

Trendy w przepisywaniu oraz koszt leków stosowanych w zaburzeniach psychicznych w Anglii w latach 1998–2010

Stephen Ilyas, Joanna Moncrieff

British Journal of Psychiatry 2012; 200: 393–398

Wprowadzenie: W kilku krajach opisano coraz częstsze przepisywanie leków przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych i pobudzających.

Cel pracy: Analiza trendów dotyczących przepisywania oraz kosztów wszystkich klas leków psychotropowych w Anglii.

Metody: Przeanalizowano informacje z bazy danych z badania Prescription Cost Analysis w latach 1998–2010, wykorzystując analizę regresji liniowej do zbadania trendów.

Wyniki: Przepisywanie leków stosowanych w zaburzeniach psychicznych zwiększało się średnio o 6,8% rocznie (95% przedział ufności [PU] 6,3-7,4), co było zgodne z trendami dotyczącymi przepisywania innych leków, ale jednocześnie rósł udział leków psychotropowych w kosztach wszystkich leków sprzedawanych na receptę ($p=0,001$). Stwierdzono tendencje wzrostowe w zakresie przepisywania wszystkich klas leków psychotropowych z wyjątkiem leków przeciwlękowych i nasennych (których częstość przepisywania nie uległa zmianie). Przepisywanie leków psychotropowych zwiększało się średnio o 10% rocznie (95% PU 9,0-11,0), a leków przeciwpsychotycznych o 5,1% rocznie (95% PU 4,3-5,9). Leki przeciwpsychotyczne wyprzedziły leki przeciwdepresyjne, stając się najbardziej kosztowną klasą leków psychotropowych z rocznym 22% wzrostem kosztów (95% PU 17-27).

Podsumowanie: Wzrost częstości przepisywania tych leków można częściowo wytłumaczyć długoterminowym leczeniem oraz zwiększaniem się liczebności populacji chorych. Wydaje się jednak, że leki psychotropowe w coraz większym stopniu przyczyniają się do łącznych kosztów leków przepisywanych na receptę, a najbardziej kosztowną grupą stają się leki przeciwpsychotyczne. Przepisywanie małych dawek niektórych leków przeciwpsychotycznych jest zgodne z innymi danymi wskazującymi na to, że ich stosowanie może nie być ograniczone do pacjentów z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi.

Dane pochodzące z różnych części świata wskazują na wzrost częstości przepisywania leków stosowanych w terapii zaburzeń psychicznych, a zwłaszcza leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych. W Stanach Zjednoczonych stwierdzono, że odsetek osób, którym przepisano leki przeciwdepresyjne, zwiększył się z 5,84% w 1996 roku do 10,12% w 2005 roku.¹ Najnowsze dane uzyskane w Nowej Zelandii² oraz Europie³ również wskazują na znaczny wzrost przepisywania tych leków. Przeprowadzone w różnych krajach badania dotyczące stosowania leków przeciwpsychotycznych wskazują na wzrost ich przepisywania w ciągu ostatnich dwóch dekad. W wielu częściach świata, w tym w Ameryce Północnej⁵ i Europie,⁶ zwiększyło się również stosowanie leków pobudza-

jących. Nie jest jednak jasne, czy nastąpił również wzrost łącznego przepisywania leków psychotropowych dostępnych na receptę, czy też doszło również do wyrównawczego zmniejszenia stosowania niektórych klas leków, takich jak benzodiazepiny.

Budzący w wielu krajach obawy wzrost kosztów leków przepisywanych na receptę^{7,8} można wytłumaczyć zarówno powszechniejszym stosowaniem leków, jak i wykorzystywaniem droższych preparatów.⁹ Dane uzyskane w Stanach Zjednoczonych wskazują, że kilka rodzajów leków psychotropowych, w tym zwłaszcza leki przeciwpsychotyczne, przeciwdepresyjne oraz stosowane w leczeniu nadpobudliwości ruchowej z zaburzeniami uwagi (ADHD), zgodnie zaliczało się w ciągu ostatnich kilku lat do najbardziej kosztownych klas leków dostęp-

Stephen Ilyas, BSc, MBBS, MRCPsych, General Adult Psychiatry, Tower Hamlets Centre for Mental Health, East London NHS Foundation Trust, Londyn, Wielka Brytania; Joanna Moncrieff, MBBS, MRCPsych, MD, Mental Health Sciences, University College London, Londyn, Wielka Brytania.

Adres do korespondencji: Joanna Moncrieff, Department of Mental Health Sciences, Charles Bell House, Riding House Street, London W1W 7EJ, Wielka Brytania; e-mail: j.moncrieff@ucl.ac.uk

Konflikt interesów: J.M. jest współprzewodniczącą Critical Psychiatry Network.

nych na receptę,¹⁰ a koszty leków psychotropowych zwiększają się szybciej niż koszty innych leków.⁹

Dostępne są dowody na to, że niektóre leki psychotropowe, takie jak leki przeciwpsychotyczne, są często przepisywane poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label), z wskazań, które nie uzyskały formalnej akceptacji instytucji rejestrujących leki.⁴ W Stanach Zjednoczonych leki przeciwdepresyjne są często przepisywane osobom, u których objawy nie pozwalają na rozpoznanie zaburzenia psychicznego.¹ Biorąc pod uwagę pojawiające się dowody poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych¹¹ i leków przeciwdepresyjnych,¹² a także finansowe konsekwencje stosowania leków psychotropowych, ważne wydaje się ustalenie, jak stosowane są te leki, a także czy ich stosowanie ulega zmianom. W tym artykule przeanalizowano trendy dotyczące przepisywania wszystkich głównych klas leków stosowanych w leczeniu zaburzeń psychicznych w Anglii w latach 1998–2010, wykorzystując dane na temat wystawiania recept w populacji ogólnej zbierane w ramach corocznego badania przekrojowego Prescription Cost Analysis. Porównano trendy dotyczące różnych klas leków, aby ustalić, czy nastąpił łączny wzrost stosowania leków wykorzystywanych w leczeniu zaburzeń psychicznych. Zbadano również koszty stosowania różnych klas leków i przeanalizowano udział poszczególnych preparatów w tych kosztach w obrębie głównych klas leków psychotropowych.

