

## Praca pogładowa

### Review

MAREK KRZYSTANEK<sup>1</sup>, PAWEŁ KRZYWDA<sup>1</sup>, MAGDALENA MARSZAŁEK<sup>1</sup>,  
IRENA KRUPKA-MATUSZCZYK<sup>1</sup>, TOMASZ SZAFRAŃSKI<sup>2</sup>

## Zarejestrowane wskazania do stosowania leków przeciwpsychotycznych w Polsce

### *Registered indications for antipsychotic drugs in Poland*

<sup>1</sup> Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, kierownik: prof. dr hab. n. med. I. Krupka-Matuszczyk

<sup>2</sup> III Klinika Psychiatrii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Jarema

#### STRESZCZENIE

Leki przeciwpsychotyczne (LPP) to jedna z podstawowych grup leków w psychiatrii. Są one stosowane w leczeniu schizofrenii i innych zaburzeń psychotycznych, jak również w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, przede wszystkim jej fazy maniakalnej.

Celem artykułu było przedstawienie aktualnego stanu faktycznego dotyczącego zarejestrowanych wskazań LPP dopuszczonych do obrotu w Polsce.

Przeprowadzono porównanie wskazań rejestracyjnych postaci handlowych LPP dostępnych w Polsce w aspekcie specyficznych wskazań do leczenia zaburzeń psychicznych, jak również różnic w zapisach rejestracyjnych poszczególnych postaci handlowych danego leku.

Analiza wskazań rejestracyjnych LPP pokazała znaczne różnice dotyczące zarejestrowanych wskazań. Różnice takie występują także w obrębie rejestracji różnych postaci handlowych tego samego neuroleptyku. Wskazania rejestracyjne mogą w znacznym stopniu odbiegać od wskazań wymienianych w podręcznikach psychiatrii i farmakologii i istotnie ograniczać możliwości stosowania LPP w leczeniu schorzeń psychicznych oraz wymuszać na lekarzu stosowanie konkretnych postaci handlowych leków.

Autorzy sugerują, iż jednolita wykładnia wskazań do stosowania LPP w oparciu o nazwę międzynarodową, a nie postać handlową mogłaby poprawić bezpieczeństwo pracy lekarza psychiatry. Konieczne są zmiany legislacyjne regulujące możliwości stosowania leków poza zarejestrowanym wskazaniem, w sytuacji wskazań opartych na dowodach naukowych. Zmiany te powinny zapewniać bezpieczeństwo prawne zarówno osoby leczonej, jak i leczącej.

#### SUMMARY

Antipsychotics (APPs) are one of the basic drug groups in psychiatry. APPs are used in the treatment of schizophrenia, psychotic disorders, as well as in the treatment of bipolar affective disorder, mainly its manic phase.

The aim of the study was to present the actual situation, regarding the registered therapeutic indications of APPs, admitted for turn in Poland.

The registered indications of different APPs' market forms available in Poland, in the aspect of specific indications for the treatment of psychiatric disorders, as well as the differences in the description of specific indications of different market forms of the given drug were analyzed.

The analysis indicated the significant differences in registered therapeutic indications. The differences are also present within registrations of different market forms of the same neuroleptic. The registered indications of neuroleptics may significantly vary from the indications listed in psychiatry and pharmacotherapy textbooks. The differences reduce the possibility of use of LPPs in the treatment of psychiatric disorders, and force physicians to prescribe the concrete market form of a drug.

Authors suggest that a uniformed interpretation of the therapeutic indications of APPs, referred not to a market name but an international name of a drug, might improve the financial safety of psychiatrist's work. Legislative changes, introducing possibilities of use of drugs on the basis of scientific evidence apart of the registered indication are obligatory. The changes ought to assure the legal safety both to the treating person and the treated one.

**Słowa kluczowe:** leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, wskazania terapeutyczne, wskazania rejestracyjne

**Key words:** second generation antipsychotics, therapeutic indications, registration indications

Leki przeciwpsychotyczne (LPP) to jedna z najważniejszych grup leków w psychiatrii. Leczenie nimi jest podstawową formą leczenia w schizofrenii. LPP, szczególnie drugiej generacji (LPP2), stosowane są również w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej (CHAD), przede wszystkim jej fazy maniakalnej.

Stosowanie LPP w leczeniu schorzeń psychicznych opiera się na medycznej wiedzy naukowej dotyczącej ich właściwości farmakologicznych, badaniach klinicznych oraz na wiedzy gromadzonej w wyniku stosowania tych leków w praktyce.

W podręczniku do psychiatrii pod redakcją Bilikiewicza, Pużyńskiego, Rybakowskiego i Wciórki (Rzewuska 2003), który jest obecnie podręcznikiem zalecanym dla przygotowujących się do egzaminu specjalizacyjnego z psychiatrii, wymieniono między innymi następujące wskazania do stosowania LPP:

1. „ogólnie psychozy o niejasnej etiologii” (schizofrenię, zaburzenia schizotypowe, schizoafektywne, urojeniowe, stany maniakalne, depresje psychotyczne);

2. schizofrenia zarówno w początkowym okresie psychozy, jak i długoterminowo w celu zapobiegania zaostrzeniom lub nawrotom choroby;

3. w leczeniu stanów maniakalnych, „często w połączeniu z lekiem normotymicznym”, zaś w depresjach psychotycznych „często w kombinacji z lekami przeciwdepresyjnymi”. Zastrzeżono, że z uwagi na zagrożenie późnymi dyskinezami neuroleptyki nie są wskazane do długotrwałego stosowania w chorobach afektywnych, ale w razie konieczności szerzej stosuje się LPP2;

4. psychozy występujące w uzależnieniach i na podłożu organicznym. Również tutaj coraz częściej znajdują zastosowanie LPP2. Zaznaczono, że LPP nie są jednak lekami z wyboru w zespołach abstynencyjnych w uzależnieniu od alkoholu;

