Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii, 2012, 1, 17–24

Praca oryginalna
Original paper

Jan Jaracz[1], Edyta Tetera-Rudnicka[2], Dominika Kujath[3], Agnieszka Raczyńska[3], Sebastian Stoszek[4], Wojciech Czernaś[5], Piotr Wierzbiński[6], Adam Moniakowski[7], Krystyna Jaracz[8]

Rozpowszechnienie politerapii w leczeniu chorych na schizofrenię wypisywanych z oddziałów psychiatrycznych w Polsce

The prevalence of polypharmacy in treatment of schizophrenic patients discharged from psychiatric units in Poland

[1] Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
[2] Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Zdroje"
[3] Wojewódzki Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych im. A. Piotrowskiego w Gnieźnie „Dziekanka"
[4] Wojewódzki Szpital Specjalistyczny dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Ciborzu
[5] Szpital Powiatowy im. Alfreda Sokołowskiego, Oddział Psychiatryczny w Złotowie
[6] Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
[7] Oddział Psychiatryczny, 105 Szpital Wojskowy z Przychodnią SP ZOZ, Żary
[8] Zakład Pielęgniarstwa Neurologicznego i Psychiatrycznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Badania przeprowadzone w wielu krajach wskazują, że jednoczesne stosowanie dwóch lub więcej leków przeciwpsychotycznych (LPP) u chorych na schizofrenię jest częstą praktyką. Dzieje się tak mimo zalecanej w większości standardów leczenia monoterapii LPP.

Celem przeprowadzonego badania była ocena rozpowszechnienia politerapii w Polsce, gdzie ocen takich jak dotąd nie przeprowadzono. Analizie poddano leczenie farmakologiczne 131 chorych na schizofrenię wypisywanych z oddziału psychiatrycznego.

Monoterapię zalecono 69 chorym (52,7%). Pozostali pacjenci leczeni byli dwoma (n = 56, 42,8%) lub trzema (n = 6, 4,6%) LPP. W 85% przypadków stosowano leki przeciwpsychotyczne II generacji (LPPIIG). Z grupy tej najczęściej stosowanym lekiem była olanzapina. Łączenie dwóch LPPIIG było równie częste jak łączenie LPPIG z LPPIIG. Zastosowanie ≥2 LPP wiązało się z większą ilością wcześniejszych hospitalizacji.

Biorąc pod uwagę wszystkie leki psychotropowe, w badanej grupie 55 chorych (42%) otrzymywało 1 lek, 48 (36,5%) dwa leki, 27 (20,5%) trzy, a 1 chory cztery leki. U niewielkiej liczby chorych stosowane były benzodiazepiny/leki nasenne (n = 11,8%) i leki antycholinergiczne (n = 12,9%).

Dane z kilku szpitali/oddziałów psychiatrycznych w Polsce wskazują, że rozpowszechnienie stosowania dwóch LPP u chorych na schizofrenię jest podobne jak w innych krajach europejskich.

SUMMARY

Surveys of prescribing antipsychotics (AP) in different countries have identified relatively widespread use of polypharmacy in treatment of schizophrenia. It is a common practice, despite guidelines recommendations of antipsychotic monotherapy.

The aim of the study was to determine the pattern of psychotropic prescribing including polipharmacy with antipsychotics (AP) in a group of patients with schizophrenia discharged from psychiatric unit. Pharmacological therapy of 131 patients from 6 psychiatric units in Poland was examined.

Monotherapy received 69 (52,7%) patients, 56 (42,8%) were discharged on two and 6 (4,6%) on three AP's. Second generation AP were prescribed more frequently (84%) than first generation AP (16%). Olanzapine was most widely used AP. Combination of two second generation AP was as common as concomitant use of second and first generation AP. Patients who were on two AP had more previous hospitalizations. When all psychotropics were taken into account 55 patients (42%) received one, 48 (36,5%) two, 27 (20,5%) three, and 1 patient four psychotropic drugs. Relatively small proportion of patients were receiving benzodiazepins/hypnotics (n = 11,8%) and anticholinergic drugs (n = 12,9%).

Data collected from 6 psychiatric hospitals/departments in Poland revealed the rate of polipharmacy similar to observed in other European countries. Reasons for and the impact of the predominant use of polypharmacy require further study.

Słowa kluczowe: politerapia, schizofrenia
Key words: polipharmacy, schizophrenia

WSTĘP

Schizofrenia jest chorobą przewlekłą, heterogenną pod względem przyczyn, obrazu klinicznego oraz przebiegu. Z tego powodu efekty kliniczne po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych (LPP) są zróżnicowane. Ocenia się, że u 20–35% chorych leczonych LPP w odpowiedniej dawce nie uzyskuje się satysfakcjonującej dla lekarza i chorego poprawy objawowej oraz funkcjonalnej (Hegarty i wsp. 1994, Robinson i wsp. 2004, Lieberman i wsp. 2005, Jones i wsp. 2006). Z tego powodu podejmowane są próby terapii skojarzonej przy pomocy dwóch LPP.