Metody

Baza danych z badania Prescription Cost Analysis zawiera szczegółowe informacje na temat liczby poszczególnych leków przepisanych na receptę oraz kosztów netto wszystkich leków przepisanych na receptach zrealizowanych w ramach National Health Service (NHS) w populacji ogólnej w Anglii. Dane te nie obejmują leków wydanych w szpitalu oraz na prywatne recepty (wystawione przez prywatnie praktykujących lekarzy pacjentom leczonym poza NHS). Pojęcie na receptę (prescription item) zdefiniowano jako pojedynczy lek przepisany przez lekarza na formularzu recepty. Koszty netto leków przepisanych na receptach oznaczają koszty leków bez uwzględnienia zniżek i nie obejmują żadnych kosztów ani opłat związanych z samą realizacją recept. Informacje są również przedstawione w rozbiciu na poszczególne dawki leków wydanych na receptę. Finansowane z funduszy rządowych badanie Prescription Cost Analysis jest przeprowadzane corocznie przez NHS Information Centre, a dane są kompilacją informacji dostarczanych przy okazji przedkładania przez apteki wniosków o refundację kosztów zrealizowanych recept. Wewnętrzne kontrole wykazały, że dokładność tych danych wynosi 97,5%.¹³ Wszystkie dane są publikowane w internecie.¹⁴

W bazie danych badania Prescription Cost Analysis leki są klasyfikowane zgodnie z rozdziałami, działami i podpunktami brytyjskiej farmakopei narodowej (British National Formulary, BNF). Autorzy artykułu posłużyli się tymi kategoriami

w przypadku wszystkich leków z wyjątkiem stosowanych w leczeniu psychoz i pokrewnych chorób (dział 4.2), które podzielili na leki przeciwpsychotyczne oraz na stosowane w chorobie afektywnej dwubiegunowej, które dla wygody określili mianem „leków normotymicznych”. Leki przeciwpsychotyczne obejmowały preparaty doustne i w postaci o przedłużonym uwalnianiu do podawania parenteralnego (*depot*). Lit oraz kwas walproinowy, które w BNF są wymienione w dziale 4.2, zaliczono do kategorii leków normotymicznych, a także dodano do tej kategorii preparaty walproinianu sodu z działu 4.8.1 BNF obejmującego leki przeciwpadaczkowe. Uwzględniono walproinian sodu, ponieważ jest to najczęściej stosowany lek przeciwpadaczkowy w szpitalnej praktyce psychiatrycznej,¹⁶ a dane z innych krajów wskazują na znaczny wzrost wykorzystania leków przeciwpadaczkowych w leczeniu zaburzeń psychicznych.¹⁷ Nie uwzględniono lamotryginy, mimo danych wskazujących na zwiększające się zastosowanie tego leku w zaburzeniach nastroju,¹⁷ ani innych leków przeciwpadaczkowych, w tym karbamazepiny, ponieważ nie wiadomo, jak często są one stosowane w tym wskazaniu w Wielkiej Brytanii. Wszystkie recepty na kwetiapinę i olanzapinę zaliczono do kategorii leków przeciwpsychotycznych, mimo że są one również zarejestrowane do stosowania w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Wszystkie leki zostały uwzględnione tylko w jednej kategorii.

Dla potrzeb analizy oraz prezentacji kosztów uwzględniono inflację w latach poprzedzających 2010 r., posługując się kalkulatorem inflacji dostępnym na stronie internetowej Bank of England.¹⁸ Obliczono proporcje liczby przepisanych leków oraz kosztów wynikających ze stosowania wszystkich leków psychotropowych razem w latach 1998 i 2010, a także przeanalizowano udział różnych kategorii leków psychotropowych w liczbie przepisanych leków oraz kosztach w obu tych latach. Zbadano również trendy dotyczące przepisywania leków oraz kosztów poszczególnych kategorii leków w ciągu całej 13-letniej obserwacji. Wykorzystano analizę regresji liniowej z rokiem jako zmienną niezależną oraz liczbą przepisanych leków lub kosztami jako zmienną zależną, wykorzystując dane z każdego roku. Obliczono przeciętny roczny przyrost w procentach, dzieląc współczynnik regresji przez liczbę przepisanych leków lub koszty na początku badania w 1998 roku. Przeanalizowano również trendy dotyczące proporcji liczby przepisanych leków oraz kosztów wynikających ze stosowania leków psychotropowych.

Wyniki

Jak przedstawiono w tabeli 1, leki psychotropowe stanowiły 8,6% wszystkich pozycji na receptach w 2010 roku w porównaniu z 8,3% w 1998 roku. W 2010 roku leki psychotropowe odpowiadały za 10% kosztów wszystkich leków na receptę w porównaniu z 8,5% w 1998 roku. W obu przypadkach najczęściej przepisywanymi lekami psychotropowymi były leki przeciwdepresyjne, a następnie leki nasenne i przeciwlękowe

(anksjolityczne), a potem przeciwpsychotyczne. Jeżeli chodzi o koszty, to leki przeciwpsychotyczne do 2010 roku stały się najkosztowniejszą klasą leków psychotropowych, wyprzedzając leki przeciwdepresyjne i stanowiąc 32% wszystkich kosztów tych leków w tym roku.