5. stany podniecenia i agresji u chorych niepsychotycznych (w dysforiach, u osób z upośledzeniem umysłowym). W takim wskazaniu LPP należy stosować krótkoterminowo;

6. w zaburzeniach ruchowych: w płasawicy Huntingtona zaburzenia ruchowe i psychiczne są podatne na stosowanie leków antydopaminergicznych. Podob-

nie w zespole Gilles'a de la Tourette'a i hemibalizmie. Również w tych wskazaniach leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji (LPP1) są wypierane przez LPP2;

7. LPP można podawać wyjątkowo w zaburzeniach niepsychotycznych i tylko u chorych z przeciwwskazaniem do stosowania innych leków (np. skłonność do uzależnienia). Nie należy jednak zalecać przewlekłego stosowania nawet małych dawek;

8. Okresowo i krótkotrwale w przewlekłych napadach bólowych, przeciwwymiotnie i przeciwświądowo.

Z kolei w jedenastym wydaniu (z 2006 roku) *Farmakologii Goldmana i Gilmana* (Brunon i wsp. 2007) stwierdza się, że zastosowanie LPP nie jest ograniczone do leczenia określonej choroby. „Leki te skuteczne są w leczeniu ostrych zaburzeń psychotycznych o nieznannej etiologii, w tym manii. Ostrych idiopatycznych zaburzeń psychotycznych oraz okresów zaostrzenia schizofrenii”. Autorzy zaznaczają, że chociaż najwięcej badań dotyczy schizofrenii i ostrej manii, to LPP „są również stosowane empirycznie w wielu innych zaburzeniach [...] z wyraźnymi objawami psychotycznymi i pobudzeniem”.

Jako wskazania szczególne wymieniono:

1. leczenie niektórych objawów i zachowań związanych z majaczeniem lub otępieniem (z zastrzeżeniami, że ostateczne miejsce tych leków nie jest ustalone, należy stosować je ostrożnie i tymczasowo, a niska tolerancja i ryzyko powikłań dodatkowo ograniczają zakres ich stosowania);

2. stwierdzono, że zaczynają się pojawiać badania dotyczące możliwego działania profilaktycznego LPP w CHAD;

3. LPP mogą odgrywać ograniczoną rolę w leczeniu ciężkich postaci depresji;

4. stosowanie LPP może przynieść korzyści u dzieci z zaburzeniami psychotycznymi, manią, z objawami autyzmu lub w zespole Gilles'a de la Tourette'a .

Ponadto autorzy stwierdzają, że LPP znajdują zastosowanie w leczeniu:

1. nudności i wymiotów,

2. innych zaburzeń neuropsychiatrycznych (zespół Gilles'a de la Tourette'a, choroba Huntingtona),

3. halucynozy alkoholowej,

4. czasami także w leczeniu świądu i trudnej do opanowania czkawki.

W *Leksykonie schizofrenii* (Jarema 2010) pod hasłem „neuroleptyki” napisano, że ze względu na ryzyko objawów ubocznych pozapiramidowych i powikłań – późnych dyskinez – leki te powinny być stosowane jedynie do leczenia zaburzeń psychotycznych, a nie do leczenia uspokajającego. Nie zaleca się neuroleptyków jako leków ułatwiających zasypianie u chorych bez zaburzeń psychotycznych. Niekiedy stosuje się neuroleptyki u chorych bez psychozy, ale cierpiących na uporczywe nudności, wymioty, świąd, powinno się to jednak odbywać po wyczerpaniu możliwości stosowania innych metod leczenia tych objawów. Z kolei jako wskazania do stosowania LPP2 poza schizofrenią wymienione są zaburzenia psychotyczne czy zespoły maniakalne w przebiegu CHAD. *Leksykon manii i depresji* (Jarema i Jaracz 2010) pod hasłem „leki przeciwpsychotyczne” zawiera stwierdzenie, że wiele z LPP2 spełnia kryteria leków normotymicznych i są one coraz częściej stosowane w leczeniu i profilaktyce epizodów maniakalnych i depresyjnych oraz w celu zwiększenia działania leków przeciwdepresyjnych w depresji lekoopornej.

W najnowszych, opublikowanych w naszym kraju w 2011 r., standardach leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych poza schizofrenią oraz leczeniem manii i hipomanii w CHAD LPP są wymieniane jako skuteczne w depresji, w CHAD I i CHAD II (kwetiapina, olanzapina w połączeniu z fluoksetyną), znajdujące zastosowanie w stanach mieszanych i postaci z szybką zmianą faz oraz w profilaktyce CHAD, przede wszystkim w skojarzeniu z lekiem normotymicznym (Jarema i Rabe-Jabłońska 2011). Wymieniono także LPP2 jako strategię potencjalizacji w depresji lekoopornej (aripirazol, olanzapina, kwetiapina, risperidon, ziprasidon) z zaleceniem ostrożnego stosowania i tylko w uzasadnionych przypadkach. Wśród chorych z otępieniem w wypadku zaburzeń psychotycznych, zaburzeń zachowania, zaburzeń świadomości standardy dopuszczają stosowanie LPP możliwie krótkotrwale i jeżeli inne strategie nefarmakologiczne i farmakologiczne zawiodły. LPP2 są wymienione jako jedna ze strategii potencjalizacji „ostatniego rzutu” w przypadku opornych, niepoddających się leczeniu napadów paniki, fobii społecznej i w PTSD. LPP są także jedną ze strategii potencjalizacji w nieodpowiadającym na leczenie psychoterapią i lekami serotonergicznymi zaburzeniu obsesyjno-kompulsyjnym. W przypadku uzależnień, według standardów, ze szczególną ostrożnością, w leczeniu majaczenia z dużym po-

budzeniem może być stosowany haloperidol. W wypadku pacjentów z jądłowstrętem psychicznym, opornych na leczenie wymieniono olanzapinę, zaś w opornych przypadkach bulimii – LPP2 niewpływające na zmianę masy ciała.

