 2013
I (typowe)	53 585	54 260	52 878	51 725	49 765	47 523	-11%
% substancji czynnych I generacji	28%	27%	26%	25%	24%	24%	-17%
II (atypowe)	117 607	12 6257	126 566	127 173	127 187	125 851	7%
% substancji czynnych II generacji	62%	62%	62%	62%	62%	63%	1%
Leki przeciwpsychotyczne długodziałające	17 634	23 150	24 981	25668	27 002	27 609	57%
% substancji czynnych leków długodziałających	9%	11%	12%	13%	13%	14%	47%
Leki przeciwpsychotyczne długodziałające (typowe)	10 313	15 028	16 230	16077	16 088	15 738	53%
Leki przeciwpsychotyczne długodziałające (atypowe)	7767	8735	9486	10 404	11 888	12 885	66%
% leki długodziałające atypowe/typowe	44%	38%	38%	41%	44%	47%	6%

Na przestrzeni lat 2013–2018 o 11% zmniejszyła się liczba pacjentów, którym przepisano leki przeciwpsychotyczne z substancją czynną I generacji; o 7% wzrosła liczba pacjentów, którym przepisano leki przeciwpsychotyczne z substancją czynną II generacji; o 57% wzrosła liczba pacjentów, którym przepisano leki przeciwpsychotyczne długodziałające. Zwraca uwagę to, że liczba pacjentów, którym przepisano leki przeciwpsychotyczne długodziałające II generacji, wzrosła o 66%. Analiza uzyskanych wyników za pomocą regresji liniowej wykazała, że w wypadku leków I generacji oraz leków długodziałających różnice są istotne statystycznie (odpowiednio $p < 0,005$; $R^2 = 0,85$ oraz $p < 0,01$; $R^2 = 0,79$).

Udział procentowy przepisanych w poszczególnych latach leków przeciwpsychotycznych I i II generacji oraz leków przeciwpsychotycznych długodziałających ilustruje wykres 2.



Wykres 2. Udział procentowy przepisanych w latach 2013–2018 leków przeciwpsychotycznych I i II generacji oraz leków przeciwpsychotycznych długodziałających (I i II generacji)

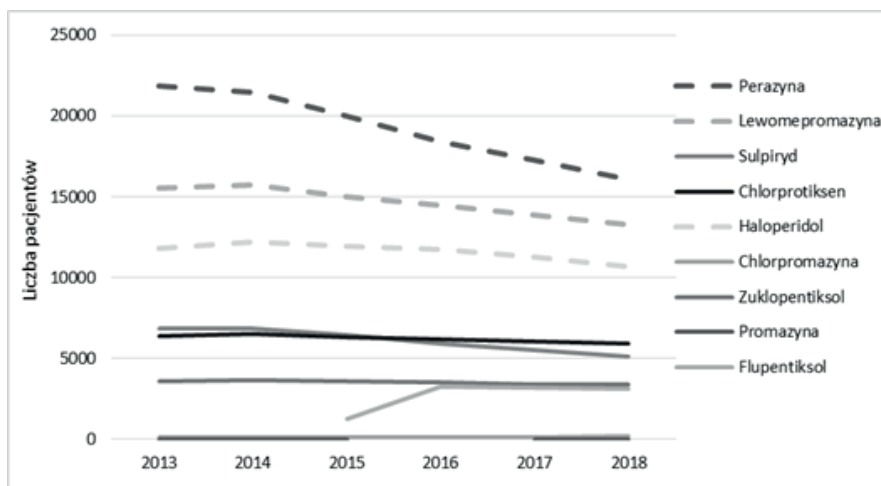
Wyniki wskazują na tendencję wzrostową w wypadku przepisywania leków przeciwpsychotycznych długodziałających z 9% w 2013 do 14% w 2018 roku. W wypadku przepisywania leków z substancją czynną I generacji obserwowany jest spadek z 28% w 2013 do 24% w 2018 roku.

Tendencje w przepisywaniu leków przeciwpsychotycznych I i II generacji oraz leków długodziałających w latach 2013–2018 ilustrują wykresy 3–5.

