

*Małgorzata Rzewuska, Krystyna Sobucka, Beata Zaczeniuk-Zaremba,  
Małgorzata Luks, Agnieszka Ziolkowska*

## **Porównanie liczby i czasu hospitalizacji chorych na schizofrenię paranoidalną o przewlekłym przebiegu leczonych neuroleptykami w postaci doustnej i w formie depot**

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii  
i Neurologii w Warszawie  
Oddział Psychiatryczny ZOZ w Lipnie

### **Streszczenie**

Porównano liczbę i długość rehospitalizacji w przewlekłych schizofreniach paranoidalnych z zaostrzeniami, leczonych neuroleptykami w postaci konwencjonalnej lub preparatami depot, w okresie 2, 4 i 6 lat. Wykazano istotną redukcję (o ponad połowę) liczby oraz czasu hospitalizacji (od 58% do 75%) u leczonych preparatami w postaci depot. Istotną redukcję czasu i liczby hospitalizacji obserwowano podczas stosowania każdego neuroleptyku depot.

### **Summary**

The aim of the study was to compare number and time of rehospitalization chronic schizophrenic patients received standard and long-acting depot neuroleptic. Administration of depot neuroleptics reduced significantly number of relapse (about 50%) and time of the hospitalization (58% to 75%) in comparison to orally treatment patients. It concerns each of one investigation depot neuroleptic.

Leki neuroleptyczne o przedłużonym działaniu zostały wprowadzone do leczenia psychiatrycznego w latach 60-tych, a wyniki badań pierwszych prac porównujące ich skuteczność z leczeniem standardowym ukazały się w 1962 r. i dotyczyły flufenazyny (Burke i wsp. 1962). Uzyskane dane świadczyły o równej skuteczności obu form leczenia (Kinross – Wright i in. 1963, Pollack i wsp. 1964, Ravaris i wsp. 1965). Potwierdziły to późniejsze badania Bankiera i in. (1968), Haidera (1968), de Wolfe (1971), Rifkina i in. (1977), oraz Falloona i in. (1978).

Również Simon i wsp. (1978) nie znaleźli różnicy zarówno w skuteczności klinicznej, jak i tolerancji obu form leczenia. Obserwując 181 chorych przez okres 18 miesięcy stwierdzili, że niezależnie od tego czy leczenie podjęto w ostrej fazie choroby, czy podczas stabilizacji stanu psychicznego, efektywność leczenia i przebieg choroby były podobne u wszystkich pacjentów.

Obserwując chorych pozostających w opiece ambulatoryjnej przez okres 7 lat po ostatniej hospitalizacji, Curson i wsp. (1985) stwierdzili znaczącą pozytywną korelację pomiędzy zmniejszeniem częstości nawrotów a okresem leczenia podtrzymującego.

Szereg autorów prowadzących badania porównawcze neuroleptyków o przedłużonym działaniu z terapią standardową wskazywało na wyraźną, korzystną różnicę przy stosowaniu leków depot, zarówno co do zapobiegania nawrotom, skrócenia czasu hospitalizacji (dłuższe remisje), poprawy współpracy pacjenta w leczeniu, jak i systematyczności w przyjmowaniu leków (Kurland i wsp. 1964, Barsa i Saunders 1965, Crawford i Forrest 1974, del Guidice 1975, Johnson 1984, Schooler 1986, Gottfries i Green 1974, Ereshefsky i in. 1993).

Obecnie leki o przedłużonym działaniu są stosowane różnie często w poszczególnych krajach. W Europie przeciętnie od 20 do 60% chorych leczonych jest lekami neuroleptycznymi w formie depot (Johnson 1991).

Pierwszym badaniem porównującym wyniki leczenia neuroleptykami depot i lekami doustnymi, przeprowadzonym metodą lustrzanego odbicia (Rasmussen 1970, Denham i Adamson 1971), zarzucano nieściśłości metodologiczne (Blackwell i in. 1968). Nie wynikało z nich bowiem w sposób oczywisty, czy za dobry efekt terapeutyczny odpowiedzialny jest wyłącznie czynnik farmakologiczny czy też może częsty kontakt z terapeutą. Późniejsze prace w warunkach podwójnie ślepej próby z placebo pozwoliły na rozwianie tych wątpliwości (Hirsch 1980, Gardos i Cole 1976, Johnson 1984).