Wydaje się, że to właśnie wiedza o wskazaniach do stosowania LPP zdobyta najpierw w trakcie studiów medycznych, a następnie w czasie szkolenia podyplomowego w głównym stopniu kształtuje kliniczną praktykę stosowania LPP. Wskazania do stosowania LPP wymieniane w podręcznikach psychiatrii i farmakologii nie muszą się jednak pokrywać ze wskazaniami zawartymi w charakterystyce danego produktu leczniczego.

Jest kilka powodów takiego stanu rzeczy. Najważniejszy wynika z konieczności przeprowadzenia czasochłonnnych i kosztownych badań klinicznych, na podstawie których producent leku uzyskuje rejestrację leku w danym wskazaniu. Kryteria agencji regulacyjnych ulegają sukcesywnie zaostrzeniu. Oczywiście współczesne kryteria nie obowiązywały w odniesieniu do leków obecnych na rynku od dziesięcioleci. W wypadku leków rejestrowanych obecnie producent leku decyduje się często na wybór i rejestrację tylko w jednym, „głównym”, wskazaniu. Czasami pierwsza rejestracja może dotyczyć „dodatkowego” wskazania (na przykład rejestracja leku przeciwdepresyjnego we wskazaniu: ból neuropatyczny). Także o takim wyborze będą decydowały względy praktyczne (badania rejestracyjne można przeprowadzić wówczas łatwiej, szybciej i taniej). Następnie wskazania rejestracyjne na podstawie kolejnych badań klinicznych mogą być rozszerzane. W praktyce lek bywa jednak często szeroko stosowany już dużo wcześniej (zanim dojdzie do formalnej rejestracji nowego wskazania). Tego rodzaju sytuacje mają pozytywne i negatywne aspekty. Pozytywnym jest dostępność leku i możliwość skutecznego leczenia danego chorego, u którego lek okazuje się skuteczny. Negatywne aspekty to nieuzasadnione nadmierne stosowanie leków, stosowanie leków w chorobach, w których nie ma dowodów na ich skuteczność, i narażanie chorych na objawy uboczne i powikłania leczenia.

Celem artykułu jest przedstawienie aktualnego stanu faktycznego dotyczącego zarejestrowanych wskazań leków przeciwpsychotycznych dopuszczonych do obrotu w Polsce. Przeprowadzono porównanie wskazań rejestracyjnych postaci handlowych LPP dostępnych w Polsce w aspekcie specyficznych wskazań do leczenia zaburzeń psychicznych, jak również różnic w zapisach rejestracyjnych poszczególnych postaci handlowych danego leku.

## MATERIAŁ I METODA

Przeanalizowano dane dotyczące wskazań do stosowania leków przeciwpsychotycznych zarejestrowanych i dopuszczonych do obrotu w Polsce zawarte w aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych (CHPL).

Listę leków przeciwpsychotycznych dopuszczonych do obrotu na terytorium RP wg stanu na dzień 31 stycznia 2011 r. ustalono w oparciu o najnowsze Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 30 marca 2010 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej oraz Wykazy Produktów Leczniczych, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu od lutego 2010 r. do stycznia 2012 r. na podstawie biuletynów informacji publicznej publikowanych na stronach URPLW MiPB (<http://bip.urpl.gov.pl/produkty-lecznicze>). Przeprowadzono również analizę rejestracji leków w procedurze centralnej przez EMA (do 29 marca 2012 r.).

Dostęp do pełnych CHPL uzyskano poprzez strony internetowe Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – <http://www.urpl.gov.pl/drugs>. Niestety na stronach urzędu rejestracji nie można uzyskać dostępu do wszystkich CHPL leków dopuszczonych do obrotu w Polsce, przeszukiwano więc również strony Europejskiej Agencji Leków – <http://www.ema.europa.eu> – oraz strony producentów leków: Actavis Polska – <http://www.actavis.com/en/corporate+directory/europe/poland>; Adamed – <http://www.adamed.com.pl>; Apotex Inc. <http://www.apotex.com/pl>; AstraZeneca – <http://www.astrazeneca.pl>; Axxon – <http://www.axxon-pharma.pl>; Biogened – <http://www.biogened.pl>; Bristol-Myers Squibb Polska – <http://www.b-ms.pl>; Celon Pharma – <http://www.celonpharma.com/pl>; Egis – <http://www.egis.pl>; Eli Lilly – <https://www.lilly.pl>; Galena – <http://www.galena.pl>; Gedeon Richter – <http://www.gedeonrichter.pl>; GlaxoSmithKline Export Ltd. – <http://www.gsk.com>; Glenmark – <http://www.glenmark-generics.com>; Hasco-Lek – <http://www.hasco-lek.pl>; ICN Polfa Rzeszów/Valeant – <http://www.icnpolfa.pl/pl>; Janssen-Cilag – <http://www.janssen-cilag.pl>; Jelfa – <http://www.jelfa.com.pl>; Krka – <http://www.krka.biz/pl>; Labor – <http://www.labor.com.pl>; Lek-AM – <http://www.lekam.pl>; Lundbeck – <http://www.lundbeck.pl>; Novartis Pharma GmbH – <http://www.novartis.pl>; Orion – <http://www.orionpharma.info.pl>; Pfizer – <http://www.pfizer.com.pl>; Pliva

Kraków – <http://www.pliva.com/pl>; Polfa Warszawa – <http://www.polfawar.com.pl>; Polfarmex – <http://www.polfarmex.com.pl>; Polpharma – <http://www.polpharma.pl>; Pro. Med. CS – <http://www.promed.cz/pl>; Ranbaxy – <http://www.ranbaxy.com.pl>; Sandoz/Lek Polska – <http://www.sandoz.pl>; Sanofi-Aventis – <http://www.sanofi-aventis.pl>; Schering-Plough – <http://www.schering-plough.pl>; SymPhar – <http://www.symphar.com>; Tad Pharma – <http://www.tad.de/seiten/index.php?HID=6>; Teva Pharmaceuticals Polska – <http://www.teva.pl>; Unia – <http://www.uniapharm.pl>; Vipfarm – <http://www.vipfarm.com.pl>; Zentiva – <http://www.zentiva.pl>. CHPL sprawdzano również na stronie <http://www.bartoszmowi.pl>.