Opracowane przez różne gremia eksperckie standardy leczenia schizofrenii (NICE 2002, Lehman i wsp. 2004, Falkai i wsp. 2005), w tym także polskie (Jarema M., Rabe-Jabłońska J. 2011), jako leczenie z wyboru, zalecają monoterapię lekiem przeciwpsychotycznym drugiej generacji (LPPIIG) w przypadku pierwszego epizodu schizofrenii oraz zaostrzenia. Możliwość jednoczesnego stosowania dwóch LPP dopuszcza się jedynie w czasie zmiany jednego leku przeciwpsychotycznego na inny.

Pierwsze dane świadczące o coraz częstszym jednoczesnym stosowaniu dwóch LPP pochodzą z drugiej połowy lat 90. XX wieku. Wskazują one, że między rokiem 1995 a 1999 w stanie New Hampshire (USA) odsetek chorych otrzymujących dwa LPP zwiększył się z 5,7% do 24,3% (Clark i wsp. 2002). Dane amerykańskiego systemu ubezpieczeń zdrowotnych Medicaid w latach informują, że od 1999 do 2004 w Stanach Zjednoczonych nastąpiło zwiększenie liczby chorych na schizofrenię leczonych dwoma lekami przeciwpsychotycznymi drugiej generacji (LPPIIG) z 3,3% do 13,7%. Spowodowało to wzrost kosztów leczenia z 4128 USD do 5231 USD w ciągu roku (Gilmer i wsp. 2007). Tendencja ta utrzymywała się w kolejnych latach, co potwierdziły opublikowane później badania, zgodnie z którymi od 28% do 48% chorych na schizofrenię leczonych jest więcej niż jednym LPP (Tapp i wsp. 2003, Jaffe i Levine 2003, Ganguly i wsp. 2004, Johnsen i wsp. 2004, Ballerini i wsp. 2007, Bret i wsp. 2009, Kroken i wsp. 2009, Santone i wsp. 2011). Dokładniejsza, podłużna analiza sposobu leczenia, wykazała, że w ocenianym okresie u 57,7% chorych zlecano dwa LPP przez co najmniej 60 kolejnych dni (Faries i wsp. 2005).

Politerapię można rozumieć szerzej, jako stosowanie ≥2 leków psychotropowych (przeciwpsychotycznych, przeciwdepresyjnych, normotymicznych, anksjolitycznych). W drugiej połowie ostatniej dekady XX wieku w Stanach Zjednoczonych wzrosło stosowanie u chorych na schizofrenię leków przeciwdepresyjnych (z 18,5% do 35,6%), przeciwlękowych (z 19,9% do 33,5%) i normotymicznych (z 17,7% do 30,0%) (Clark i wsp. 2002). Według Centorrino i wsp. (2008) u 70,7% pacjentów leczonych w Stanach Zjednoczonych w szpitalu McLean (Belmont, Mass) stosowano więcej niż dwa leki psychotropowe, z czego u 38,5% dwa LPP.

Do niedawna zasadność długotrwałego stosowania ≥2 LPP nie znajdowała potwierdzenia w medycynie opartej na dowodach klinicznych. Przeprowadzone analizy nie potwierdzały większej skuteczności skojarzonej terapii dwoma lekami przeciwpsychotycznymi nad monoterapią (Freudenreich i Goff 2002, Centorrino i wsp. 2004). Wskazuje to na rozbieżność między wynikami badań klinicznych i opracowanymi na ich podstawie standardami a praktyką, gdzie co trzeci chory otrzymywał jednocześnie dwa LPP. Opublikowane w ostatnich latach wyniki kilku badań potwierdzają zasadność stosowania politerapii przy użyciu dwóch LPP w przypadku nieskuteczności monoterapii. Przeprowadzona przez Corrella i wsp. (2009) metaanaliza badań randomizowanych wykazała większą skuteczność dwóch LPP w porównaniu z monoterapią, jednak autorzy opracowania zalecają, aby LPP łączyć jedynie u chorych z dobrze udokumentowanym brakiem efektu klinicznego podczas monoterapii

(Correll i wsp. 2009). Kolejnych dowodów dostarczyły badania Essocka i wsp. (2011), z których wynika, że w grupie chorych, u których kontynuowano leczenie przy pomocy dwóch LPP liczba przerwań leczenia, traktowana jako wskaźnik skuteczności i tolerancji, była mniejsza w porównaniu z chorymi, u których zmieniono politerapię na monoterapię.

Niektóre standardy leczenia schizofrenii dopuszczają możliwość dołączenia drugiego LPP u chorych, u których nie uzyskano poprawy stanu psychicznego po zastosowaniu klozapiny. W takim przypadku korzystne efekty, głównie w odniesieniu do nasilenia objawów negatywnych, obserwowano po dołączeniu do klozapiny: aripiprazolu (Chang i wsp. 2008), amisulprydu (Assion i wsp. 2008, Kreinin i wsp. 2006). Natomiast metaanaliza przeprowadzona przez Porcellego i wsp. (2011) nie daje podstaw do stwierdzenia, że dodanie risperidonu do klozapiny powoduje dodatkowe efekty terapeutyczne. Postępowaniu w przypadku braku efektu terapeutycznego po zastosowaniu klozapiny poświęcone było opracowanie opublikowane wcześniej na łamach „Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii" (Jaracz 2008).