Metodą odbicia lustrzanego Freeman (1978) porównywał wyniki 10-letniego leczenia u 143 pacjentów. Okazało się, że u chorych, którym podano leki neuroleptyczne o przedłużonym działaniu długość hospitalizacji skróciła się z 19 510 dni do 4 376 dni. Leki depot odstawiło tylko 16% chorych, podczas kiedy w przypadku leku standardowego zaniechało leczenia aż 40 do 50% pacjentów.

Podobne badanie przeprowadzili Tegeler i Lehmann (1981) i wykazali, że średnia liczba rehospitalizacji u przyjmujących leki depot obniżyła się z 0,8 do 0,2, a średni czas leczenia szpitalnego skrócił się z 672 do 10 dni. Iniekcje depot akceptowało 84% chorych i aż 42% przyznało, że wcześniej leki doustne przyjmowało w sposób nieregularny.

Porównując grupę pacjentów leczonych flupentyksolem depot i w postaci doustnej, Temkov (1984) zaobserwował dwukrotnie więcej nawrotów wymagających hospitalizacji w przypadku leczenia prowadzonego metodą standardową. Koszty leczenia w grupie otrzymującej depot były o ok. 30% niższe, a stopień poprawy klinicznej umożliwiał większy zakres oddziaływań rehabilitacyjnych.

Koszt leczenia schizofrenii jest bardzo duży (sięga 2% dochodu narodowego w USA). Koszt stosowanych w schizofrenii leków (wchodzących w koszty bezpośrednie) sięga co najwyżej kilku procent nakładów finansowych ponoszonych na leczenie (Sibilla 1995 – 9%, w Polsce – Langiewicz 1995 – 4,5%). Administracyjne ograniczenia asortymentu leków (np. do najtańszych) i innych metod terapeutycznych, zmierzające do obniżenia bezpośrednich kosztów leczenia, są pozornie korzystne. Przejściowy i krótkotrwały wzrost bezpośrednich kosztów leczenia często przynosi istotne zmniejszenie kosztów pośrednich (Kissling 1991a). Długoterminowe stosowanie nawet bardzo drogich leków neuroleptycznych, powodujących zmniejszenie liczby

nawrotów i rehospitalizacji, ułatwia rehabilitację dzięki poprawie współpracy chorego i obniża pośrednie koszty leczenia (Wistedt 1992).

Gros wydatków w leczeniu schizofrenii przewlekłej wynika z hospitalizacji i wynoszą one wg Andrews i wsp. (1985) do 90%, a według Moscarelli i in. (1991) ok. 50% bezpośrednich kosztów leczenia. Koszt leczenia ambulatoryjnego chorych na schizofrenię, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi na leczenie stacjonarne, jest niski i szacowany na ok. 8% (Sibilla 1995). Wistedt (1992) wykazał, że miesięczna hospitalizacja kosztuje tyle, ile ambulatoryjne leczenie neuroleptykiem w formie depot przez 50 do 100 lat (w zależności od stosowanego preparatu).

Stąd też w badaniach długotrwałego leczenia schizofrenii często stosuje się porównywanie długości i liczby rehospitalizacji jako kryterium ocen farmakoekonomicznych.

## **Cel badania**

Porównywano liczbę i długość rehospitalizacji chorych na schizofrenię paranoidalną o przewlekłym przebiegu leczonych neuroleptykami w postaci doustnej i w formie depot. Celem pracy jest ocena bezpośrednich kosztów leczenia przy stosowaniu obydwu form leków.