W sytuacji braku dostępu do CHPL na stronie internetowej w każdym przypadku zwracano się drogą mailową do producenta leku z prośbą o dostarczenie CHPL. Na odpowiedź każdorazowo czekano co najmniej 3 tygodnie. Artykuł przedstawia stan wiedzy do dnia 29 lutego 2012.

Analizowano także wskazania rejestracyjne dla porównywanych leków zawarte w *Pharmindex. Compendium leków* oraz dane dostępne na stronie internetowej [www.pharmindex.pl](http://www.pharmindex.pl).

## WYNIKI

Na terytorium Polski są dopuszczone do obrotu następujące LPP: amisulpryd, aripiprazol, asenapina, chlorpromazyna, chlorprothiksen, flupentiksol, haloperidol, klozapina, kwetiapina, lewomepromazyna, olanzapina, paliperidon, perazyna, perfenazyna, prochlorperazyna, promazyna, risperidon, sertindol, sulpiryd, tiapryd, ziprasidon, zuklopentyksol. W opracowaniu nie uwzględniono postaci farmaceutycznych, dla których niedostępne są CHPL i nie uzyskano odpowiedzi producentów leków na zapytanie o dostarczenie CHPL.

Pierwotnie zakładano korzystanie z *Pharmindex. Compendium leków* jako ze źródła wiedzy, jednak analiza dostępnych CHPL wykazała istnienie istotnych rozbieżności w 25% przypadków opisów wskazań rejestracyjnych. Z tego powodu postanowiono opierać się jedynie na danych źródłowych zawartych w CHPL.

Analiza wskazań rejestracyjnych neuroleptyków dopuszczonych do leczenia w Polsce pokazuje zarówno ograniczenia w ich stosowaniu, jak i znaczne różnice dotyczące zarejestrowanych wskazań. Różnice takie występują także w obrębie rejestracji różnych postaci handlowych tego samego neuroleptyku.

## LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE PIERWSZEJ GENERACJI

W grupie LPP1 do leczenia schizofrenii i innych psychoz zarejestrowane są: Fenactil (krople doustne, r-r do wstrzyknięć), Fluanxol, Fluanxol Depot (leczenie podtrzymujące), Haloperidol Unia (krople doustne), Haloperidol WZF (tabletki, krople doustne, r-r do wstrzyknięć), Decaldol, Clopixol (tabletki), Clopixol Acuphase, Clopixol depot, Trilafon (tabletki), Trilafon Enanthate, Perazyna, Pergal, Perazin i Pernazinum. Preparaty pernazyny mają ponadto szczegółową rejestrację do leczenia farmakologicznego katatonii.

Tisercin (tabletki, r-r do wstrzyknięć) oraz Chlorprothixen Zentiva mają węższe wskazania do stosowania. Tisercin może być używany do leczenia schizofrenii i chorób psychicznych z zastrzeżeniem, że towarzyszy im pobudzenie ruchowe i psychoruchowe, natomiast Chlorprothixen Zentiva jest zarejestrowany do leczenia psychoz endogennych ze stanami pobudzenia ruchowego i agresywnością. Chlorprothixen Zentiva jest ponadto zarejestrowany w leczeniu psychoz alkoholowych.

Neuroleptykiem klasycznym, zarejestrowanym w Polsce w leczeniu schizofrenii, jest Chloropernazinum (tabletki). Lek ten jest jednak niedostępny na terenie Polski.

Zgodnie ze wskazaniami zawartymi w CHPL w leczeniu manii można stosować Fenactil (krople doustne, r-r do wstrzyknięć), Clopixol (tabletki), Clopixol Acuphase, Perazynę, Pergal, Perazin, Pernazinum oraz Chloropernazinum (tabletki). Szerszą rejestrację w leczeniu stanów podwyższenia nastroju w przebiegu CHAD mają preparaty haloperidolu. Haloperidol Unia (krople doustne) oraz Haloperidol WZF (tabletki, krople doustne, r-r do wstrzyknięć) są zarejestrowane w leczeniu zarówno hipomanii, jak i manii.

Niektóre klasyczne neuroleptyki mają rejestrację w leczeniu depresji. Są to Fluanxol, Fluanxol Depot (leczenie podtrzymujące) i Tisercin (tabletki, r-r do wstrzyknięć).

W leczeniu zaburzeń nerwicowych można używać Chlorprothixen Zentiva, Tisercin (tabletki, r-r do wstrzyknięć) i Trilafon. Fluanxol jest zarejestrowany w leczeniu zaburzeń psychosomatycznych z uczuciem wyczerpania. W leczeniu objawowym lęku zarejestrowano Fenactil (krople doustne, r-r do wstrzyknięć) oraz Chloropernazinum (tabletki).

Fenactil w postaci roztworu do wstrzyknięć ma osobną rejestrację w leczeniu agresji. W leczeniu zaburzeń zachowania bez względu na przyczynę zarejestrowany jest jedynie Decaldol. W leczeniu zaburzeń zachowania u osób upośledzonych umysłowo oraz

u pacjentów z organicznym uszkodzeniem mózgu dopuszcza się używanie Haloperidolu Unia (krople doustne), Haloperidolu WZF (tabletki, krople doustne, r-r do wstrzyknięć) oraz Tisercinu (tabletki, r-r do wstrzyknięć).