ANALIZA REGRESJI

Analiza regresji przedstawiona w tabeli 2 wskazuje, że w sumie w latach 1998-2010 przepisywanie leków psychotropowych zwiększało się średnio o 6,8% rocznie (95% przedział ufności [PU] 6,4-7,3), co było zgodne z wzrostem przepisywania wszystkich innych leków dostępnych na receptę. Stwierdzono wysoce istotne statystycznie trendy wzrostowe w zakresie przepisywania wszystkich klas leków psychotropowych z wyjątkiem leków nasennych i przeciwłękowych, których przepisywanie zwiększyło się nieznacznie, ale nie w stopniu istotnym statystycznie. Przepisywanie leków przeciwdepresyjnych zwiększało się średnio o 10% rocznie (95% PU 9,0-11,1), co w sumie dało wzrost o 130% w ciągu 13 przeanalizowanych lat. Przepisywanie leków przeciwpsychotycznych zwiększało się średnio o 5,1% rocznie (95% PU 4,3-5,9), co w sumie dało wzrost o 66,1%. Nastąpił również ogromny wzrost przepisywania leków pobudzających stosowanych w leczeniu uzależnień oraz leków przeciwko otępieniu, ale łączna liczba recept na te leki była mniejsza. Na rycinie 1 zilustrowano trendy dotyczące czterech głównych klas leków psychotropowych: leków przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych, nasennych i przeciwłękowych oraz normotymicznych.

W latach 1998-2010 koszt leków psychotropowych zwiększał się średnio o 4,9% rocznie (95% PU 2,3-7,5), co w sumie dało wzrost o 63,7%, podczas gdy koszty innych leków dostępnych na receptę zwiększały się średnio o 2,3% rocznie (95% PU 0,96-4,3), a w sumie wzrosły o 33,8%. Proporcja kosztów wynikających z przepisywania leków psychotropowych zwiększyła się ($p=0,001$; tab. 2). Koszty wszystkich klas leków psychotropowych zwiększyły się w stopniu istotnym statystycznie, z wyjątkiem leków przeciwdepresyjnych, których koszty spadły, osiągnąwszy maksymalną wartość 400 681 700 GBP w 2004 roku. Koszty leków psychotropowych zwiększały się o 22% rocznie (95% PU 16,7-27,4), a w sumie w ciągu 13 lat wzrosły o 286,4%.

LEKI PRZECIWPASYCHOTYCZNE

Na rycinie 2 przedstawiono trendy dotyczące przepisywania najczęściej stosowanych leków przeciwpsychotycznych. Najczęściej przepisywanym lekiem była tiorydazyna, z dość znaczną przewagą nad innymi lekami do czasu, kiedy pod koniec 2000 roku wprowadzono ograniczenia dotyczące jej stosowania.¹⁹ W 2010 roku większość przepisanych leków przeciwpsychotycznych stanowiły olanzapina, kwetiapina i rysperydon (odpowiednio 24, 23 i 17% pozycji na receptach na leki przeciwpsychotyczne). Jeżeli chodzi o wydatki, to olanzapina stanowiła 42%, a kwetiapina 34% wszystkich wydatków na leki przeciwpsychotyczne w 2010 roku. Następną pozycję na liście kosztów zajął arypiprazol, który pochłonął 13% wszystkich wydatków na leki z tej grupy, mimo że stanowił tylko 5% pozycji

Tabela 1. Przepisywanie oraz koszty leków psychotropowych w latach 1998 i 2010

	Liczba pozycji na receptach w tysiącach w 1998	Liczba pozycji na receptach w tysiącach w 2010	Koszty skorygowane o inflację, w tysiącach GBP w 1998 r.	Koszty w tysiącach GBP w 2010 r.
Klasa leków, n (%)^a				
Leki przeciwdepresyjne	18 424,5 (43)	42 788,0 (54)	382 235,9 (70)	220 372,8 (25)
Leki przeciwpsychotyczne	4714,2 (11)	7575,5 (9,5)	80 481,0 (15)	281 814,1 (32)
Leki nasenne i przeciwłękowe	16 243,8 (38)	17 016,2 (21)	39 457,5 (7,2)	73 196,3 (8,3)
Leki normotymiczne ^b	2006,8 (4,7)	3680,5 (4,6)	23 275,2 (4,3)	36 444,4 (4)
Leki pobudzające i stosowane w leczeniu ADHD ^c	224,1 (0,5)	867,7 (1,1)	4201,1 (0,8)	43 897,7 (5)
Leki stosowane w leczeniu uzależnień ^d	1104,7 (2,6)	6473,7 (8,1)	12 577,6 (2,3)	129 806,6 (15)
Leki stosowane w leczeniu otępienia ^e	20,7 (0,04)	1437,0 (1,8)	2669,3 (0,5)	96 054,6 (11)
Wszystkie leki psychotropowe, n	42 738,8	79 838,4	544 898,1	881 586,4
Wszystkie leki wymienione w BNF z wyjątkiem leków psychotropowych, n	470 470,2	846 819,2	5 896 139,4	7 952 793,4
Wszystkie leki wymienione w BNF, n	513 209,0	926 657,6	6 441 037,5	8 834 379,8
Leki psychotropowe jako odsetek wszystkich leków wymienionych w BNF, %	8,3	8,6	8,5	10,0

ADHD – nadpobudliwość psychoruchowa z zaburzeniami uwagi; BNF – British National Formulary; ^aOdsetki procentowe w stosunku do wszystkich leków psychotropowych; ^blit oraz walproinian sodu i kwas walproinowy; ^cleki pobudzające oraz atomoksetyna; ^dakamprozat, disulfiram, bupropion, preparaty nikotyny, wareniklina, buprenorfina, lofeksydyna, metadon i naltrekson; ^edonepezyl, galantamina, memantyna i rywastigmina

na receptach na leki przeciwpsychotyczne. Risperidon (w postaciach doustnej i do wstrzyknięć) odpowiadał za jedynie 6% wszystkich wydatków na leki z tej grupy w 2010 roku, po tym jak w 2007 roku wygasł patent na doustne preparaty tego leku.