## **Materiał i metoda**

Materiał stanowiły historie choroby ambulatoryjne i z leczenia szpitalnego 107 pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii paranoidalnej o przewlekłym przebiegu z zaostrzeniami (wg kryteriów ICD-10), którzy przynajmniej przez rok otrzymywali neuroleptyki w postaci depot. Badana grupa objęła 79 chorych leczonych w Poradni Przyklinicznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii oraz 28 chorych leczonych w Zespole Opieki Zdrowotnej w Lipnie. U wszystkich pacjentów choroba trwała ponad 10 lat, średni wiek wynosił ponad 50 lat. Porównywano metodą odbicia lustrzanego długość i liczbę hospitalizacji w okresie 2 lat u 40 pacjentów, 4 lat u 28 pacjentów i 6 lat u 39 pacjentów.

Istotność statystyczną różnic długości hospitalizacji oceniono za pomocą testu t-Studenta.

Dane socjo-demograficzne badanych zestawiono w tabeli 1.

Metodą lustrzanego odbicia z okresem stosowania leków depot porównano okres leczenia neuroleptykami w postaci konwencjonalnej (przed zmianą leku na wstrzyknięcia). Liczbę nawrotów zestawiono w tabeli 2. Podczas stosowania neuroleptyków w postaci konwencjonalnej aż 91% chorych było rehospitalizowanych.

W grupie ocenianej przez 2 lata, leczonej neuroleptykami w postaci konwencjonalnej hospitalizowanych było 87% badanych. Na podstawie danych

Tabela 1. Dane społeczno-demograficzne

Nazwa leku	Flufena- zyna	Flupen- tyksol	Klopen- tyksol	Halope- rydol	Okres leczenia depot		
					1 rok	2 lata	3 lata
Liczba pacjentów	41	27	23	16	40	28	39
Średni wiek	53,5	43,5	50,5	53,5	49,5	53,5	55
Płeć M	23	15	12	4	19	14	20
K	18	12	11	12	21	14	19
Wykształcenie:							
podstawowe	10	5	2	6	13	3	7
zawodowe	8	7	7	–	11	8	3
średnie	12	8	8	6	10	10	14
wyższe	10	7	4	4	5	7	13
brak danych	1	–	2	–	1	–	2
Sytuacja rodzinna:							
mieszka z rodzicami	9	8	6	3	9	5	12
z rodziną	17	14	8	7	16	15	15
sam	9	–	4	3	5	3	8
przebywa w PDPS	1	–	1	–	2	–	–
brak danych	5	5	4	3	8	5	4
Średni czas trwania choroby w latach	13	9	10	10	10,5	10	12,4

Tabela 2. Chorzy, u których wystąpiły nawroty wymagające rehospitalizacji

Badany okres	Liczba pacjentów	Pogorszenie podczas leczenia neuroleptykami			
		w postaci konwencjonalnej		w postaci depot	
		N	%	N	%
2 lata	40	35	87,5	18	47,0
4 lata	28	24	86,0	11	49,0
6 lat	39	38	97,0	28	72,0
Razem:	107	97	91,0	57	53,0

innych autorów oceniających ryzyko nawrotu w schizofrenii należałoby się spodziewać mniejszej liczby rehospitalizacji. Ryzyko nawrotu jest oceniane u chorych nieleczonych ambulatoryjnie na ok. 75% w ciągu roku. Różnica ta wynika prawdopodobnie z doboru badanych. Chorzy z grupy ocenianej przez nas byli leczeni uprzednio przez wiele lat (średnio 10), i byli to pacjenci, u których psychoza przebiegała z częstymi nawrotami. Przed włączeniem neuroleptyku w formie depot średnia liczba hospitalizacji wynosiła 1,72/rok. Po włączeniu leków depot pogorszenia wymagające hospitalizacji wystąpiły u 47% badanych, liczba hospitalizacji zmniejszyła się o połowę i wynosiła 0,77/rok, a okres hospitalizacji z 97 dni skrócił się do 40 dni (tabela 3).

Tabela 3. Liczba i długość hospitalizacji w 2-letnim okresie leczenia neuroleptykami w postaci konwencjonalnej i w postaci depot

Liczba chorych = 40		Okres hospitalizacji w dniach średni		Liczba hospitalizacji średnio	
Neuroleptyki w postaci konwencjonalnej		3880	97,00	69	1,72
Postać depot neuroleptyku		1622	40,55	31	0,77
Różnica	N	2258	56,45	38	0,95
	%	58,2		55,1	

W grupie obserwowanej przez 4 lata podczas dwóch lat, kiedy stosowano neuroleptyki w postaci konwencjonalnej, hospitalizowano 86% chorych.