W krótkotrwałym leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego pobudzenia psychoruchowego, zachowań gwałtownych i impulsywnych można stosować w Polsce Haloperidol WZF (tabletki, krople doustne, r-r do wstrzyknięć) i Promazin Jelfa. Stosowanie Promazinu Jelfa w tym wskazaniu nie jest ograniczone czasowo. Pobudzenie psychoruchowe można leczyć również bez ograniczenia czasowego Perazyną, Pergalem i Pernazinum. Co ciekawe nie zarejestrowano w tym wskazaniu preparatu Perazin.

Z kolei u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem z grupy klasycznych neuroleptyków zarejestrowano jedynie Tiapridal. Niepokój i pobudzenie w podeszłym wieku można leczyć przy użyciu dwóch preparatów: Haloperidol WZF (tabletki, krople doustne) i Promazin Jelfa.

W leczeniu zaburzeń zachowania u dzieci zarejestrowane są jedynie Haloperidol Unia (krople doustne) i Haloperidol WZF (tabletki, krople doustne).

Schizofrenię dziecięcą można w Polsce leczyć jedynie chloropromazyną (Fenactil, krople doustne, r-r do wstrzyknięć) lub haloperidolem (Haloperidol Unia, krople doustne; Haloperidol WZF, tabletki, krople doustne). W leczeniu autyzmu dziecięcego w grupie klasycznych neuroleptyków zarejestrowano jedynie Fenactil (krople doustne).

## LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE DRUGIEJ GENERACJI

Większość LPP2 jest zarejestrowanych do leczenia schizofrenii z pominięciem innych psychoz. Należą tutaj: Amisan, Candella, Abilify (tabletki, r-r do wstrzyknięć), Bonogren, Geldoren, Gentiapin, Hedonin, Kefrenex, Ketilept, Ketipinor, Ketrel, Kwetax, Loquen, Nantarid, Pinexet, Poetra, Quentapil, Quetiapin, Quetiapin Sunfarm (Quetiser), Quetiapine Accord, Quetiapine Pfizer, Seroquel, Seroquel XR, Stadarisp, Symquel, Lanzapin, Olanzamin, Olanzapine Accord, Olanzapine Arrow, Olanzapine Bluefish, Olanzapine Egis, Olanzapine Galenicum, Olanzapine Teva, Olanzapina Lilly, Olanzaran, Olanzin, Olasyn, Olpinat, Olzapin, Olzin, Parnassan, Renofren, Sanza, Synza, Zapilux, Zolafren, Zolafren Swift, Zolaxa, Zyprexa, Zypadhera, Invega, Xepilon, Apo-Risperid, Orizon, Risperidon Vipfarm, Risperidone-Arrow, Rispolept, Rispolux, Risset, Ryspolit, Sulpiryd Teva, Sul-

piryd Pliva, Zeldox, Zypsilą oraz Serdolect. Serdolect jest lekiem drugiego rzutu w leczeniu schizofrenii. Lekiem trzeciego rzutu zarejestrowanym w Polsce jedynie do leczenia schizofrenii odpornej na leczenie jest kłozapina (Kłozapol, Leponex, Apo-Tiapina).

W leczeniu schizofrenii oraz innych psychoz (zaburzenia psychotyczne z objawami wytwórczymi i/lub negatywnymi) zarejestrowanych jest w Polsce 6 postaci handlowych risperidonu: Disaperid, Doresol, Rispen, Risperon, Speridan, Ziperid. Te same postaci risperidonu mają ponadto szczegółową rejestrację w depresji poschizofrenicznej.

Nieco inny jest zakres wskazań rejestracyjnych Solianu. W Polsce można go używać jedynie w leczeniu dwóch rodzajów schizofrenii: paranoidalnej oraz rezydualnej.

Jedynym lekiem z grupy LPP2 zarejestrowanym na terenie Polski do leczenia zaburzeń schizoafektywnych jest Invega.

Również jedynym LPP2 zarejestrowanym w Polsce do leczenia schizofrenii dziecięcej jest Abilify (tabletki). Można go stosować dopiero od 15. roku życia.

W leczeniu manii, bez względu na jej nasilenie, zarejestrowane są Disaperid, Doresol, Rispen, Risperon, Ziperid i Zeldox. Do leczenia manii umiarkowanej bądź ciężkiej można używać w Polsce następujących preparatów: Abilify (tabletki, r-r do wstrzyknięć), Benogren, Geldoren, Gentiapin, Hedonin, Kefrenex, Ketilept, Ketipinor, Ketrel, Kwetax, Loquen, Nantarid, Pinexet, Poetra, Quentapil, Seroquel, Seroquel XR, Symquel, Lanzapin, Olanzamin, Olanzapine Accord, Olanzapine Arrow, Olanzapine Bluefish, Olanzapine Egis, Olanzapine Galenicum, Olanzapina Lilly, Olanzapine Teva, Olanzaran, Olanzin, Olasyn, Olpinat, Olzapin, Olzin, Parnassan, Quetiapin Sunfarm (Quetiser), Quetiapine Accord, Quetiapine Pfizer, Renofren, Sanza, Synza, Stadarisp, Zapilux, Zolafren, Zolaxa, Zyprexa, Apo-Risperid, Orizon, Risperidon Vipharm, Risperidone-Arrow, Rispolept (tabletki powlekane), Rispolux (lamelki), Risset, Ryspolit, Seroquel oraz Zolafren Swift. Sycrest (asenapina) jest wskazany w leczeniu od umiarkowanych do poważnych epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I u osób dorosłych. Ten LPP2 nie ma z kolei rejestracji w schizofrenii.