Ze względu na dużą liczbę recept na tiorydazynę pod koniec lat 90. XX wieku przeanalizowano zalecane dawki tego leku. Nie pozwala to wnioskować o łącznej przepisywanej dawce leku, ponieważ nie wiadomo, ile tabletek przepisywano poszczególnym pacjentom, ale stosowanie tabletek zawierających małe dawki wskazuje prawdopodobnie na małe całkowite dawki, jeżeli normalny przedział dawek terapeutycznych jest znacznie większy od ilości leku zawartej w jednej tablecie. W 2000 roku 44% tabletek wydanych z aptek stanowiły tabletki 10 mg, 37% – tabletki 25 mg, 14% – tabletki 50 mg, a tylko 4% tabletki 100 mg. W przypadku chlorpromazyny sytuacja była tylko nieco inna. W 2010 roku 46% tabletek wydanych z aptek stanowiły tabletki 25 mg, 34% – tabletki 50 mg, a 20% – tabletki 100 mg. Jeżeli chodzi o przepisywanie halope-

rydolu w 2010 roku, 49% tabletek wydanych z aptek stanowiły tabletki 500 µg, 24% – tabletki 1,5 mg, a 26% – tabletki 5 lub 10 mg. Olanzapinę, kwetiapinę i rysperydon również przepisywano głównie w małych dawkach: 54% recept na kwetiapinę wystawiono na tabletki 25 mg, 48% recept na olanzapinę dotyczyło tabletek zawierających dawkę 5 mg lub mniejszą, a 57% recept na rysperydon dotyczyło tabletek 1 mg lub 500 µg.

LEKI PRZECIWDEPRESYJNE

Na rycinie 3 przedstawiono trendy dotyczące przepisywania poszczególnych leków przeciwdepresyjnych. W 1998 roku najczęściej przepisywanymi lekami przeciwdepresyjnymi były amitryptylina i dotiepina, natomiast spośród selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny najczęściej przepisywano fluoksetynę i paroksetynę. W 2010 roku najczęściej przepisywano citalopram, a następnie amitryptylinę. Przepisywanie wenlafaksyny osiągnęło maksimum w 2004 roku, a następnie uległo zmniejszeniu. Jeżeli chodzi o koszty, to mimo zmniejsza-

Tabela 2. Analiza regresji dotycząca rocznych trendów przepisywania i kosztów leków

	Trendy dotyczące przepisywania leków			Trendy dotyczące kosztów		
	Współczynnik regresji (95% PU)	p	Przepisywanie, średnia zmiana rocznie jako % początkowej wartości ^a (95% PU)	Współczynnik regresji (95% PU)	p	Przepisywanie, średnia zmiana rocznie jako % początkowej wartości ^a (95% PU)
Klasa leków						
Leki przeciwdepresyjne	1850,2 (1655,9 do 2044,5)	<0,001	10,0 (9,0 do 11,1)	-18 230,2 (-28 702,2 do -7758,1)	0,003	-4,8 (-7,5 do -2,0)
Leki przeciwpsychotyczne	240,3 (203,3 do 277,4)	<0,001	5,1 (4,3 do 5,9)	17 731,6 (13 407,8 do 22 055,4)	<0,001	22,0 (16,7 do 27,4)
Leki nasenne i przeciwlękowe	14,4 (-44,3 do 73,1)	0,60	0,09 (70,27 do 0,45)	2625,3 (1597,3 do 3653,3)	<0,001	6,7 (4,1 do 9,3)
Leki normotymiczne ^b	142,1 (137,2 do 146,9)	<0,001	7,1 (6,8 do 7,3)	1194,7 (1000,3 do 1389,1)	<0,001	5,1 (4,3 do 6,0)
Leki pobudzające i stosowane w leczeniu ADHD	57,3 (50,8 do 63,8)	0,001	25,6 (22,7 do 28,5)	3732,7 (3335,2 do 4130,1)	<0,001	88,9 (79,4 do 98,3)
Leki stosowane w terapii uzależnień	493,7 (445,9 do 541,5)	<0,001	44,5 (40,4 do 49,0)	10 764,8 (9566,7 do 11 962,8)	<0,001	85,6 (76,1 do 95,1)
Leki stosowane w terapii otępienia	122,5 (107,0 do 138,0)	<0,001	591,8 (516,9 do 666,7)	8790,8 (8086,4 do 9495,2)	<0,001	329,3 (302,9 do 355,7)
Wszystkie leki psychotropowe	2920,5 (2682,1 do 3158,9)	<0,001	6,8 (6,3 do 7,4)	26 609,8 (12 395,4 do 40 824,1)	0,002	4,9 (2,3 do 7,5)
Wszystkie leki wymienione w BNF z wyjątkiem leków psychotropowych	32 204,1 (30 052,3 do 34 355,8)	<0,001	6,8 (6,4 do 7,3)	155 454,9 (56 878,8 do 254 030,9)	0,005	2,6 (0,96 do 4,3)
Leki psychotropowe jako odsetek wszystkich leków wymienionych w BNF	-0,009 (-0,04 do 0,02)	0,49	-0,11 (-0,48 do 0,24)	0,12 (0,06 do 0,18)	0,001	1,42 (0,7 do 2,1)

ADHD – nadpobudliwość psychoruchowa z zaburzeniami uwagi; BNF – British National Formulary; PU – przedział ufności.

^aZmianę w % obliczono, dzieląc współczynnik regresji przez przepisywanie lub koszty na początku okresu objętego badaniem, tj. w 1998 roku (wartości podane w tabeli 1).

^blit oraz walproinian sodu i kwas walproinowy.

jącej się liczby recept najbardziej kosztownym lekiem w 2010 roku była wenlafaksyna, która odpowiadała za 30% wszystkich wydatków na leki przeciwdepresyjne w tym roku.

Analiza dawek amitryptyliny wydanych w 2010 roku ujawniła, że 52% tabletek wydanych z aptek stanowiły tabletki 10 mg, 32% – tabletki 25 mg, a 15% – tabletki 50 mg. Odmienna sytuacja była w przypadku dotiepiny, ponieważ w równych proporcjach wydawano tabletki 25 mg i 75 mg.