Spadek liczby i czasu hospitalizacji (tabela 4) w grupie chorych obserwowanych (przez dwa lata przed i dwa lata w czasie stosowania leków depot) był podobny, jak w grupie poprzedniej. Liczba hospitalizacji spadła o 59% (z 1,64 do 0,68/rok), a okres leczenia szpitalnego skrócił się o 77%.

Tabela 4. Porównanie liczby i czasu hospitalizacji w 4-letnim okresie leczenia neuroleptykami w postaci konwencjonalnej i w postaci depot

Liczba chorych = 28		Okres hospitalizacji w dniach średni		Liczba hospitalizacji średnio	
Neuroleptyki w postaci konwencjonalnej		2900	103,57	46	1,64
Postać depot neuroleptyku		724	25,86	19	0,68
Różnica	N	2176	77,71	27	0,96
	%	75,00		58,70	

W grupie chorych obserwowanych przez 6 lat (39 chorych) (tabela 2) pogorszenia wymagające leczenia szpitalnego wystąpiły w ciągu 3 lat leczenia przed zastosowaniem neuroleptyków depot u 97%, a w czasie kolejnych 3 lat, kiedy leki podawano we wstrzyknięciach depot u 72% chorych. W tej grupie (tabela 5) średnia liczba hospitalizacji zmniejszyła się o połowę (z 3,97 na 2,0/rok), a czas leczenia szpitalnego skrócił się o 64%.

Tabela 5. Porównanie liczby i czasu hospitalizacji w 6-letnim okresie leczenia neuroleptykami w postaci konwencjonalnej i w postaci depot

Liczba chorych = 39		Okres hospitalizacji w dniach średni		Liczba hospitalizacji średnio	
Neuroleptyki w postaci konwencjonalnej		9639	247,15	155	3,97
Postać depot neuroleptyku		3452	88,51	78	2,00
Różnica	N	6187	158,64	77	1,97
	%	64,19		49,68	

Wyniki te są podobne do rezultatów badania Temkova (1984), który stwierdził redukcję o połowę liczby rehospitalizacji u osób długotrwale leczonych preparatami depot. W grupie ocenianej przez nas dwukrotne skrócenie czasu i redukcja o połowę liczby hospitalizacji stwierdziliśmy niezależnie od długości leczenia (2, 4, czy 6 lat obserwacji). Ocena statystyczna różnicy zarówno liczby, jak i długości okresów leczenia szpitalnego podczas stosowania leków w postaci konwencjonalnej i we wstrzyknięciach depot pozwala na uznanie ich za istotne ( $p < 0,001$ ).

Kolejna analiza dotyczyła porównania liczby i czasu hospitalizacji w okresie roku w badanej grupie u chorych z uwzględnieniem stosowanych leków.

Porównanie objęło 41 osób leczonych otrzymujących piperazynowe pochodne fenotiazyny (23 osoby leczone flufenazyną i 18 pacjentów otrzymujących perfenazynę), 16 pacjentów leczonych haloperydołem, 23 zuklopentyksolem, oraz 27 otrzymujących neuroleptyki o przeważającym działaniu aktywizującym (15 osób leczonych flupentyksolem i 12 otrzymujących pipotiazynę).

Grupy te nie różniły się pod względem wieku, płci i wykształcenia badanych, ani czasu trwania choroby. W tabeli 6 zestawiono liczbę hospitalizacji przy stosowaniu neuroleptyków w postaci konwencjonalnej oraz neuroleptyków depot. W tabeli 7 zestawiono porównanie długości okresu hospitalizacji w analogicznym czasie.

Analiza danych wykazała, że w każdej z podgrup stosowanie preparatów w postaci depot wiązało się ze statystycznie znamionym skróceniem czasu i redukcją liczby hospitalizacji ( $p < 0,001$ ). Porównanie liczby i czasu hospitalizacji (tabela 6 i 7) wykazało, że w badanej grupie była ona najniższa u leczonych pochodnymi piperazynowymi fenotiazyny, jednak tych chorych przed rozpoczęciem stosowania leków w postaci depot hospitalizowano częściej i dłużej niż pozostałych.