Zastrzeżenia dotyczące politerapii spowodowane są przede wszystkim obawami dotyczącymi bezpieczeństwa. Stosowanie ≥2 LPP wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń metabolicznych (Citrome i wsp. 2004, Correll i wsp. 2007) oraz innych działań niepożądanych (Centorrino i wsp. 2004). Prospektywna, 10-letnia obserwacja 88 chorych na schizofrenię wykazała, że stosowanie dwóch LPP związane jest z dwu- do trzykrotnym zwiększeniem ryzyka zgonu w porównaniu z chorymi, u których stosowano jeden LPP (Waddington i wsp. 1998).

Celem przeprowadzonych badań była ocena rozpowszechnienia politerapii rozumianej jako stosowanie ≥2 LPP oraz stosowanie ≥2 leków psychotropowych u chorych na schizofrenię wypisywanych z kilkunastu oddziałów psychiatrycznych w Polsce.

MATERIAŁ I METODA

We wrześniu 2011 do dyrektorów 14 szpitali psychiatrycznych w Polsce wysłano listy informujące o zamiarze przeprowadzenia badania, w których opisano jego cel i metodę. Z siedmiu ośrodków uzyskano zgodę na przeprowadzenie takiej oceny, z czego z sześciu do końca grudnia przesłano dane. Zbierali je zatrudnieni na miejscu lekarze, którzy wyrazili chęć współpracy w badaniach. Dane demograficzne (wiek, płeć) kliniczne (długość trwania choroby, długość obecnej hospitalizacji, ilość hospitalizacji, nasilenie objawów przy przyjęciu oraz stopień poprawy wg skali ogólnego wrażenia klinicznego (CGI), a także stosowane leki i ich dawki zapisywane były w przygotowanym dla potrzeb badania arkuszu programu Excel, który został rozesłany do poszczególnych ośrodków.

WYNIKI

Badaniami objęto 131 chorych (58 kobiet i 73 mężczyzn) wypisanych ze szpitali z rozpoznaniem schizofrenii w okresie od listopada do grudnia 2011. Średnia wieku badanych wynosiła 41,2 lata. U 121 chorych rozpoznano schizofrenię paranoidalną, u pozostałych schizofrenię rezydualną (n = 5), prostą (n = 4) oraz niezróżnicowaną (n = 1). U 10 badanych hospitalizacja była spowodowana pierwszym epizodem psychotycznym. Średnia długość trwania choroby w badanej grupie wynosiła 12,5 lat (SD 10,20). Nasilenie objawów przy przyjęciu do szpitala wynosiło wg skali ogólnego wrażenia klinicznego (CGI) średnio 4,2 (umiarkowane). Chorzy byli hospitalizowani średnio przez 6,1 tygodni (SD 3,0; zakres 1–15 tyg.), a poprawa w trakcie obecnej hospitalizacji oceniana przy pomocy skali całościowej oceny poprawy klinicznej (CGI – poprawa) wynosiła 2,2 (duża poprawa). Charakterystykę demograficzną i kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

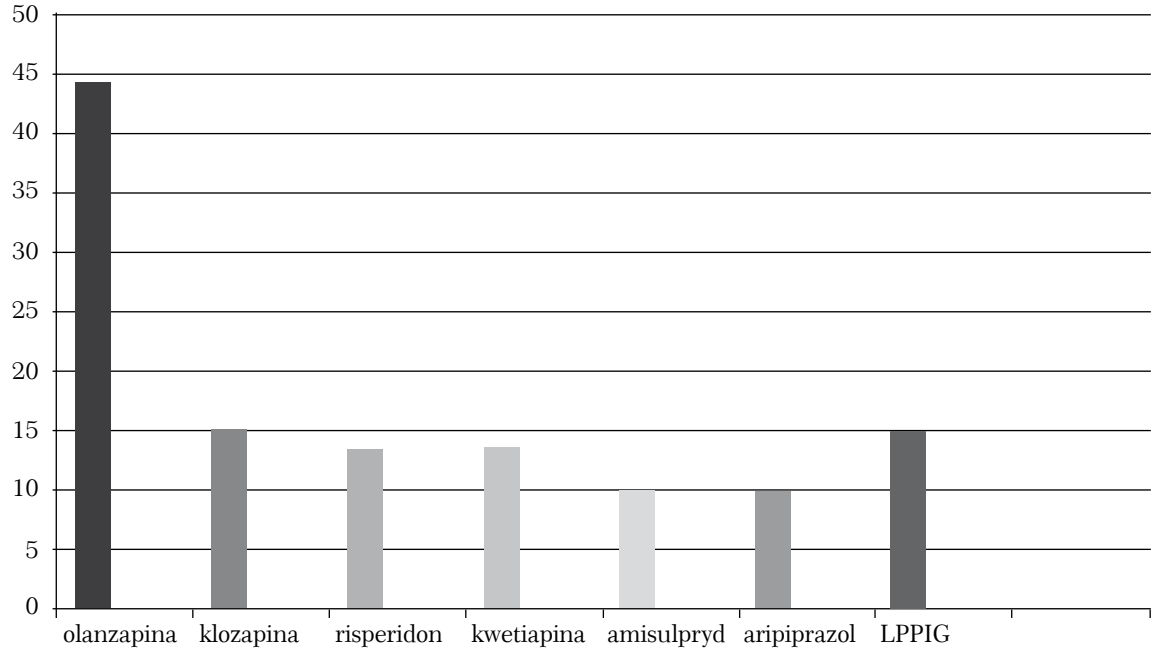
Tabela 1. Charakterystyka demograficzna i kliniczna badanej grupy