W ciągu lat 2013–2018 spośród substancji czynnych leków I generacji najczęściej były przepisywane leki zawierające perazynę, następnie lewomepromazynę oraz haloperidol, jednakże z widoczną tendencją spadkową dla każdego z nich (odpowiednio o 26%, 15% i 10%).

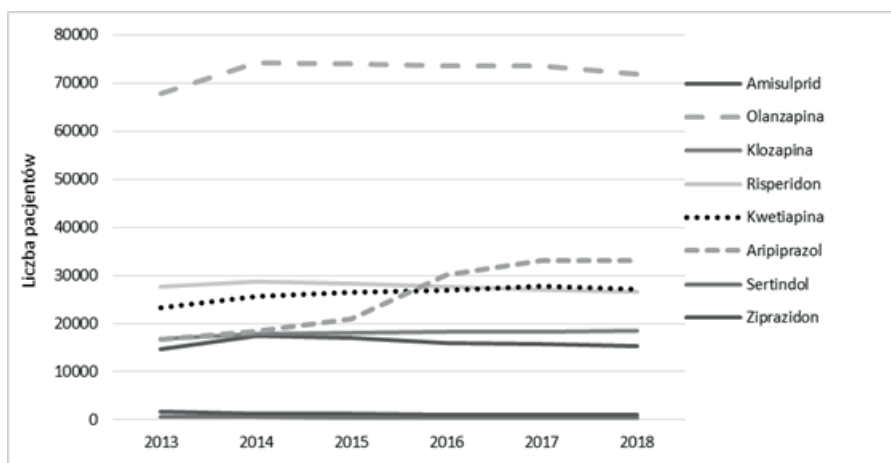
Spośród substancji czynnych leków II generacji najczęściej przepisywano leki zawierające olanzapinę, z tendencją wzrostową (o 6%), a następnie arypiprazol, przy czym częstość jego przepisywania w stosunku do 2013 roku wzrosła blisko dwukrotnie (47%).

Z leków długodziałających najczęściej przepisywano rysperydon – istotny wzrost o 30% między 2013 a 2018 rokiem. Największy wzrost w częstości przepisywania leku zanotowano w wypadku haloperidolu (w 2013 roku nie przepisano go żadnemu pacjentowi, w 2018 roku 6,5 tys. pacjentów) oraz systematyczny w wypadku olanzapiny (463% względem 2013 roku).



Linią przerywaną oznaczono trzy najczęściej przepisywane substancje czynne w 2018 roku.

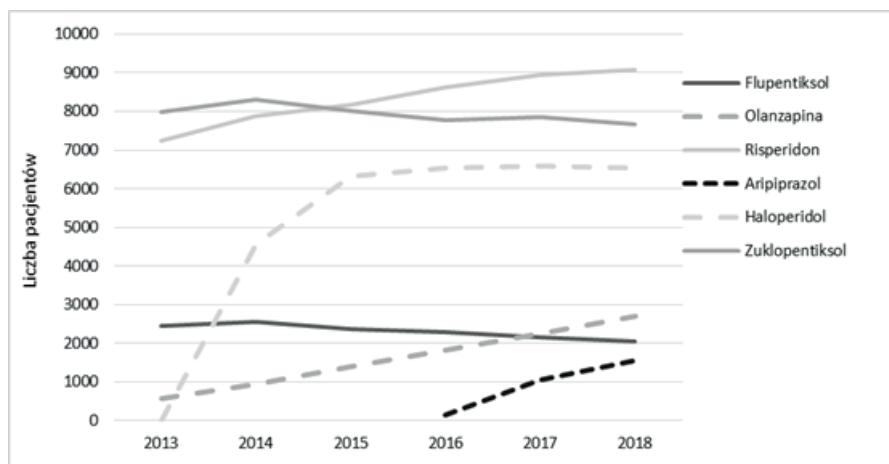
Wykres 3. Substancje czynne leków przeciwpsychotycznych I generacji przepisane w latach 2013–2018



Linią przerywaną oznaczono trzy najczęściej przepisywane substancje czynne w 2018 roku.