Tabela 6. Liczba hospitalizacji u chorych leczonych neuroleptykami w postaci doustnej i we wstrzyknięciach depot

Nazwa leku	N	Liczba hospitalizacji				Różnica		
		leczeni doustnie		leczeni depot		$\bar{x}$	%	
N	$\bar{x}$	N	$\bar{x}$					
Haloperydol	16	36	2,25	10	0,62	26	1,625	72,2
Klopentyksol	23	51	2,22	14	0,61	37	1,61	72,5
Flufenazyna Perfenazyna	41	129	3,15	85	2,07	44	1,08	34,1
Flupentyksol Pipotiazyna	27	52	1,93	15	0,56	37	1,37	71,1
Razem	107	268	2,50	124	1,16	144	1,34	53,8

Tabela 7. Porównanie czasu hospitalizacji (w dniach) u chorych leczonych neuroleptykami doustnymi i preparatami depot

Nazwa leku	N	Liczba hospitalizacji				Różnica		
		leczeni doustnie		leczeni depot		dni	$\bar{x}$	%
		liczba dni	$\bar{x}$ na osobę	liczba dni	$\bar{x}$ na osobę			
Haloperydol	16	1597	99,81	289	18,06	1308	81,75	81,9
Klopentyksol	23	3862	167,91	620	26,96	3242	140,96	83,9
Flufenazyna	41	7875	192,07	3893	94,95	3982	97,12	50,5
Perfenazyna								
Flupentyksol	27	3277	121,37	707	26,18	2570	95,18	70,4
Pipotiazyna								
Razem	107	16611	155,24	5509	51,48	11102	103,76	66,9

Z naszych poprzednich badań wynika (Rzewuska 1995), że obydwa te leki są najsilniej działającymi preparatami spośród neuroleptyków depot. Przeciętna długość hospitalizacji tych chorych przed stosowaniem leku w formie depot wynosiła ponad pół roku i skróciła się do trzech miesięcy. W tej grupie, najczęściej chorujących, w najmniejszym stopniu (tylko o 1/3) zmalała liczba hospitalizacji.

Porównano koszt hospitalizacji chorych wynikający ze skrócenia okresu leczenia szpitalnego i z ceny leków. Z zestawienia dawek neuroleptyków stosowanych doustnie i w postaci depot (tabela 8) wynika, że w przypadku leków depot stosowano niższe dawki. Potwierdza to wyniki innych autorów (Ereshefsky i in. 1993, Davis i in. 1993). Za wyjątkiem klopentyksolu koszt neuroleptyków w postaci depot był niższy niż leków stosowanych w postaci konwencjonalnej.

Zestawiono koszt hospitalizacji i koszt neuroleptyków stosowanych w ciągu roku w badanej grupie (tabela 9). Koszt hospitalizacji obliczono mnożąc liczbę dni spędzonych w szpitalu przez średni koszt osobodni (za Langiewicz 1994 – 26 złotych).

Tabela 8. Porównanie dawek i cen leków

Lek	Średnia dawka w mg		Koszt leku w zł			
	doustna/24h	depot	w tabletkach		w formie depot	
			6 m-cy	24h	6 m-cy	24h
Haloperydol	10–15 mg	50 mg/4 tyg.	36–54	0,2–0,3	50,11	0,28
Klopentyksol	25–50 mg	200 mg/4 tyg.	68,4–136,8	0,2–0,76	90,02	0,50
Flufenazyna	5–15 mg	62,5 mg/2 tyg.	18–54	0,1–0,3	18,6	0,10
Perfenazyna	24–48 mg	100 mg/3 tyg.	59,4–118,8	0,33–0,66	72,55	0,40
Flupentyksol	5–10 mg	40 mg/2 tyg.	112–225	0,6–1,25	195,78	1,09

Tabela 9. Porównanie kosztu hospitalizacji i leków w badanych grupach w ciągu roku