Zyprexa (proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań) posiada w Polsce rejestrację do leczenia pobudzenia i zaburzeń zachowania w schizofrenii i manii.

Nie wszystkie postaci handlowe kwetiapiny posiadają rejestrację do leczenia depresji w przebiegu CHAD. Posiadają taką rejestrację Benogren, Geldoren, Hedonin, Kefrenex, Ketilept, Ketrel, Poetra, Quetia-

pine Accord, Quetiapine Pfizer, Seroquel i Seroquel XR. Należy pamiętać że rejestracja ta dotyczy jedynie depresji o ciężkim nasileniu. Do leczenia ciężkiej depresji w CHAD nie są zarejestrowane: Gentiapin, Ketipinor, Kwetax, Loquen, Nantarid, Pinexet, Quentapil, Symquel i Quetiapin Sunfarm (Quetiser).

Niektóre postaci handlowe kwetiapiny zarejestrowano również w zapobieganiu epizodom CHAD: manii lub depresji. Są to Benogren, Geldoren, Kefrenex, Ketrel, Ketilept, Poetra, Quetiapine Accord, Quetiapine Pfizer, Seroquel, ale nie: Gentiapin, Hedonin, Ketipinor, Kwetax, Loquen, Nantarid, Pinexet, Quentapil, Symquel i Quetiapin Sunfarm (Quetiser). Ketrel, Seroquel i Seroquel XR jako jedyne posiadają w rejestracji również wskazanie do zapobiegania epizodom mieszanym.

W zapobieganiu epizodom CHAD zarejestrowana jest również olanzapina, jednak pod warunkiem wykazanej wcześniej skuteczności w leczeniu epizodu manii. Należą tutaj preparaty Lanzapin, Olanzamin, Olanzapine Teva, Olanzaran, Olanzin, Olasyn, Olpinat, Olzapin, Olzin, Olanzapine Arrow, Olanzapine Bluefish, Olanzapine Egis, Olanzapine Galenicum, Olanzapina Lilly, Parnassan, Renofren, Sanza, Synza, Zapilux, Zolafren, Zolafren Swift, Zolaxa oraz Zyprexa. Abilify (tabletki) posiada rejestrację w zapobieganiu epizodom maniakalnym, ale jedynie w CHAD typu 1.

Z zarejestrowanych w Polsce postaci sulpirydu tylko Sulpiryd Teva ma rejestrację w leczeniu epizodu depresyjnego, jednak należy wcześniej wykazać nieskuteczność leczenia przeciwdepresyjnego.

Niektóre postaci handlowe risperidonu zarejestrowane są do leczenia poważnych zaburzeń zachowania u osób z otępieniem. Są to Rispen, Risperidon Vipharm (terapia może trwać do 6 tygodni), Rispolux (tabletki, ale jedynie w zaawansowanym otępieniu), Rispolept (tabletki powlekane, nasilenie otępienia umiarkowane do ciężkiego, terapia do 6 tygodni), Rispolux (lamelki, nasilenie otępienia umiarkowane do ciężkiego, terapia do 6 tygodni), Risset (nasilenie otępienia umiarkowane do ciężkiego, terapia do 6 tygodni), Ryspolit (nasilenie otępienia umiarkowane do ciężkiego, terapia do 6 tygodni) i Stadarisp (uporczywa agresja u pacjentów z otępieniem typu alzheimerowskiego w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, leczenie do 6 tygodni).

W leczeniu zaburzeń zachowania u dzieci, młodzieży i dorosłych z niedorozwojem umysłowym na terenie Polski można używać następujących postaci handlowych risperidonu: Disaperid, Doresol, Rispen (powyżej 4 roku życia), Risperidon Vipharm (terapia może trwać nie dłużej niż 6 tygodni), Rispolept (tabletki powlekane > 4 r.ż., terapia do 6 tygodni),

Rispolux (lamelki > 4 r.ż., terapia do 6 tygodni), Riset (> 4 r.ż., terapia do 6 tygodni), Ryspolit (>4 r.ż., terapia do 6 tygodni), Stadarisp (> 4 r.ż., terapia do 6 tygodni) oraz Ziperid.

Sulpiryd Teva, oprócz wskazań w leczeniu schizofrenii i depresji, może być również stosowany w leczeniu psychoz alkoholowych oraz zaburzeń psychosomatycznych.

## DYSKUSJA

Wskazania rejestracyjne limitują stosowanie leku, bez względu na wiedzę naukową i stan badań dotyczących danych neuroleptyków. Firmy farmaceutyczne powinny ciągle aktualizować wskazania do stosowania leku. Wówczas bowiem możliwy jest postęp w psychiatrii klinicznej, a sprawdzone fakty naukowe znajdują wyraz w codziennej praktyce klinicznej. Z drugiej strony wiadomo, iż nowa rejestracja dla leku jest związana z długotrwałą i kosztowną procedurą administracyjną, co może istotnie utrudniać i spowalniać możliwości stosowania leków zgodnie z aktualną wiedzą naukową.

Należy mieć pełną świadomość, że stosowanie leku poza jego wskazaniami rejestracyjnymi może zostać zinterpretowane jako działanie niezgodne z prawem. Sytuacja taka może mieć miejsce także wtedy, gdy brak jest danej rejestracji, pomimo naukowych dowodów potwierdzających skuteczność leku w danym wskazaniu. Lekarz może znaleźć się w sytuacji, w której zakwestionowane zostanie użycie danej postaci handlowej leku, jeżeli są różnice w zapisach wskazań rejestracyjnych pomiędzy różnymi postaciami handlowymi jednego leku.

Wydaje się nam, że fakt istnienia tego typu konsekwencji długo pozostawał nieznan, niedoceniany lub był lekceważony przez większość środowiska lekarzy.