Wykres 4. Substancje czynne leków przeciwpsychotycznych II generacji przepisane w latach 2013–2018

Średnie dawki przepisanych substancji czynnych leków przeciwpsychotycznych w latach 2013–2018 (w mg) przedstawia tabela 6. Średnia dawka danej substancji czynnej została określona jako uśredniona dawka, jaka była przepisana pacjentowi w ciągu danego roku. Uwzględnione substancje czynne stanowią 80% najczęściej przepisywanych w 2018 roku.



Linia przerywaną oznaczono trzy najczęściej przepisywane substancje czynne w 2018 roku.

Wykres 5. Substancje czynne leków przeciwpsychotycznych długodziałających przepisane w latach 2013–2018

Tabela 6. Średnie dawki przepisanych substancji czynnych leków przeciwpsychotycznych w latach 2013–2018 (w mg)

Substancja czynna	Rok						Zmiana 2018 vs. 2013	ANOVA	Wartość p
	2013	2014	2015	2016	2017	2018			
Amisulpryd	282,5	278,6	279,1	279,7	279,0	278,4	-1%	F (5, 38341) = 3,4	<0,005
Aripiprazol	15,0	15,0	14,8	14,7	15,0	15,3	2%	F (5, 63512) = 215,7	<0,001
Klozapina	76,0	76,1	76,3	76,0	76,5	76,2	0%	F (5, 28656) = 0,7	0,61
Kwetiapina	145,8	149,5	165,3	168,5	169,6	167,5	15%	F (5, 60797) = 402,7	<0,001
Lewomepromazyna	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	0%	F (5, 33009) = 0,9	0,46
Olanzapina	9,7	9,9	10,1	10,2	10,2	10,4	7%	F (5, 126267) = 289,9	<0,001
Perazylna	70,1	72,1	73,0	73,2	73,2	73,5	5%	F (5, 44317) = 23,7	<0,001
Risperidon	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	2,2	0%	F (5, 61268) = 0,5	0,81

Wyniki wskazują na istotne różnice w dawkowaniu poszczególnych substancji czynnych w analizowanych latach. Największą różnicę w średniej wielkości przepisywanej dawki odnotowano w wypadku kwetiapiny (wzrost o 15%) oraz olanzapiny (wzrost o 7%). Średnie dawki klozapiny utrzymywały się na tym samym poziomie – 76 mg, nie zmieniły się również w wypadku lewomepromazyny – 25 mg.

Różnice dotyczące średnich wartościach przepisanej dawki są istotne statystycznie w wypadku większości wymienionych substancji czynnych (amisulpryd, aripiprazol, kwetiapina, olanzapina oraz perazylna).

Dyskusja

Stosowanie w schizofrenii bezpiecznej i efektywnej farmakoterapii stanowi jedno z większych wyzwań dla specjalisty. Zgodnie z najlepszą wiedzą autorów prezentowane opracowanie jest pierwszą próbą odpowiedzi na pytanie, jakie tendencje w przepisywaniu leków przeciwpsychotycznych pacjentom z rozpoznaniem schizofrenii obserwowano na przestrzeni lat 2013–2018. Może ono posłużyć do oceny, w jakim stopniu dotychczasowe praktyki są uniwersalne, jak również wskazać kierunek ustalonych zasad refundacyjnych.

W badaniu uwzględniono 209 334 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Warto zauważyć, że w analizowanych latach ich liczba wzrosła o 4%. Obserwacja ta jest zgodna z szacunkami autorów badań epidemiologicznych [2], którzy zakładają, że liczba chorujących na schizofrenię będzie nadal rosła wraz ze zwiększającą się populacją oraz starzeniem się społeczeństwa. Jednakże w analizowanej grupie pacjentów największy przyrost liczby chorych odnotowano wśród osób z rozpoznaniem F20.8 (schizofrenia innego rodzaju) – o 40%. Natomiast największy spadek stwierdzono w grupie F20.1 (schizofrenia hebefreniczna) – o 18%. Na coraz rzadsze rozpoznawanie tej postaci schizofrenii zwracali uwagę autorzy, którzy analizowali lata 1920–1966 [28] oraz 1900–1979 [29].