Lek	Liczba chorych	Koszt leczenia standardowego (1–6 m-cy) w złotych		Koszt leczenia 7–12 m-cy		Różnica kosztów w ciągu roku	
		hospita-lizacji	leki do-ustne	hospita-lizacji	leki depot	wg grup	na 1 pacjenta
Haloperydol	16	41.522	864	7.514	801	34.008	2.125
Klopentyksol	23	100.412	3.146	16.120	2.070	84.292	3.660
Flufenazyna	41	204.750	2.214	101.218	762	103.532	2.560
Flupentyksol	27	85.202	6.075	18.382	5.286	66.820	2.504
Razem	107	431.886	12.299	143.234	8.919	288.652	$\bar{x}$ 2.697

Koszt hospitalizacji przypadający na jednego badanego zmniejszył się w ciągu 6 miesięcy o ok. 2 700 zł. Gdyby udało się w skali kraju uzyskać podobną, jak w badanej grupie, redukcję czasu hospitalizacji (o 67%) pozwoliłoby to na zaoszczędzenie 84 mln złotych rocznie (koszt leczenia szpitalnego schizofrenii w Polsce wyniósł w 1994 roku 1 253 855 zł). W porównaniu do kosztu leczenia szpitalnego wydatki na leki są znikome. Jak wynika z tabeli 8, półroczny koszt stosowanego u jednego pacjenta najdroższego z leków, flupentyksolu, nie przekracza 225 złotych (jest to równe wydatkom poniesionym na niespełna 9 dni hospitalizacji).

Porównanie objawów niepożądanych występujących przy stosowaniu różnych neuroleptyków w postaci depot zestawiono w tabeli 10. Notowano je podobnie często u chorych leczonych przez 2 i 4 lata, nieco rzadziej u leczonych przez 6 lat.

Tabela 10. Objawy niepożądane. Rodzaj i stopień nasilenia

	Haloperydol N=16			Klopentyksol N=23			Flufenazyna N=41			Flupentyksol N=27		
	*	**	***	*	**	***	*	**	***	*	**	***
Ostra reakcja dystoniczna												
Zespół parkinsonowski	3			5			14	1		6		
Akatyzja	2						2			1		
Późne dyskinezy		1										1
Inne:							2					
Razem	5	1		5			18	1		7		1
% leczonych	37,5			22			46			30		

\* nieznacznie nasilone

\*\* średnio nasilone

\*\*\* znacznie nasilone



W grupie pacjentów, u których wystąpiły objawy niepożądane, tylko w 1 przypadku konieczne było odstawienie neuroleptyku (wystąpiły nasilone późne dyskinezy), zazwyczaj były one nieznacznie nasilone – u 28 pacjentów (76%), u pozostałych 5 pacjentów (13%) były one nasilone miernie.

Nieznaczne nasilenie objawów niepożądanych towarzyszących stosowaniu preparatów o przedłużonym działaniu świadczy o tym, że ta forma leku jest bezpieczna. Dane te są zgodne z najnowszymi opracowaniami (Johnson 1991a, Glazer i Kane 1992).

Porównanie przystosowania zawodowego u leczonych różnymi neuroleptykami wykazało, że 26 chorych (24%) w okresie stosowania leków w formie depot podjęło pracę zawodową. Dotyczyło to 11 chorych otrzymujących flufenazynę i 9 leczonych flupentyksolem.

### Wnioski

1. Badanie wykazało, że podczas stosowania leków neuroleptycznych w postaci depot znacznie maleje liczba i długość hospitalizacji.
2. Zmniejszenie o ponad połowę liczby i długości rehospitalizacji obserwowano zarówno w ciągu 1, 2, jak i 3 lat stosowania neuroleptyków w postaci depot.
3. Koszt leków stosowanych w postaci doustnej i w formie depot nie różni się.
4. Leczenie za pomocą preparatów neuroleptyków o przedłużonym działaniu pozwala na stosowanie mniejszych dawek leków.
5. Biorąc pod uwagę oszczędności wynikające z redukcji rehospitalizacji, stosowanie neuroleptyków w formie depot jest znacznie tańsze, niż terapia lekami stosowanymi w postaci konwencjonalnej.
6. Wydaje się, że szersze stosowanie neuroleptyków w tej postaci może być szczególnie pomocne przy przekształcaniu tradycyjnego modelu leczenia chorych na schizofrenię – z przewlekłej hospitalizacji w kierunku poszerzenia leczenia pozaszpitalnego.