Wprawdzie już od 2004 roku w umowach podpisywanych przez lekarzy z NFZ dotyczących wystawiania recept na refundowane leki i wyroby medyczne znalazł się zapis (paragraf 2, punkt 2): „Lekarz zobowiązany jest przepisywać leki zgodnie ze wskazaniami i dawkami określonymi w zatwierdzonych na podstawie ustawy – Prawo Farmaceutyczne, Charakterystykach Produktów Leczniczych”. Jednak dopiero intensyfikacja kontroli poprawności przepisywania recept przez lekarzy, prowadzona przez oddziały Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w 2010 roku, wpłynęła na zmianę stanu rzeczy. Jednym z elementów tych kontroli są właśnie wskazania rejestracyjne leków, zawarte w charakterystyce produktu leczniczego (CHPL). W tym kontekście okazało się, że stosowanie leku

niezgodnie ze wskazaniami zarejestrowanymi w Polsce może się wiązać z konsekwencjami finansowymi i prawnymi dla lekarza – NFZ traktuje taką sytuację jako wyłudzenie refundacji ze środków publicznych. W takim wypadku NFZ nie kwestionuje samego faktu zastosowania leku, natomiast kwestionuje refundację leku – leki są bowiem refundowane przez NFZ tylko w zarejestrowanym wskazaniu.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 roku w sprawie wykazu chorób oraz wykazu leków i wyrobów medycznych, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością, następujące LPP są objęte refundacją w chorobach psychicznych lub upośledzeniu umysłowym:

1. w chorobach psychicznych lub upośledzeniach umysłowych:
  - a. chloropromazyna, klozapina, flufenazyna, haloperidol, lewomepromazyna, perazyna, perfenazyna, sulpiryd, tiorydazyna, trifluoroperazyna, zuklopentyksol (bezpłatnie),
  - b. chlorprotiksen, flupentiksol, prochlorperazy-na (za opłatą ryczałtową);
2. w schizofrenii:
  - a. amisulpryd, aripiprazol, olanzapina, kwetiapina, risperidon, sertindol, ziprasidon;
3. w schizofrenii w przypadku nawrotu objawów psychicznych podczas terapii neuroleptykami w wyniku udokumentowania uporczywego braku współpracy chorego:
  - a. risperidon mikrokapsułki o przedłużonym uwalnianiu;
4. w chorobie afektywnej dwubiegunowej: aripiprazol, olanzapina, kwetiapina.

„Wskazania refundacyjne” mogą zawężać wskazania rejestracyjne, tak jak ma to miejsce w przypadku risperidonu o przedłużonym uwalnianiu. W kontekście tematu naszego artykułu należy jednak przede wszystkim zwrócić uwagę, że „wskazania refundacyjne” nie mogą rozszerzać wskazań rejestracyjnych. A zatem ujęte w wykazie chorób przewlekłych, wrodzonych lub nabytych „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe” nie zastępują indywidualnych wskazań poszczególnych leków. Na przykład klozapina jest wprawdzie refundowana w chorobach psychicznych lub upośledzeniach umysłowych, ale jej zarejestrowane wskazanie to stosowanie u pacjentów, którzy nie reagują na inne leki stosowane w leczeniu schizofrenii lub ich nie tolerują. Każde inne zastosowanie klozapiny u chorego z rozpoznaniem choroby psychicznej (innej niż schizofrenia) lub upośledzeniem umysłowym będzie zatem zastosowaniem leku poza zarejestrowanym wskazaniem.

Inną konsekwencją pozamedyczną przepisania leku poza wskazaniem jest z kolei dosłowna interpretacja prawna, zgodnie z którą każde stosowanie leku poza zarejestrowanym wskazaniem może być uważane za eksperyment medyczny. A eksperyment medyczny wymaga spełnienia całego szeregu wymogów, poczynając od szczegółowego uzasadnienia po uzyskanie zgody komisji bioetycznej oraz poinformowanej zgody pacjenta. W piśmiennictwie spotyka się czasami rozróżnienie na stosowanie leków *on label*, *off label* i *soft label* (kolejno: „zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem”, „poza zarejestrowanym wskazaniem” oraz „poza wskazaniem rejestracyjnym”, kiedy są wystarczające przesłanki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii na podstawie badań, rekomendacji) (Jakubiak 2010). Jak wiadomo, często badania naukowe i praktyka kliniczna mogą wyprzedzać rejestrację wskazania. W trwającej już dyskusji przywoływano artykuł 4 ustawy o zawodzie lekarza, który mówi, że „lekarz powinien wykonywać zawód zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej”. Zapis ten interpretowano jako wskazujący, że w przypadku istnienia wiarygodnych dowodów skuteczności leku w danym wskazaniu lek może być zastosowany we wskazaniu, które nie jest zarejestrowane (ang. *off label*). W 2007 roku NFZ informował, że akceptuje stosowanie leku oparte na wieloletniej i ugruntowanej praktyce klinicznej, opisanej w aktualnych podręcznikach z dziedziny farmakologii lub danej specjalności medycznej, lub na wiarygodnych dowodach naukowych opublikowanych w uznanych czasopismach naukowych potwierdzających skuteczność i zasadność wybranego postępowania. Jednakże niektórzy prawnicy kwestionują taką możliwość. Dosłowna prawna interpretacja jest jednak czarno-biała i nie dopuszcza tutaj żadnych „miękkich” rozróżnień.

Potencjalne konsekwencje w wypadku wystąpienia objawów niepożądanych lub powikłań leczenia będą w takiej sytuacji spoczywały na lekarzu i niezależnie od „dobrych intencji” groziły tym razem już nie ze strony NFZ, ale ze strony pacjentów i reprezentujących ich kancelarii prawnych oraz firm ubezpieczeniowych. Można się spodziewać, że jeżeli obowiązujący stan prawny nie ulegnie zmianie, to stosowanie leku przez lekarza poza wskazaniem będzie w takich postępowaniach trudne do obronienia. Niezależnie od tego, jak bardzo będzie ono uzasadnione merytorycznie.