Informacje socjodemograficzne wskazują, że liczba leczonych kobiet jest większa od liczby mężczyzn. Największe zmiany pod względem liczebności osób na przestrzeni lat 2013–2018 nastąpiły w grupie wiekowej 60+ – wzrost o 19%, a największy wzrost liczby pacjentów zaobserwowano na wsiach – o 7%. Ze względu na to, że są to dane epidemiologii rejestrowanej wygenerowane wyłącznie ze sprawozdań do Narodowego Funduszu Zdrowia, nie jest możliwa ich jednoznaczna interpretacja.

Jednym z głównych ustaleń autorów jest wzrost liczby pacjentów, którym przepisano leki przeciwpsychotyczne II generacji. Identyczna preferencja jest widoczna w innych krajach [20–24]. W bazie Narodowego Funduszu Zdrowia brak jest szczegółowych informacji na temat obrazu klinicznego, jednakże rozpoznanie schizofrenii rezydualnej wśród trzeciej pod względem liczebności grupie osób (blisko 13 tys.) można uznać za wybór zgodny z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego [17].

Obserwowany znaczący wzrost (o 57%) liczby pacjentów, którym przepisano leki przeciwpsychotyczne długodziałające, a zwłaszcza te II generacji (wzrost o 66%), można ocenić jako pozytywny kierunek zmiany z kilku powodów: ich stosowanie zapewnia stabilny poziom substancji czynnej w organizmie, poprawia współpracę w leczeniu, zmniejsza niepokój opiekunów osoby chorującej o to, czy stosuje się ona do zaleceń lekarskich [14, 30, 31], oraz o około 30% zmniejsza ryzyko zgonu w porównaniu z lekami doustnymi [32].

W analizowanej grupie osób w latach 2013–2018 do najczęściej przepisywanych leków I generacji należały: perazylna, lewomepromazylna oraz haloperidol, z tendencją spadkową dla każdego z nich (odpowiednio o 26%, 15% i 10%). Można założyć, że coraz rzadsze korzystanie z wymienionych leków było spowodowane obawą o wystąpienie działań niepożądanych, zwłaszcza że obserwowana populacja pacjentów była

coraz starsza. Warto natomiast zauważyć, że perazyna od lat jest postrzegana przez psychiatrów w Polsce jako skuteczny i dość dobrze tolerowany lek [33], a ponadto w całości refundowany.

Z grupy leków II generacji najczęściej przepisywano olanzapinę, aripiprazol oraz kwetiapinę. Co ciekawe, tylko olanzapina jest jednym z pięciu neuroleptyków – oprócz kłozapiny, amisulprydu, zotepiny, rysperydonu – ocenionych [4] jako znacząco bardziej skuteczne w redukowaniu objawów schizofrenii od pozostałych dwudziestu siedmiu (I i II generacji). W tym miejscu warto przypomnieć, że działanie farmakologiczne olanzapiny może prowadzić do szybkich, niekorzystnych zmian w zakresie regulacji uczucia głodu i sytości, kontroli wydatkowania energii i masy ciała, a także obwodowego uwalniania insuliny i tolerancji glukozy [11], a więc jej stosowanie jest obciążone dużym przyrostem wagi i zespołem metabolicznym.

W analizowanych latach częstość przepisywania aripiprazolu, nazywanego lekiem III generacji ze względu na unikalny mechanizm działania, wzrosła blisko dwukrotnie (47%). Jest to pozytywna tendencja, obserwowana również w międzynarodowym badaniu AMSP [21]. Trzecie miejsce kwetiapiny wśród tych najchętniej przepisywanych jest o tyle zaskakujące, że badania [34] wskazują na jej zmniejszoną skuteczność kliniczną w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi.

Wybór rysperydonu długodziałającego (istotny wzrost o 30% między 2013 a 2018 rokiem) oraz olanzapiny długodziałającej (odpowiednio o 463%) można uznać za celową praktykę, opartą na dowodach naukowych [14, 35]. W tym kontekście zastanawia odnotowany niezwykle wysoki wzrost częstości przepisywania haloperidolu w formie depot – w 2013 roku nie przepisano go żadnemu pacjentowi, w 2018 roku 6,5 tys. pacjentów.