	Średnia (SD)
Wiek	41,2 (14,5)
Płeć	45,8 (14,1)
Kobiety (n = 58)	38,0 (13,30)
Mężczyźni (73)	
Długość choroby (lata)	12,5 (10,2)
Ilość hospitalizacji	7,5 (6,4)
Długość obecnej hospitalizacji (tygodnie)	6,1 (3,0)
Nasilenie objawów przy przyjęciu (CGI)	4,2 (1,4)
Poprawa w czasie leczenia (CGI)	2,2 (0,7)

CGI – skala ogólnego wrażenia klinicznego/poprawy klinicznej
SD – odchylenie standardowe

Sześćdziesięciu dziewięciu chorych (52,7%) wypisano z zaleceniem stosowania jednego LPP, pięćdziesięciu sześciu (42,8%) – dwóch LPP, a sześciu (4,6%) – trzech LPP. Ogólnie, najczęściej stosowanymi lekami była olanzapina (n = 58, 44,3%), klozapina (n = 20, 15%), risperidon (n = 18, 13,7%), kwetiapina (n = 18, 13,7%), amisulpryd (n = 13, 10%) aripiprazol (n = 13, 10%) (rycina 1). Monoterapia była najczęściej stosowana przy użyciu olanzapiny (n = 27, 39%).

Rycina 1. Częstość stosowania LPPIG i LPPIIG w badanej grupie chorych



Doustne LPPIG stosowano u 20 chorych (15%) (rycina 1). Lekami z tej grupy były: perfenazyna (n = 5), haloperidol (n = 3), pernazyna (n = 3) zuklopentiksol (n = 4) oraz lewomepromazyna (n = 5). Ta ostatnia była stosowana w niskich dawkach jako drugi lub trzeci LPP. Łącznie na 199 zastosowań LPP w badanej grupie w 167 przypadkach (84%) były to leki atypowe, a w 32 (16,%) – klasyczne neuroleptyki, z czego w 13 przypadkach były to leki w postaci depot (haloperidol, zuklopentiksol, perfenazyna), a w 8 przypadkach – leki o słabym działaniu przeciwpsychotycznym (lewomepromazyna, perazyna). Średnie dawki LPP stosowanych w monoterpiii i politerapii mieściły się w zakresach terapeutycznych (tabela 2).

U 10 chorych hospitalizacja spowodowana była pierwszym epizodem psychozy. W tej grupie u 8 chorych stosowano monoterapię, a u 2 ≥2 LPP.

W grupie 56 chorych, którzy leczeni byli dwoma LPP, u 27 zastosowano dwa LPPIIG, u 27 LPPIIG oraz LPPIG, a 2 chorych dwa LPPIG. Leki o przedłużonym działaniu otrzymywało 27 chorych (21%). Najczęściej stosowanymi lekami z tej grupy były risperidon-consta (n = 10), zuklopentiksol – depot (n = 9). Pozostali chorzy otrzymywali haloperidol depot (n = 5) oraz perfenazynę depot (n = 3).

Do czynników, które mogą się wiązać z większym prawdopodobieństwem zastosowania 2. LPP, należy liczba hospitalizacji, która była większa (śr. 8,7) w porównaniu z chorymi leczonymi jednym LPP (śr. 6,3) (F = 4,5; p = 0,03). Stosowanie 2 LPP nie wiązało się z długością trwania choroby, długością hospitalizacji ani też nasileniem objawów przy przyjęciu oraz stopniem poprawy ocenianymi przy pomocy skali CGI (tabela 3). W grupie leczonej ≥2 lekami było 38 męż-

Tabela 2. Najczęściej stosowane leki doustne oraz dawki w monoterapii i w politerapii

Lek	Liczba zastosowań n (%)	Liczba zastosowań w monoterapii n (%)	Dawka w monoterapii		Dawka w politerapii	
			Średnia (SD)	zakres	Średnia (SD)	zakres
Olanzapina	56 (42,8)	27 (39)	17,9 (5,8)	5–30	18,3 (4,6)	2–25
Klozapina	20 (15)	9 (13)	325 (240)	50–775	325	150–600
Risperidon	18 (13,7)	8 (13)	4,4 (1,4)	2–6	4,7	4–6
Kwetiapina	13 (10)	5 (3,8)	410 (174)	250–600	354 (212)	37,5–600
Aripiprazol	13 (10)	5 (3,8)	19,5 (6,7)	15–30	19,3 (8,5)	7,5–30
Amisulpryd	13 (10)	6 (4,5)	666,6 (216)	300–800	520 (268)	200–800

Tabela 3. Zależność między cechami klinicznymi a stosowaniem ≥2 leków przeciwpsychotycznych

Zmienne	1 LPP śr. (SD)	≥2 LPP śr. (SD)	F	P
Długość trwania choroby (lata)	12,0 (11,3)	12,9 (8,8)	0,23	0,62
Liczba hospitalizacji	6,3 (5,8)	8,7 (6,7)	4,50	0,03
Długość obecnej hospitalizacji (dni) pomocy 2 leków przeciwdepresyjnych i choroby afektywnej dwubiegunowej przy pomocy 2 leków normotymicznych	5,8 (2,9)	6,5 (3,1)	1,70	0,19
Nasilenie objawów przy przyjęciu wg CGI	4,3 (1,8)	4,2 (1,7)	0,06	0,80
Poprawa wg CGI	2,1	2,1	0,19	0,65

CGI – skala ogólnego wrażenia klinicznego/poprawy klinicznej
SD – odchylenie standardowe

czyzn i 24 kobiety, a w grupie leczonej 1 LPP odpowiednio 34 i 35. Różnice nie były istotne statystycznie ($Chi^2 = 1,48$; $p = 0,22$).