Z drugiej strony zastosowanie się do jednoznacznego ordynowania leków – zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem – może doprowadzić do paraliżu terapeutycznego, do sytuacji, w których wielu chorych w ogóle nie mogłoby być leczonych lub mogłoby być leczonych tylko w ograniczonym stopniu.

Celem tego artykułu nie jest jednak szczegółowa analiza sytuacji od strony prawnej – chociaż autorzy

uważają za konieczne podjęcie pilnych działań zmierzających do wypracowania elastycznych rozwiązań legislacyjnych pozwalających pacjentom i lekarzom na możliwie skuteczne i bezpieczne leczenie.

Wielu lekarzy zwraca uwagę, że coraz trudniej im pracować w atmosferze strachu przed konsekwencjami finansowymi i są zmuszeni do dokonywania wyborów pomiędzy dobrem pacjenta a sztywną wykładnią niedoskonałych wskazań rejestracyjnych NFZ.

Obecna sytuacja powinna ulec zmianie. Różne zapisy rejestracyjne w postaciach handlowych neuroleptyków nakładają na lekarzy obowiązek pamiętania, która postać może być używana w jakim wskazaniu. Jest to sytuacja administracyjnego absurdu, szczególnie w wypadku, kiedy dotyczy to tego samego leku. Być może drogą wyjścia z tego chaosu rejestracyjnego byłoby wprowadzenie jednolitych wskazań dla tych samych form galenicznych, tych samych LPP przez URPL oraz jednoznaczna interpretacja NFZ dotycząca nazw międzynarodowych neuroleptyków, a nie konkretnych postaci handlowych. Mogłoby to uprościć przedstawione zawilości we wskazaniach rejestracyjnych. Tak przecież zresztą jest w przypadku leków rejestrowanych w procedurze centralnej przez EMA (stąd jednolite informacje w CHPL preparatów olanzapiny).

Niestety obecnie nawet dotarcie do aktualnej CHPL danego leku okazuje się być problematyczną i czasochłonną procedurą. Uważamy, że wszystkie aktualne CHPL powinny być dostępne w jednym miejscu na stronie URPL.

Istnieje również pilna potrzeba wydania przez NFZ jasnej interpretacji, czy i w jakich sytuacjach zastosowanie leku niezgodnie z dosłownym zapisem w CHPL jest dopuszczalne i nie narazi lekarza na zarzut „wyłudzenia refundacji”.

Istotnym ograniczeniem przedstawionego opracowania jest dynamiczna sytuacja na rynku refundacji i stałe zmiany na listach leków refundowanych. Opisywany stan rzeczy dotyczy więc określonych ram czasowych, a lekarz praktyk jest zmuszony do żmudnego przeglądania informacji rozproszonych w Internecie.

## PODSUMOWANIE

1. Wskazania rejestracyjne LPP w wielu przypadkach znacząco odbiegają od wskazań opartych na wieloletniej i ugruntowanej praktyce klinicznej i opisanych w aktualnych podręcznikach z dziedziny psychiatrii i farmakologii.

2. Wskazania rejestracyjne mogą istotnie ograniczać możliwości stosowania LPP w leczeniu schorzeń psychicznych.



3. Różnice we wskazaniach rejestracyjnych pomiędzy postaciami handlowymi tego samego neuroleptyku wymuszają stosowanie danej postaci handlowej.

4. Jednolita wykładnia wskazań do stosowania LPP w oparciu o nazwę międzynarodową, a nie postać handlową mogłaby poprawić bezpieczeństwo pracy lekarza psychiatry.

5. Konieczne są zmiany legislacyjne wprowadzające możliwość stosowania leków poza zarejestrowanym wskazaniem, w sytuacji wskazań opartych na dowodach naukowych. Zmiany te powinny zapewniać bezpieczeństwo prawne zarówno osoby leczonej, jak i leczącej.

6. Jedynym wiarygodnym źródłem wiedzy o wskazaniach rejestracyjnych LPP jest CHPL. W wypadku wielu preparatów jest on jednak niedostępny dla lekarzy.

*Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.*

## PIŚMIENNICTWO:

1. Farmakologia Goodmana & Gilmana, Laurence L Brunon, John S Lazo, Keith L Parker (red.), tom 1. Czelej, Lublin 2007: 502–9.
2. Jakubiak L. Poza wskazaniami, ale nie poza prawem. Rynek Zdrowia. [online] <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Leki-stosowane-pozawskazaniami-ale-nie-pozaprawem>, 2010; 15920,6.html
3. Jarema M, Rabe-Jabłońska J. Schizofrenia. W: Jarema M (red.). Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Via Medica, Gdańsk 2011.
4. Jarema M. Leksykon schizofrenii. Termedia, Poznań 2010: 53–54, 67–68.
5. Rybakowski J, Jaracz J. Leksykon manii i depresji, Termedia, Poznań 2010: 73–74.
6. Rzewuska M. Leki przeciwpsychotyczne. W: Bilikiewicz A, Pużyński J, Rybakowski J (red.). Psychiatria. Tom 3. Terapia. Zagadnienia etyczne, prawne, organizacyjne i społeczne, Urban & Partner, Wrocław 2003: 23–25.

---

*Adres korespondencyjny:*

*dr hab. n. med. Marek Krzystanek  
Katedra i Klinika Psychiatrii i Psychoterapii  
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 7  
40-635 Katowice, ul. Ziołowa 45/47  
tel./fax 32 205 92 60  
e-mail: KrzystanekMarek@gmail.com*

---