### Piśmiennictwo

1. Andrews G., Hall W., Goldstein G., Lapsley H., Bartels R., Silove D.: The economic of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 1985, 42, 537–543.
2. Barsa J. A., Saunders J. C.: A double blind study of fluphenazine enanthate. *Dis. Nerv. Syst.* 1965, 26, 496.
3. Bankier R., Pettit D. E., Bergeb B.: A comparative study of fluphenazine enanthate and trifluoperazine in chronic schizophrenic patients. *Dis. Nerv. Syst.*, 1968, 28, 56–60.
4. Blackwell B., & Shepherd M.: Prophylactic lithium: another therapeutic myth? Examination of evidence to date. *Lancet*, 1968, 968–971.
5. Burke J. C., High J. P., Laffan R. J., Ravaris C. L.: Depot action of fluphenazine (Prolixin) enanthate in oil. *Fed. Proceed* 1962, 21, 339.

6. Crawford R., Forrest A.: Controlled trial of depot fluphenazine in out-patient schizophrenics. *Brit J Psychiatry*, 1974, 124, 385–391.
7. Curson D. A., Barnes T. R. E., Bamber R. W., Platt S. D., Hirsch S. R., Duffy J. C.: Long-term depot maintenance of chronic schizophrenic outpatients: the seven years follow up of the Medical Research Council fluphenazine/placebo trial. *Brit. J Psychiatry*, 1985, 146, 464–480.
8. Davis J. M., Dysken M. W., Haberman S. J. i in.: Use of survival curves in analysis of antipsychotic relapse studies. *Adv. Biochem. Pharmacol.*, 1980, 24, 471–481.
9. Davis J. M., Kane J. M., Marder S. R., Brauzer B., Gierl B., Schooler N., Casey D. E., Hassan M.: Dose response of prophylactic antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54 suppl, 24–30.
10. Denham J., Adamson L.: The contribution of fluphenazine enanthate and decanoate in the prevention of readmission of schizophrenic patients. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1971, 47, 420.
11. Evers S. M. A. A., Ament A. J. H. A.: Costs of Schizophrenia in the Netherlands. *Schizophrenia Bulletin*, 1995, 21(1), 141–153.
12. Ereshefsky L., Toney G., Saklad S. R., Anderson C., Seidel D.: A loading-dose strategy for converting from oral to depot haloperidol. *Hosp. Comm. Psychiatry*, 1993, 12, 1155–1162.
13. Falloon J., Watt D. C., Shephard M.: A comparative controlled trial of pimozide and fluphenazine decanoate in the continuation therapy of schizophrenia. *Psychol. Med.*, 1978, 8, 59–70.
14. Freeman H. L.: A ten-year follow up study of schizophrenics from a defined population treated with depot neuroleptic. 11-th CINP Congress, Wiedeń, 1978.
15. Gardos G., Cole J. O.: Maintenance antipsychotic therapy; is the cure worse than the disease? *Am. J. Psychiatry*, 1976, 133, 32–36.
16. Glazer W. M., Kane J. M.: Depot neuroleptic therapy: an underutilized treatment option. *J. Clin. Psychiatry*, 1992, 53, 426–433.
17. Gottfries C. G., Green L.: Flupentixol decanoate in treatment of out-patients. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1974, suppl. 255, 15–23.
18. Guidice del J., Clark W. G., Gocka E. F.: Prevention of recidivism of schizophrenics treated with fluphenazine enanthate. *Psychosomatics*, 1975, 16, 32–36.
19. Haider I.: A controlled trial of Fluphenazine enanthate in hospitalized chronic schizophrenics. *Brit. J. Psychiatry*, 1968, 114, 837–841.
20. Hirsch S. R.: Current trends in the medical treatment of schizophrenia. w: *Current Trends in Treatment in Psychiatry*. London, 1980.
21. Johnson D. A. W.: Observation on the use of long-acting depot neuroleptic injections in the maintenance therapy of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 1984, 45(5), 13–21.
22. Johnson D. A. W.: Oral versus depot medication in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1981, (suppl. 291), 56–60.
23. Johnson D. A. W.: United Kingdom: Neuroleptic relapse prevention, w: Kissling W. (red.): *Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia*. Springer, Berlin–Budapest, 1991, 45–48.
24. Johnson D. A. W.: Who should be treated? w: Kissling W. (red.): *Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia*. Springer, Berlin–Budapest, 1991, 78–85.
25. Kinross-Wright J., Charalampous K. D.: A controlled study of very long-acting phenothiazine preparations. *Int. J. Neuropsychiatry*, 1965, 1, 60–70.
26. Kissling W.: Duration of neuroleptic maintenance treatment. w: Kissling W. (red.): *Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia*. Springer, Berlin–Budapest, 1991, 94–112.
27. Kurland A. A., Gruenwald F., Vega L., Wittig B. A.: Fluphenazine (Prolixin) enanthate – a phenothiazine preparation of prolonged activity. *Current Ther. Res.* 1964, 6(3), 137.
28. Langiewicz W.: Analiza kosztów hospitalizacji psychiatrycznych w Polsce w 1994 roku (w druku).
29. Moscarelli M., Capri S., Neri L.: Cost evaluation of chronic schizophrenic patients during the first 3 years after the first contact. *Schizophr. Bull.* 1991, 17(3), 421–426.
30. Pollack S. L., Tourlentes T. T., Zocchi A. F.: Clinical trial of Fluphenazine enanthate – a long acting injectable tranquilizer. *Am. J. Psychiatry*, 1964, 121, 73.