Do najczęściej stosowanych leków normotymicznych należały walproiniany, które zastosowano u 35 (26,7%) chorych. U 4 chorych zastosowano sole litu oraz karbamazepinę. Walproiniany były najczęściej łączone z olanzapiną (n = 17) oraz klozapiną (n = 10). Leki przeciwdepresyjne zastosowano u 8 chorych (citalopram n = 4, mirtazapina n = 3, anafranil n = 1). Biorąc pod uwagę wszystkie leki, w badanej grupie: 55 chorych (42%) otrzymywało jeden lek, 48 (36,5%) – dwa leki, 27 (20,5%) – trzy, a 1 chory cztery leki psychotropowe.

Leki antycholinergiczne (biperiden, pridinol) zalecono u 12 chorym. Zalecenie stosowania benzodiazepin otrzymało 4 chorych, zolpidu – 4 chorych, a hydroksyzyny – 3 pacjentów.

OMÓWIENIE

Stosowanie dodatkowego LPP w leczeniu chorych na schizofrenię możliwe jest w kilku sytuacjach klinicznych. Jednorazowe lub krótkotrwałe podawanie drugiego leku jest spowodowane najczęściej wystąpieniem pobudzenia lub agresji. Ograniczone w czasie stosowanie dwóch LPP wskazane jest także w sytuacji, kiedy jeden LPP jest zamieniany na inny. Zdarza się, że w tym okresie następuje poprawa stanu psychicznego, co zachęca do kontynuowania terapii przy użyciu dwóch LPP. Najczęściej jednak decyzja o zastosowaniu terapii skojarzonej dwoma LPP jest podejmowana w przypadku słabej odpowiedzi terapeutycznej na monoterapię (Barnes i Paton 2011).

Celem przeprowadzonego badania była punktowa ocena rozpowszechnienia polifarmakoterapii u chorych na schizofrenię wypisywanych z oddziału psychiatrycznego. W badanej grupie zalecenie stosowania jednego LPP otrzymało 52,7% chorych, pozostałe 42,8% pacjentów otrzymywało dwa LPP, a 4,6% trzy LPP. Trzecim lekiem był najczęściej neuroleptyk o słabym działaniu przeciwpsychotycznym stosowany w niskich dawkach, prawdopodobnie w celu uzyskania efektu nasennego.

Rozpowszechnienie polifarmakoterapii u chorych na schizofrenię w ośrodkach biorących udział w badaniu jest podobne jak w innych krajach europejskich (Johnsen i wsp. 2004, Ballerini i wsp. 2007, Bret i wsp. 2009, Kroken i wsp. 2009, Santone i wsp. 2011), w USA (Jaffe i Levine 2003) i w Kanadzie (Procyshyn i wsp. 2001, Remington i wsp. 2001), gdzie wynosiło ono od 28 do 48%. W największym badaniu przeprowadzonym w kilku krajach europejskich, którym objęto 2725 chorych leczonych w 45 szpitalach, stwierdzono, że 42% pacjentów otrzymywało ≥2 LPP, a po wykluczeniu leków o słabym działaniu przeciwpsychotycznym odsetek ten wynosił 24,1% (Broekema i wsp. 2007). Częściej politerapię stosowano w Singapurze, bo aż u 71,7% chorych (Sim i wsp. 2004). Dane z 9. krajów azjatyckich wskazują, że między rokiem 2001 i 2009 odsetek ten zmniejszył się w niewielkim stopniu (z 46,8 do 43,4%) (Xiang i wsp. 2012). Natomiast w Japonii jednym LPP leczono tylko 31% chorych na schizofrenię (Yoshio i wsp. 2012).

Niższe wskaźniki obserwowano u chorych leczonych ambulatoryjnie w Walii, gdzie dwa leki PP otrzymywało 17,5% (Tungaraza i wsp. 2010). Dane te potwierdzają wyniki autorów włoskich, którzy wykazali, że liczba chorych leczonych jednocześnie dwoma LPP zmniejsza się wraz z upływem czasu od wypisu ze szpitala (Barbui i wsp. 2006).

W badanej grupie chorych zastosowania LPPIIG zdecydowanie przeważały (84%) nad zastosowaniami klasycznych neuroleptyków (16%). Podobne proporcje stosowania dwóch generacji leków PP zaobserwowano w Anglii (80,6 vs. 18%) (Tungaraza i wsp. 2010). Natomiast z badań przeprowadzonych wcześniej

w Norwegii wynika, że ponad 40% chorym po wypisie ze szpitala zalecono co najmniej jeden LPPIG (Kroken i wsp. 2009). We Włoszech w latach 2003–2004 podobna liczba chorych leczona była LPPIG i LPPIIG (Ballerini i wsp. 2007).