INNE KATEGORIE LEKÓW

W kategorii leków normotymicznych, walproinian sodu przepisywano częściej niż lit zarówno w 1998, jak i w 2010 roku, a przepisywanie tego leku charakteryzowało się największym wzrostem w okresie objętym badaniem. Stwierdzono wysoce istotny statystycznie wzrost przepisywania walproinianu sodu ($b=128,3$; 95% PU 122,9-133,6; $p<0,001$), średnio o 9,6% rocznie (95% PU 9,2-10,0), a w sumie o 124,8%. Przepisywanie litu również zwiększyło się istotnie ($b=14,7$; 95% PU 13,6-15,8; $p<0,001$), średnio o 2,1% rocznie (95% PU 2,0-2,3), a w sumie o 28,3%. Walproinian sodu odpowiadał za 96,5% kosztów w 2010 roku.

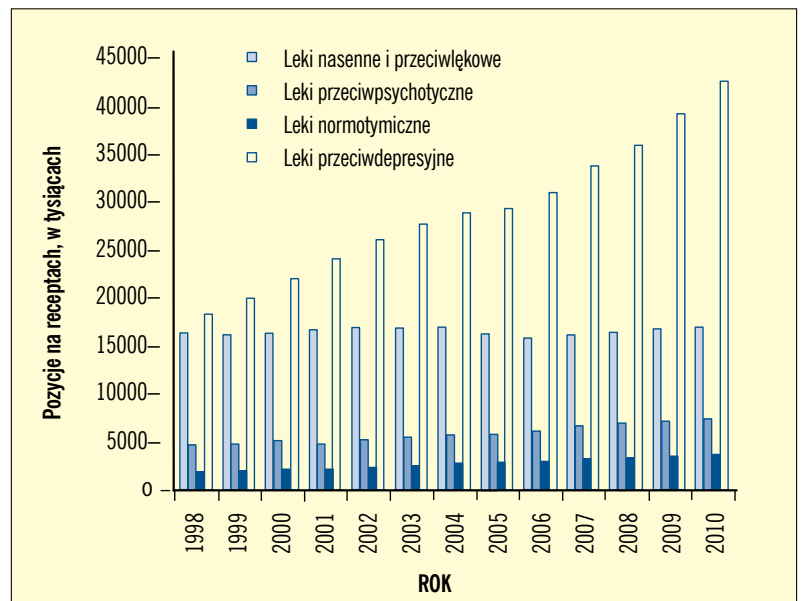
Diazepam był najczęściej przepisywanym lekiem nasennym i przeciwlękowym w 1998 roku, ale w 2010 roku częściej przepisywano zopiklon, winian zolpidemu oraz zaleplon. Łączne przepisywanie tych trzech leków zwiększyło się istotnie ($b=296,1$; 95% PU 263,7-328,4; $p<0,001$) o 12,8% rocznie (95% PU 115-14,3) do 6 038 210 pozycji na receptach w 2010 roku. Przepisywanie diazepamu również zwiększyło się istotnie ($b=77,7$; 95% PU 47,5-107,9; $p<0,001$) do 5 148 360 pozycji na receptach w 2010 roku. Przeciętny roczny wzrost wyniósł 1,9% (95% PU 1,2-2,7), a łączny wzrost – 25,3%. Te wzrosty zostały skompensowane przez spadek przepisywania nitrazepamu i temazepamu o mniej więcej 3,5 miliona pozycji na receptach. Najbardziej kosztownym lekiem z tej klasy w 2010 roku była melatonina, która odpowiadała za 22,4% kosztów, a następnymi miejscami zajęły lorazepam (13,5%) oraz zopiklon, winian zolpidemu oraz zaleplon (12,6%).

Wśród leków pobudzających i stosowanych w leczeniu ADHD we wszystkich latach najczęściej przepisywanym lekiem był metylofenidat. Przepisywanie tego leku zwiększyło się istotnie ($b=46,6$; 95% PU 43,2-50,0; $p<0,001$), średnio o 36,8% rocznie (95% PU 34,1-39,5) do 661 463 pozycji na receptach w 2010 roku. Większość

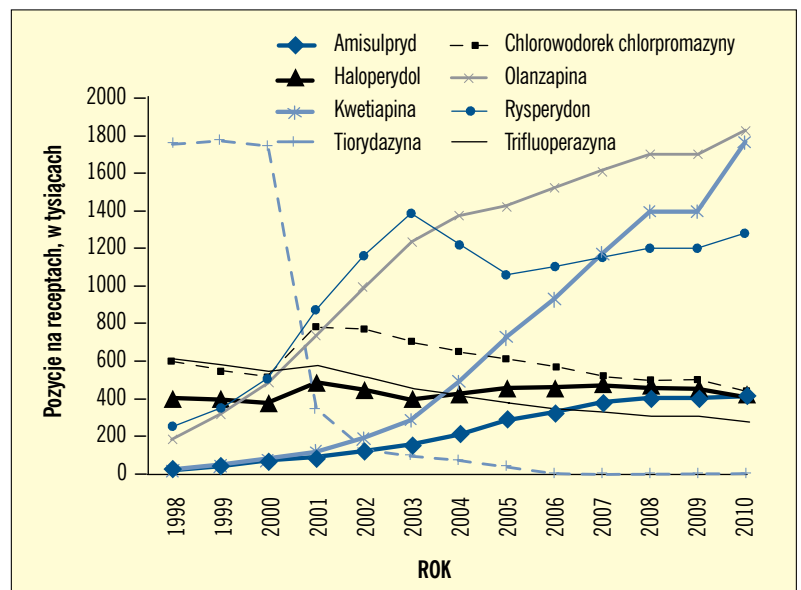
kosztów leków z tej klasy wynikała z przepisywania metylofenidatu (57%), a następnie modafinilu (22%) oraz atomoksetyny (18%).