Trudno znaleźć odpowiedź na pytanie, dlaczego w 2018 roku zaobserwowano wzrost liczby przepisanych pacjentowi różnych substancji czynnych w ciągu roku. Wyjaśnień uzyskanego wyniku może być kilka. Być może oznacza on częstszą niż w 2013 roku zmianę przepisywanych leków przeciwpsychotycznych spowodowaną brakiem ich skuteczności, wystąpieniem objawów niepożądanych, częstszym stosowaniem terapii wspomagającej, stosowaniem zbyt niskich dawek leków lub ogólnym stanem zdrowia pacjenta. Dane z baz Narodowego Funduszu Zdrowia, które nie zawierają informacji na temat współchorobowości, przebiegu i czasu trwania choroby oraz wyników badań pacjentów, nie pozwalają na jednoznaczną interpretację wyników dotyczących stosowanych dawek leków. Przykładowo średnie dawki kłozapiny, zalecanej przy lekooporności, utrzymywały się na tym samym poziomie – 76 mg. Być może stosowanie niskich dawek kłozapiny było podyktowane obawą przed wystąpieniem zagrażających życiu działań niepożądanych, a zwłaszcza granulocytopenii i agranulocytozy. Jednocześnie stwierdzono zmniejszenie liczby pacjentów leczonych kłozapiną w monoterapii (spadek o 11%), a niewielki wzrost ich liczby (o 7%) w politerapii. Trudno też zinterpretować zaobserwowany w 2018 roku wzrost średniej wielkości przepisywanej dawki kwetiapiny, choć w analizowanych latach stosowano ją w dawce poniżej zalecanego w charakterystyce produktu leczniczego przedziału.

Przeprowadzenie badania wśród psychiatrów pozwoliłoby na znaczne poszerzenie wiedzy na temat zasad i praktyki preskrypcyjnej stosowanej przez nich w schizofrenii.

Podstawowym ograniczeniem prezentowanej analizy jest to, że uwzględnia ona tylko informacje, które są zawarte w sprawozdaniach dla publicznego płatnika świadczeń zdrowotnych – Narodowego Funduszu Zdrowia. Bazy danych zawierają jedynie bardzo podstawowe zmienne społeczno-demograficzne oraz niepełne informacje medyczne (bez np. współchorobowości, czasu trwania i przebiegu choroby), co uniemożliwia badanie czynników wpływających na wybór leku przeciwpsychotycznego. Ponadto poszerzenie opracowania o informacje na temat praktyki preskrypcyjnej stosowanej w sektorze niepublicznym pozwoliłoby na uzyskanie pełnego jej obrazu. Dodatkowym ograniczeniem jest to, że w analizie nie uwzględniono podziału na formy organizacyjne opieki.

Wnioski

1. W latach 2013–2018 liczba leczonych w sektorze publicznym pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii wzrosła o 4%. Największy przyrost liczby chorych odnotowano wśród osób z rozpoznaniem F20.8 (schizofrenia innego rodzaju).
2. W latach 2013–2018 w sektorze publicznym wzrosła liczba pacjentów, którym przepisano doustne leki przeciwpsychotyczne II generacji.
3. W latach 2013–2018 w sektorze publicznym znacząco wzrosła liczba pacjentów, którym przepisano leki przeciwpsychotyczne długodziałające, a zwłaszcza te II generacji.
4. W analizowanej grupie pacjentów do najczęściej przepisywanych leków I generacji należały: perazylna, lewomepromazylna oraz haloperidol, z tendencją spadkową dla każdego z nich.
5. W analizowanej grupie pacjentów z grupy leków II generacji najczęściej przepisywano olanzapinę, aripiprazol oraz kwetiapinę.
6. W analizowanej grupie pacjentów do najczęściej przepisywanych leków przeciwpsychotycznych długodziałających należały: rysperydon LAI, olanzapina LAI i haloperidol w formie depot.
7. Poszerzenie opracowania o informacje na temat praktyki preskrypcyjnej stosowanej w sektorze niepublicznym pozwoliłoby na uzyskanie pełnego jej obrazu.