Przeprowadzona w badaniu analiza częstości stosowania wszystkich leków psychotropowych wykazała, że jeden lek otrzymywało 42% chorych, dwa leki – 36,5%, trzy – 20,5% i cztery leki psychotropowe – jeden chory. Z opublikowanej niedawno analizy leczenia farmakologicznego w Anglii wynika, że w grupie chorych leczonych ambulatoryjnie z rozpoznaniem schizofrenii i zaburzeń afektywnych 32,7% otrzymywało jeden lek psychotropowy, 37% dwa leki, 16,1% – trzy; 10,4% – cztery, a 3,3% – pięć leków. U jednego pacjenta stosowano jednocześnie sześć leków psychotropowych (Tungaraza i wsp. 2010). Porównując te dane z wynikami badań własnych, można zauważyć, że w ocenianej grupie chorych wypisywanych z oddziałów w Polsce monoterapia była stosowana częściej niż u chorych w Anglii i że podobnie jak w Anglii ilość stosowanych leków psychotropowych rzadko przekraczała trzy.

U chorych objętych oceną, leki o działaniu antycholinergicznym stosowano u 9% osób, czyli znacznie rzadziej niż w innych krajach europejskich, gdzie leki z tej grupy zalecano u 30% pacjentów (Broekema i wsp. 2007). Jedną z przyczyn jest prawdopodobnie rzadsze stosowanie w ocenianej grupie chorych LPPIG o silnym działaniu antydopaminergicznym. Na podkreślenie zasługuje także fakt, że tylko u kilku pacjentów stosowano leki anksjolityczne, i to na ogół w niskich dawkach. Jest to wskaźnik znacznie niższy niż we Francji, gdzie leki anksjolityczne i nasenne otrzymywało 41,6% chorych na schizofrenię (Bret i wsp. 2009) oraz w krajach azjatyckich, gdzie w latach 2001–2008 leki te zalecano ponad połowie (54%) chorych (Tor i wsp. 2011). Ograniczone stosowanie leków antycholinergicznych oraz benzodiazepin u chorych na schizofrenię należy uznać za zjawisko korzystne, gdyż leki te pogarszają funkcje poznawcze (Minzenberg i wsp. 2004).

Najczęstszą przyczyną jednoczesnego stosowania dwóch LPP jest nieskuteczność monoterapii. Podkreśla się, że należy unikać zastosowania drugiego leku przed uzyskaniem optymalnej dawki pierwszego. Analiza dawek leków stosowanych w monoterapii, jak również w politerapii wskazuje, że w grupie chorych objętych badaniem leki te były na ogół podawane w zalecanych dawkach terapeutycznych i jedynie w pojedynczych przypadkach dawki leków były niskie (por. tabela 3). Mało prawdopodobne wydaje się zatem, aby drugi lek zastosowano przed osiągnięciem dawki terapeutycznej pierwszego. Być może czas potrzebny na uzyskanie poprawy po zastosowaniu pierwszego leku był za krótki, co mogło wynikać z ograniczeń czasowych dotyczących finansowania pobytu na oddziale.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że chorzy, u których stosowano dwa LPP, przebyli więcej hospitalizacji niż osoby leczone jednym LPP. Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy częstszym stosowaniem dwóch LPP a zmiennymi demograficznymi (wiek, płeć) oraz długością trwania choroby, a także nasileniem objawów podczas przyjęcia oraz stopniem poprawy. Większa ilość nawrotów i w konsekwencji hospitalizacji może wiązać się z cięższym przebiegiem choroby, co z kolei wynikać może z niestosowania się chorych do zaleceń i przerywania leczenia farmakologicznego. Potwierdza to pośrednio spostrzeżenia Krokena i wsp. (2009), którzy wykazali częstsze stosowanie politerapii u chorych, u których poprzednia hospitalizacja miała miejsce w okresie 12 miesięcy. Wyniki badań innych autorów wskazują, że do czynników zwiększających prawdopodobieństwo politerapii należą: większe nasilenie objawów negatywnych i pozytywnych (Xiang i wsp. 2012), słaby wgląd przy przyjęciu do szpitala (Santone i wsp. 2011) oraz współwystępowanie zaburzeń osobowości i upośledzenia umysłowego (Kroken i wsp. 2009).

Z przeprowadzonych badań wynika, że w grupie chorych na schizofrenię częstość stosowania ≥2 LPP była podobna lub mniejsza niż w innych krajach. Dotyczy to także stosowania innych leków psychotropowych.

Standardy leczenia chorób opracowywane są na podstawie badań klinicznych. Służą one ujednoliceniu i poprawie jakości opieki. Niedostateczne przestrzeganie zaleceń zawartych w standardach leczenia depresji i schizofrenii w codziennej praktyce nie należy do rzadkości (Weinmann i wsp. 2007). Jednym z powodów takiego stanu rzeczy jest ich nieznajomość. Inną, prawdopodobnie częstszą, przyczyną jest to, że zalecenia nie są zgodne z doświadczeniem klinicznym lekarzy, do których są adresowane. Rozbieżności te mogą wynikać z odmiennej charakterystyki klinicznej chorych objętych badaniami klinicznymi i chorych leczonych w codziennej praktyce. Z badań klinicznych często wyklucza się pacjentów ze stwierdzoną współchorobowością, zaburzeniami psychicznymi i somatycznymi oraz lekoopornością. Na podkreślenie zasługuje spostrzeżenie, że niewiele istnieje dowodów na to, że stosowanie się do zawartych w standardach zaleceń w porównaniu ze zwyczajową praktyką poprawia skuteczność leczenia chorób psychicznych (Weinmann i wsp. 2007).