Wśród leków stosowanych w leczeniu uzależnień zarówno w 1998 roku, jak i w 2010 roku najczęściej przepisywano metadon. Przepisywanie tego leku zwiększyło się istotnie ($b=179,8$; 95% PU 158,2-201,5; $p<0,001$) o 17,6% rocznie

Rycina 1. Trendy dotyczące przepisywania głównych klas leków psychotropowych w latach 1998–2010.



Rycina 2. Trendy dotyczące przepisywania głównych klas leków psychotropowych w latach 1998–2010.



(95% PU 15,5-19,7), osiągając w 2010 roku 3 012 419 pozycji na receptach. Przepisywanie nikotyny w preparatach do substytucji oraz warenikliny również zwiększyło się znacznie w okresie objętym badaniem, osiągając w 2010 roku 2 505 134 pozycje na receptach. Do kosztów leków z tej klasy w 2010 roku przyczyniły się głównie metadon (27,8%), wareniklina (25,0%), nikotyna w preparatach do substytucji (24,0%) oraz buprenorfina (16,7%).

Omówienie

OGRANICZENIA BADANIA

Baza danych z badania Prescription Cost Analysis dostarcza wyczerpujących informacji na temat recept wystawianych w ramach NHS oraz kosztów leków na receptę w Anglii i jest oparta na ocenie całej populacji, a nie jej próby. Dane obejmują jednak tylko wystawione recepty i nie ma informacji na temat wskazań, z których wystawiono te recepty, ani też charakterystyki demograficznej oraz rozpoznań u osób, którym wystawiono te recepty. Zwiększająca się liczba recept nie musi więc koniecznie wskazywać na zwiększającą się liczbę lub proporcję osób przyjmujących leki, ponieważ bardziej długoterminowe stosowanie leków oraz wzrost liczebności populacji również spowodują zwiększenie liczby wystawionych recept. Populacja Anglii zwiększyła się z około 49,5 miliona w 1998 roku do 52,2 miliona w 2010 roku. Oznacza to

wzrost o 2,7 miliona, czyli 5,5% liczebności populacji w 1998 roku, a więc przeciętny roczny wzrost w okresie objętym analizą wyniósł 0,42%.

Dane na temat dawek, które wykorzystano jako źródło pewnych wskazówek na temat sposobu stosowania tych leków, również są ograniczone ze względu na to, że nie wiadomo, na ile tabletek odpowiadających określonym dawkom opiewały poszczególne recepty.

Baza danych z badania Prescription Cost Analysis obejmuje tylko recepty wystawione w lecznictwie ambulatoryjnym, a więc nie uwzględnia leków wydawanych pacjentom w szpitalach. Ponieważ chorzy psychicznie są hospitalizowani dłużej niż inni,²⁰ dane te mogą powodować zaniżenie łącznego stosowania leków psychotropowych w stosunku do innych grup leków. Szczególne niedoszacowanie może dotyczyć stosowania oraz kosztów leków przeciwpsychotycznych, ponieważ są one stosowane u większości hospitalizowanych przez długi czas chorych z zaburzeniami psychicznymi.

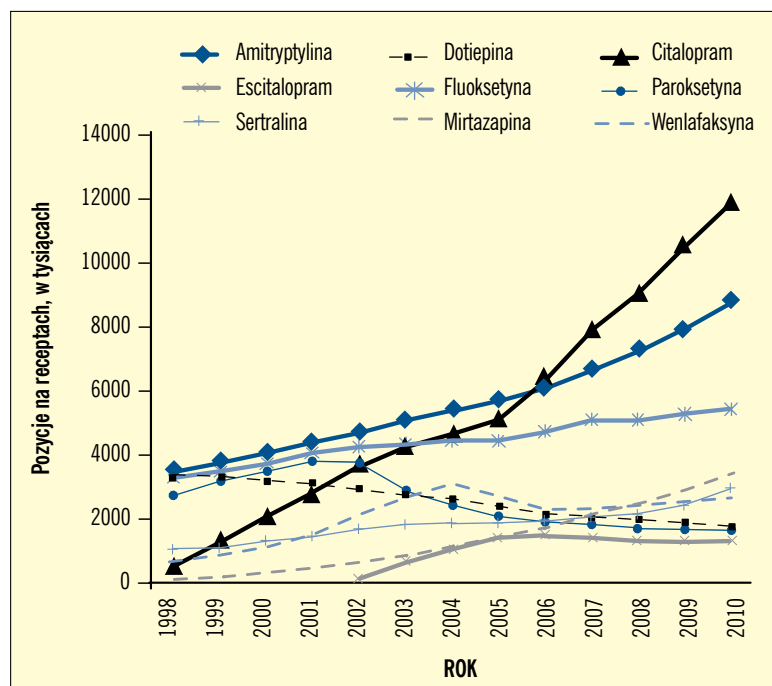
Sposób, w jaki skategoryzowano leki normotymiczne, jest z konieczności niedokładny, ponieważ nie jest to kategoria wykorzystywana w bazie danych z badania Prescription Cost Analysis. Uwzględnienie wszystkich recept na walproinian sodu prowadzi do przeszacowania stosowania tego leku w leczeniu zaburzeń psychicznych, ponieważ nie można odróżnić recept na ten lek wydanych w leczeniu padaczki, natomiast wykluczenie innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych w leczeniu zaburzeń psychicznych wywarło prawdopodobnie

przeciwstawny wpływ. W szczególności pominięcie lamotryginy będzie zapewne prowadzić do niedoszacowania stosowania tych leków w leczeniu problemów psychiatrycznych, ponieważ dane uzyskane gdzie indziej wskazują, że lek ten jest coraz częściej przepisywany w leczeniu zaburzeń nastroju.¹⁷ Niektóre inne leki również mogą być stosowane w celach innych niż leczenie psychiatryczne, na przykład amitryptylina w leczeniu przewlekłego bólu (patrz niżej) a diazepam w leczeniu kurczów mięśniowych. Niniejsze badanie jest jednak pierwszym, w którym przeanalizowano dane na temat wszystkich klas leków psychotropowych, a także wykorzystano techniki statystyczne do analizy i porównania trendów czasowych.