Piśmiennictwo

1. Green IW, Glausier JR. *Different paths to core pathology: The equifinal model of the schizophrenia syndrome*. Schizophr. Bull. 2016; 42(3): 542–549.
2. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG i wsp. *Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the Global Burden of Disease Study 2016*. Schizophr. Bull. 2018; 44(6): 1195–1203.
3. Millier A, Schmidt U, Angermeyer MC, Chauhan D, Murthy V, Toumi M i wsp. *Humanistic burden in schizophrenia: A literature review*. J. Psychiatr. Res. 2014; 54: 85–93.
4. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N i wsp. *Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: A systematic review and network meta-analysis*. Lancet. 2019; 394(10202): 939–951. Doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3.

5. Dickerson FB, Lehman AF. *Evidence-based psychotherapy for schizophrenia: 2011 update*. J. Nerv. Ment. Dis. 2011; 199(8): 520–526.
6. Nowak I, Świtaj P, Sabariego C, Oberhauser C, Anczewska M. *Development and evaluation of a recovery-oriented cognitive behavioural workshop for people diagnosed with schizophrenia*. Behav. Cogn. Psychother. 2019; 47(3): 400–406. Doi: 10.1017/S1352465818000607.
7. Cechnicki A, Bielańska A. *Wpływ wczesnej psychospołecznej interwencji na odległe kliniczne wyniki leczenia osób chorujących na schizofrenię*. Psychiatr. Pol. 2017; 51(1): 45–61.
8. Roosenschoon BJ, Kamperman AM, Deen ML, Weeghel JV, Mulder CL. *Determinants of clinical, functional, and personal recovery for people with schizophrenia and other severe mental illnesses: A cross-sectional analysis*. PLoS One. 2019; 14(9): e0222378. Doi: 10.1371/journal.pone.0222378.
9. Tyszkowska M, Jarema M. *Między zdrowiem a schizofrenią*. Psychiatr. Pol. 2013; 47(4): 587–597.
10. Stroup TS, Gray N. *Management of common adverse effects of antipsychotic medications*. World Psychiatry. 2018; 17(3): 341–356. Doi: 10.1002/wps.20567.
11. Wichniak A, Dudek D, Heitzman J, Kapłon-Cieślicka A, Mamcarz A, Samochowiec J i wsp. *Redukcja ryzyka metabolicznego u chorych na schizofrenię przyjmujących leki przeciwpsychotyczne – zalecenia Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego*. Psychiatr. Pol. 2019; 53(6): 1191–1218.
12. Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA i wsp. *Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements*. Schizophr. Bull. 2010; 36(1): 71–93. Doi: 10.1093/schbul/sbp116.
13. Jarema M, Rabe-Jabłońska J. *Schizofrenia*. W: Jarema M. red. *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. Gdańsk: Via Medica; 2011. S. 1–46.
14. Jarema M, Wichniak A, Dudek D, Samochowiec J, Bieńkowski P, Rybakowski J. *Wskazówki do stosowania leków przeciwpsychotycznych II generacji o przedłużonym działaniu*. Psychiatr. Pol. 2015; 49(2): 225–241.
15. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. *Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults*. Can. J. Psychiatry. 2017; 62(9): 604–616. Doi: 10.1177/0706743717720448.
16. Szulc A, Samochowiec J, Gałęcki P, Wojnar M, Heitzman J, Dudek D. *Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 1*. Psychiatr. Pol. 2019 ONLINE FIRST Nr 128: 1–28. Doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/100698.
17. Szulc A, Dudek D, Samochowiec J, Wojnar M, Heitzman J, Gałęcki P. *Rekomendacje dotyczące leczenia schizofrenii z objawami negatywnymi. Standardy farmakoterapii Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, część 2*. Psychiatr. Pol. 2019 ONLINE FIRST Nr 129: 1–16. Doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/100697.
18. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E i wsp. *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders*. Aust. N. Z. J. Psychiatry. 2016; 50(5): 410–472. Doi: 10.1177/0004867416641195.
19. Wójciak P, Remlinger-Molenda A, Rybakowski J. *Etapy przebiegu schizofrenii – koncepcja stagingu*. Psychiatr. Pol. 2016; 50(4): 717–730.
20. Roberts R, Neasham A, Lambrinudi C, Khan A. *A quantitative analysis of antipsychotic prescribing trends for the treatment of schizophrenia in England and Wales*. JRSM Open. 2018; 9(4): 1–7. Doi: 10.1177/2054270418758570.