Zdaniem Leuchta (2007) należy lepiej poznać bariery stojące na przeszkodzie stosowania standardów

leczenia i wypracować metody służące poprawie ich wdrażania. Autor ten nie widzi jednak alternatywy dla medycyny opartej na dowodach klinicznych.

Ograniczeniem niniejszej pracy jest to, że analizę sposobu leczenia farmakologicznego przeprowadzono w oparciu o dane z sześciu ośrodków. Jak wskazują niektóre badania przeprowadzone w innych krajach, istnieją wyraźne różnice regionalne w zakresie preferowanych strategii leczenia schizofrenii (Xiang i wsp. 2012). Dlatego należy ostrożnie odnosić uzyskane wyniki do ogólnej sytuacji w Polsce. Badanie ukazało stan faktyczny analizowanego zagadnienia w ujęciu przekrojowym, nie dostarczyło natomiast wystarczających przesłanek do analizy przyczyn stosowania politerapii w Polsce. Analiza przyczyn tego zjawiska powinna być przedmiotem dalszych badań.

Podsumowując, można stwierdzić, że częstość stosowania dwóch leków przeciwpsychotycznych w badanej grupie była podobna jak w innych krajach. Dokładniejsze poznanie uwarunkowań decyzji dotyczących farmakoterapii może przyczynić się do optymalizacji leczenia farmakologicznego chorych na schizofrenię w Polsce.

PIŚMIENNICTWO

1. Assion HJ, Reinbold H, Lemanski S, Basilowski M, Juckel G. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pharmacopsychiatry 2008; 41: 24–28.
2. Ballerini A, Boccalon RM, Boncompagni G, Casacchia M, Margari F, Minervini L, Righi R, Russo F, Salteri A, Frediani S, Rossi A, Scatigna M. Clinical features and therapeutic management of patients admitted to Italian acute hospital psychiatric units: the PERSEO (psychiatric emergency study and epidemiology) survey. Ann Gen Psychiatry 2007; 6: 29.
3. Barbui C, Nose M, Mazzi MA, Thornicroft G, Schene A, Becker T, Bindman J, Leese M, Helm H, Koeter M, Weinmann S, Tansella M. Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries. Int Clin Psychopharmacol. 2006; 21: 355–362.
4. Barnes TR, Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks. CNS Drugs 2011; 25: 383–399.
5. Bret P, Bret MC, Queuille E. Prescribing patterns of antipsychotics in 13 French psychiatric hospitals Encephalea 2009; 35: 129–138.
6. Broekema WJ, de Groot IW, van Harten PN. Simultaneous prescribing of atypical antipsychotics, conventional antipsychotics and anticholinergics-a European study. Pharm World Sci. 2007; 29: 126–130.
7. Centorrino F, Cincotta SL, Talamo A, Fogarty KV, Guzzetta F, Saadeh MG, Salvatore P, Baldessarini RJ. Hospital use of antipsychotic drugs: polytherapy. Compr Psychiatry 2008; 49: 65–69.
8. Centorrino F, Goren JL, Hennen J, Salvatore P, Kelleher JP, Baldessarini RJ. Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. Am J Psychiatry. 2004; 161: 700–706.
9. Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, Kim YS. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2008; 69: 720–731.
10. Citrome L, Jaffe A, Levine J, Allingham B, Robinson J. Relationship between antipsychotic medication treatment and new cases of diabetes among psychiatric inpatients. Psychiatr Serv. 2004; 55: 1006–1013.
11. Clark RE, Bartels SJ, Mellman TA, Peacock WJ. Recent trends in antipsychotic combination therapy of schizophrenia and schizoaffective disorder: implications for state mental health policy. Schizophr Bull. 2002; 28: 75–84.
12. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? Schizophr Res. 2007; 89: 91–100.
13. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S.: Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. Schizophr Bull. 2009; 35: 443–457.
14. Essock SM, Schooler NR, Stroup TS, McEvoy JP, Rojas I, Jackson C, Covell NH. Schizophrenia Trials Network: Effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy. Am J Psychiatry 2011; 168: 702–708.
15. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthoj B, Gattaz WF, Möller HJ, and the WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia (2005) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: acute treatment of schizophrenia. World J Biol Psychiatry 2005; 6: 132–191.
16. Faries D, Ascher-Svanum H, Zhu B, Correll C, Kane J. Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. BMC Psychiatry 2005; 5: 26.
17. Freudenreich O, Goff DC. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. Acta Psychiatr Scand. 2002; 106: 323–330.
18. Ganguly R, Kotzan JA, Miller LS, Kennedy K, Martin BC. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998–2000. J Clin Psychiatry 2004; 65: 1377–1388.
19. Gilmer TP, Dolder CR, Folsom DP, Mastin W, Jeste DV. Antipsychotic polypharmacy trends among Medicaid beneficiaries with schizophrenia in San Diego County, 1999–2004. Psychiatr Serv. 2007; 58: 1007–1010.
20. Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. Am J Psychiatry 1994; 151: 1409–1416.
21. Jaffe AB, Levine J. Antipsychotic medication coprescribing in a large state hospital system. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2003; 12: 41–48.
22. Jaracz J. Dodanie leku przeciwpsychotycznego II generacji lub leku przeciwpadaczkowego jako metoda postępowania u chorych na schizofrenię ze słabą odpowiedzią na klozapinę. Farmakoter. Psychiat. Neurol. 2008; 24: 167–176.
23. Jarema M, Rabe-Jabłońska J. Schizofrenia. W: Jarema M (red.). Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Via Medica, Gdańsk 2011.
24. Johnsen E, Svingen GF, Jorgensen HA. Practice regarding antipsychotic therapy: a cross-sectional survey in two Norwegian hospitals. Nord J Psychiatry. 2004; 58: 313–317.
25. Jones PB, Barnes TR, Davies L, et al. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs. first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLAS 1). Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 1079–87.