GLÓWNE WYNIKI

Uzyskane dane wskazują na tendencje wzrostowe dotyczące przepisywania leków psychotropowych, w tym leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych, bez wyrównawczego zmniejszenia przepisywania leków przeciwlękowych i nasennych. Te wyniki są zgodne z danymi pochodzącymi z innych części świata, które wskazują na wzrost stosowania leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych.^{1-4,21-23} W ciągu ubiegłych 13 lat

Rycina 3. Najczęściej stosowane leki przeciwdepresyjne w latach 1998–2010 (pozycje na receptach, w tysiącach).



nastąpił również znaczny wzrost stosowania niektórych rzadziej przepisywanych klas leków, w tym leków pobudzających, leków stosowanych w terapii uzależnień oraz leków przeciwko otępieniu. Te trendy są zgodne z wzrostem przepisywania leków stosowanych w leczeniu wszystkich innych chorób, ale koszty leków psychotropowych zwiększały się szybciej i obecnie stanowią większą część kosztów wszystkich leków niż w 1998 roku. Mimo mniejszej liczby recept leki przeciwpsychotyczne wyprzedziły leki przeciwdepresyjne jako najbardziej kosztowna klasa leków psychotropowych, a dwa leki, olanzapina i kwetia-pina, odpowiadają obecnie za trzy czwarte tych kosztów.

Istnieje kilka możliwych wytłumaczeń obserwowanych trendów dotyczących przepisywania leków psychotropowych. Za część tendencji wzrostowych może odpowiadać wzrost liczebności populacji, ale ponieważ następował on w tempie tylko 0,4% rocznie, mało prawdopodobne, aby całkowicie tłumaczyło to te obserwacje. Istotnym czynnikiem może być zwiększające się długoterminowe przepisywanie leków: dane z brytyjskiej bazy danych General Practice Research Database wskazują, że zarówno chorzy na depresję, jak i chorzy na schizofrenię otrzymują obecnie leki przez dłuższy czas niż w przeszłości.^{24,25} W badaniu dotyczącym chorych na depresję nie uzyskano danych przemawiających za wzrostem częstości rozpoznawania depresji, ale inne badania wskazują, że ponad 40% recept na leki przeciwdepresyjne wystawia się osobom, u których nie rozpoznano depresji,²⁶ a w ostatnich latach marketing wielu leków przeciwdepresyjnych jest ukierunkowany również na leczenie zaburzeń lękowych. Z danych uzyskanych w Stanach Zjednoczonych wynika, że u większości osób otrzymujących recepty na leki przeciwdepresyjne nie występuje dające się formalnie rozpoznać zaburzenie psychiczne.¹ Przepisywanie amitryptyliny w małych dawkach pozwala sądzić, że lek ten jest wykorzystywany jako nieswoisty lek uspokajający, co jest zgodne z danymi ze Stanów Zjednoczonych wskazującymi na częste stosowanie leków przeciwdepresyjnych o działaniu sedatywnym w leczeniu bezsenności.²⁷ Do zwiększającego się stosowania amitryptyliny może również przyczyniać się wzrost częstości występowania przewlekłego bólu.²⁸

Nie ma żadnych zalecanych poziomów przepisywania leków przeciwdepresyjnych lub innych leków psychotropowych, a rosnąca częstość przepisywania leków przeciwdepresyjnych może odzwierciedlać coraz większą świadomość depresji i innych zaburzeń psychicznych w społeczeństwie oraz wśród lekarzy, co zasadniczo powinno cieszyć. Z drugiej strony, wielkość tego wzrostu jest znaczna – wynosi on 10% rocznie – i niezależnie od obaw o nadmierne rozpoznawanie i leczenie jest mało prawdopodobne, aby wzrost długoterminowego przepisywania leków u osób z depresją był korzystny u wszystkich, a nawet można na tej podstawie sądzić, że przerywanie podawania tych leków jest trudne lub też stosowane leczenie nie jest poddawane systematycznej ponownej ocenie. Warto również zauważyć, że w Wielkiej Brytanii nie nastąpiło zmniejszenie częstości przepisywania leków – czego można było oczekiwać –

po wprowadzeniu w 2006 roku programu zwiększania dostępu do psychologicznych metod leczenia (Increasing Access to Psychological Therapies, IAPT), który spowodował częstsze wykorzystanie terapii poznawczo-behawioralnej w leczeniu depresji i innych powszechnych problemów zdrowia psychicznego.

Trendy dotyczące przepisywania leków przeciwpsychotycznych mogą odzwierciedlać dłuższy okres stosowania tych leków przez osoby, u których rozpoznaje się schizofrenię i psychozy, w tym wcześniejsze leczenie związane z programami wczesnej interwencji. W analizie danych z lat 1991-2000 zebranych w brytyjskiej bazie danych General Practice Research Database stwierdzono jednak, że pacjentom z psychozą wystawiano mniej niż 10% nowych recept na leki przeciwpsychotyczne, natomiast 50% takich recept wystawiano chorym z lękiem lub depresją, a 15% recept chorym na otępienie.²⁹ Dane pochodzące z innych krajów również pozwalają sądzić, że leki przeciwpsychotyczne często przepisuje się ludziom, u których nie rozpoznano psychozy ani schizofrenii.⁴ W Stanach Zjednoczonych w 2008 roku tylko 24% wizyt, które spowodowały przepisanie atypowego leku przeciwpsychotycznego, dotyczyło osób z rozpoznaniem schizofrenii.²³ W latach 1995-2008 nastąpił znaczny wzrost stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych z niezarejestrowanych wskazań (off-label), w tym w leczeniu depresji i otępienia, a także choroby afektywnej dwubiegunowej.²³ Mimo że niektóre leki przeciwpsychotyczne są obecnie zarejestrowane do leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej typu I, wydaje się mało prawdopodobne, aby wzrost stosowania tych leków mógł wynikać wyłącznie z leczenia tego stosunkowo rzadko występującego zaburzenia. Na podstawie pojedynczych doniesień wydaje się, że kwetia-pina, lek przeciwpsychotyczny o działaniu sedatywnym, jest powszechnie stosowana w leczeniu bezsenności.³⁰