21. Toto S, Grohmann R, Bleich S, Frieling H, Maier HB, Greil W i wsp. *Psychopharmacological treatment of schizophrenia over time in 30 908 inpatients: Data from the AMSP Study*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2019; 22(9): 560–573. Doi: 10.1093/ijnp/pyz037.
22. Weinbrenner S, Assion HJ, Stargardt T, Busse R, Juckel G, Gericke CA. *Drug prescription patterns in schizophrenia outpatients: Analysis of data from a German Health Insurance Fund*. Pharmacopsychiatry. 2009; 42(2): 66–71.
23. Rode SB, Salankar HV, Verma PR, Sinha U, Ajagallay RK. *Pharmacoepidemiological survey of schizophrenia in Central India*. Int. J. Res. Med. Sci. 2017; 2(3): 1058–1062.
24. Banergee I, Roy B, Sathian B, Banergee I, Chakraborty PK, Saha A. *Sociodemographic profile of utilization pattern of antipsychotic drugs among schizophrenic inpatients: A cross sectional study from western region of Nepal*. BMC Psychiatry. 2013; 13: 96.
25. Okpataku CI, Tawani D. *Psychotropic prescriptions for the treatment of schizophrenia in an outpatient clinic*. Trends Psychiatry Psychother. 2017; 39(3): 165–172.
26. Park SC, Lee MS, Kang SG, Lee SH. *Pattern of antipsychotic prescription to patients with schizophrenia in Korea: Results from the health insurance review & assessment service-national patient sample*. J. Korean Med. Sci. 2014; 29(5): 719–728.
27. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators, 2017.
28. Morrison JR. *Changes in subtype diagnosis of schizophrenia: 1920–1966*. Am. J. Psychiatry. 1974; 131(6): 674–677.
29. Templer DI, Veleber DM. *The decline of hebephrenic schizophrenia*. Journal of Orthomolecular Psychiatry. 1982; 11(2): 100–102.
30. Faden J. *How do we select an antipsychotic for those with schizophrenia?* Expert Opin. Pharmacother. 2019; 20(18): 2195–2199. Doi: 10.1080/14656566.2019.1674284.
31. Pietrini F, Albert U, Ballerini A, Calò P, Maina G, Pinna F i wsp. *The modern perspective for long-acting injectables antipsychotics in the patient-centered care of schizophrenia*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2019; 15: 1045–1060. Doi: 10.2147/NDT.S199048.
32. Taipale H, Mittendorfer-Rutz E, Alexanderson K, Majak M, Mehtälä J, Hoti F i wsp. *Antipsychotics and mortality in a nationwide cohort of 29,823 patients with schizophrenia*. Schizophr. Res. 2018; 197: 274–280.
33. Jarema M, Meder J, Araszkiwicz A, Tyszkowska M. *Leki przeciwpsychotyczne w praktyce lekarza psychiatry. Leczenie pierwszego epizodu schizofrenii*. Psychiatr. Pol. 2008; 42(6): 841–858.
34. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Orey D, Richter F i wsp. *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis*. Lancet. 2013; 382(9896): 951–962.
35. Graffino M, Montemegni C, Mingrone C, Rocca P. *Long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: A review of literature*. Riv. Psichiatr. 2014; 49(3): 115–123.

Adres: Mariusz Zięba
Departament Analiz i Strategii Ministerstwa Zdrowia
00-952 Warszawa, ul. Miodowa 15
e-mail: m.zieba@mz.gov.pl

Otrzymano: 14.12.2020
Zrecenzowano: 4.02.2021
Otrzymano po poprawie: 7.03.2021
Przyjęto do druku: 8.03.2021