26. Kreinin A, Novitski D, Weizman A. Amisulpride treatment of clozapine-induced hypersalivation in schizophrenia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. Int Clin Psychopharmacol. 2006; 21: 99–103.
27. Kroken RA, Johnsen E, Ruud T, Wentzel-Larsen T, Jørgensen HA. Treatment of schizophrenia with antipsychotics in Norwegian emergency wards, a cross-sectional national study. BMC Psychiatry 2009; 16; 9:24.
28. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004; 161 (2 Suppl): 1–56.
29. Leucht S. Psychiatric treatment guidelines: doctors' noncompliance or insufficient evidence? Acta Psychiatr Scand. 2007; 115: 417–419.
30. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J. Med. 2005; 353: 1209–23.
31. Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S. Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. Am J Psychiatry 2004; 161: 116–24.
32. National Institute for Clinical Excellence (2002) Clinical Guideline 1. Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care. London: NICE.
33. Procyshyn RM, Kennedy NB, Tse G, Thompson B. Antipsychotic polypharmacy: a survey of discharge prescriptions from a tertiary care psychiatric institution. Can J Psychiatry 2001; 46: 334–339.
34. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: Augmentation strategies. Eur Neuropsychopharmacol. 2011 Sep 7. doi:10.1016/j.euroneuro.2011.08.005.
35. Remington G, Shammi CM, Sethna R, Lawrence R. Antipsychotic dosing patterns for schizophrenia in three treatment settings. Psychiatr Serv. 2001; 52: 96–98.
36. Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M, Mendelowitz A, Bilder RM. Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 2004; 161: 473–479.
37. Santone G, Bellantuono C, Rucci P, Picardi A, Preti A, de Girolamo G. Patient characteristics and process factors associated with antipsychotic polypharmacy in a nationwide sample of psychiatric inpatients in Italy. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2011; 20: 441–449.
38. Sim K, Su A, Chan YH, Shinfuku N, Kua EH, Tan CH Clinical correlates of antipsychotic polytherapy in patients with schizophrenia in Singapore. Psychiatry Clin Neurosci. 2004; 58: 324–329.
39. Tapp A, Wood AE, Secrest L, Erdmann J, Cubberley L, Kilzieh N. Combination antipsychotic therapy in clinical practice. Psychiatr Serv 2003; 54: 55–59.
40. Tor PC, Ng TP, Yong KH, Sim K, Xiang YT, Wang CY, Lee EH, Fujii S, Yang SY, Chong MY, Ungvari GS, Si T, He YL, Chung EK, Chee KY, Trivedi J, Udomratn P, Shinfuku N, Kua EH, Tan CH, Sartorius N, Baldessarini RJ. Adjunctive benzodiazepine treatment of hospitalized schizophrenia patients in Asia from 2001 to 2008. Int J Neuropsychopharmacol. 2011; 14: 735–45.
41. Tungaraza TE, Gupta S, Jones J, Poole R, Slegg G. Polypharmacy and high-dose antipsychotic regimes in the community The Psychiatrist 2010; 34: 44–46.
42. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A: Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. Br J Psychiatry 1998; 173: 325–329.
43. Weinmann S, Koesters M, Becker T. Effects of implementation of psychiatric guidelines on provider performance and patient outcome: systematic review. Acta Psychiatr Scand, 2007; 115: 420–433.
44. Xiang YT, Wang CY, Si TM, Lee EH, He YL, Ungvari GS, Chiu HF, Yang SY, Chong MY, Tan CH, Kua EH, Fujii S, Sim K, Yong KH, Trivedi JK, Chung EK, Udomratn P, Chee KY, Sartorius N, Shinfuku N. Antipsychotic polypharmacy in inpatients with schizophrenia in Asia (2001–2009). Pharmacopsychiatry 2012; 45: 7–12.
45. Yoshio T, Inada T, Uno J, Miwa T, Kitagawa K, Miyahara Y, Umeda K, Kato T, Inagaki A, Nabeshima T. Prescription profiles for pharmacological treatment of Japanese inpatients with schizophrenia: comparison between 2007 and 2009. Hum Psychopharmacol. 2012; 27: 70–5.

Adres korespondencyjny:
Jan Jaracz
Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
e-mail: jjaracz@ump.edu.pl