31. Rasmussen O. S.: Fluphenazine enanthate in sesame oil: a depot preparation. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1970, 46, 311–357.
32. Ravaris C. L., Weaver L. A., Brooks G. W.: A controlled study of fluphenazine enanthate in chronic schizophrenic patients. *Dis. Nerv. Syst.*, 1965, 26, 33.
33. Rifkin A., Quitkin F., Rabiner C. J., Klein D. F.: Fluphenazine decanoate, fluphenazine hydrochloride given orally, and placebo in remitted schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1977, 34, 43–47.
34. Rocznik Statystyczny 1994. Zakłady psychiatrycznej oraz neurologicznej opieki zdrowotnej, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, 1995.
35. Rzewuska M.: Porównanie skuteczności ambulatoryjnego stosowania w ciągu roku neuroleptyków w formie depot w schizofreniach urojeniowych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1995, 2–3, 56–70.
36. Schooler N. R.: The efficacy of antipsychotic drugs and family therapies in the maintenance treatment of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 1986, 6, 115–195.
37. Simon P., Fermanian J., Ginestet D., Goujet M.-J., Peron-Magnan P.: Standard and long-acting depot neuroleptics in chronic schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1978, 35, 893–897.
38. Soni S. D., Sampath G., Shah A., Krska J.: Rationalizing neuroleptic polypharmacy in chronic schizophrenics: effects of changing to a single depot preparation. *Acta Psychiatr. Scand.* 1992, 85(5), 354–359.
39. Tegeler J., Lehmann E.: A follow-up study of schizophrenic outpatients treated with depot neuroleptics. *Pro. Neuro-Psychopharmacol.*, 1981, 5, 79–90.
40. Temkov I.: Intervals between long acting neuroleptics: Outcome and re-admission variables. *Prog. Neuro-Psychopharm & Biol. Psychiatry*, 1984, 8, 109–114.
41. Wisted B.: A depot neuroleptic withdrawal study. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1981, 64, 65–84.
42. Wisted B.: A panel of experts. w: Michels R. (red.): The cost of schizophrenic relapses. *Proceedings of 18 CINP, Nice*. Raven Press, New York, vol 15, 1, 166.
43. Wolfe de A. S., de London R. P.: Prolixin enanthate and Thorazine-Stelazine regiments in the treatment of schizophrenic patients. An experimental evaluation, *Psychosomatics*, 1971, 12, 186–190.