Chociaż w tym badaniu trudno jest wyciągać wnioski na podstawie danych dotyczących dawkowania, przeważające przepisywanie małych dawek wielu leków przeciwpsychotycznych, a zwłaszcza tiorydazyny, chlorpromazyny i kwetiapy, może również odzwierciedlać stosowanie tych leków w terapii chorób innych niż psychozy, a także wykorzystywanie ich właściwości uspokajających w leczeniu objawów nieswoistych poszczególnych chorób, takich jak bezsenność i pobudzenie.

Znaczny wzrost stosowania rzadziej przepisywanych leków prawdopodobnie odzwierciedla różne czynniki. Trendy dotyczące przepisywania leków pobudzających są zgodne z tymi stwierdzanymi w Stanach Zjednoczonych, gdzie u coraz większej liczby osób dorosłych i dzieci rozpoznaje się ADHD.⁵ Zwiększające się przepisywanie litu i walproinianu sodu może również odzwierciedlać coraz częstsze rozpoznawanie choroby dwubiegunowej³¹ i jest zgodne z doniesieniami o popularności walproinianu sodu w szpitalnej praktyce psychiatrycznej.¹⁶ Zwiększone stosowanie leków wykorzystywanych w terapii uzależnień odzwierciedla politykę zdrowia publicznego, w ramach której zachęca się do zaprzestawiania palenia tytoniu oraz programów metadonowych.

Brak zmiany przepisywania leków przeciwlękowych i nasennych jest zaskakujący ze względu na starania podejmowane w celu ograniczenia długoterminowego stosowania tych leków, ale odzwierciedla to wcześniejsze wyniki dotyczące tej kwestii, które uzyskano w Wielkiej Brytanii.³² Aktualne dane wskazują, że zmniejszenie przepisywania niektórych benzodiazepin zostało zrównoważone przez wzrost przepisywania zopiklonu, winianu zolpidemu oraz zaleplonu, a także diazepamu.

Potrzebne są dalsze badania na temat charakterystyki przepisywania leków, aby można było wyjaśnić, z jakich wskazań stosuje się w praktyce różne leki psychiatryczne, wykorzystując dane dotyczące pacjentów, które obejmują rozpoznanie, wskazania oraz długość okresu leczenia. Szczególnie ważne jest przeanalizowanie stosowania leków psychiatrycznych z niezarejestrowanych wskazań, które nie odnoszą się do swoistych rozpoznań, a więc w sytuacjach, dla których dowody skuteczności w badaniach naukowych oraz zwykłej praktyce klinicznej są prawdopodobnie ograniczone.

Wzrastające wydatki na leki wydawane na receptę budzą obawy w wielu krajach, a dane uzyskane w tym badaniu wskazują na to, że leki psychiatryczne mają znaczny i rosnący udział w tych kosztach. W przyszłości przekonamy się, czy ta sytuacja ulegnie zmianie, kiedy olanzapina i kwetiapina przestaną być objęte ochroną patentową, czy też powstała luka zostanie wypełniona przez wzrost sprzedaży innych nowych leków. Próby ograniczania kosztów oraz zapewnienia racjonalnego i efektywnego stosowania leków wymagają uzyskania informacji na temat charakterystyki przepisywania leków, w tym zakresu pozarejestrowanego stosowania takich leków jak leki przeciwpsychotyczne.

Podziękowania

Autorzy dziękują Khadiji Rantell z Biostatistics Group, Joint University College London/University College London Hospital/Royal Free Hospital Research Support Centre, University College London, za porady dotyczące statystyki.

From the British Journal of Psychiatry (2012), 200:393-398. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists.
Copyrights ©2012 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Piśmiennictwo

1. Olsson M, Marcus SC. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 848–56.
2. Exeter D, Robinson E, Wheeler A. Antidepressant dispensing trends in New Zealand between 2004 and 2007. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43: 1131–40.
3. Deambrosio P, Chinellato A, Terrazzani G, Pullia G, Giusti P, Skaper SD, et al. Antidepressant drug prescribing patterns to outpatients of an Italian local health authority during the years 1998 to 2008. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 212–5.
4. Verdoux H, Tournier M, Begaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 4–10.
5. Castle L, Aubert RE, Verbrugge RR, Khalid M, Epstein RS. Trends in medication treatment for ADHD. *J Atten Disord* 2007; 10: 335–42.
6. Knellwolf AL, Deligne J, Chiarotti F, Auleley GR, Palmieri S, Boisgard CB, et al. Prevalence and patterns of methylphenidate use in French children and adolescents. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 311–7.
7. BBC News. Call to curb rising NHS drug bill. BBC News 2008; 17 January (<http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/7190267.stm>).
8. Cunningham PW. Prescription drugs debate continues on Capitol Hill. *Washington Times* 2011; 21 July.
9. Zuvekas SH. Prescription drugs and the changing patterns of treatment for mental disorders, 1996–2001. *Health Aff (Millwood)* 2005; 24: 195–205.
10. IMS Institute for Healthcare Informatics. The Use of Medicines in the United States: Review of 2010. IMS Institute for Healthcare Informatics, 2011 (<http://www.imshealth.com/>).
11. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat Rev Endocrinol* 2011; Oct 18. Epub ahead of print.
12. Moret C, Isaac M, Briley M. Problems associated with long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 967–74.
13. NHS Information Centre for Health and Social Care. Data Quality (Prescription Cost Analysis). NHS Information Centre, 2011.
14. NHS Information Centre for Health and Social Care. Prescriptions. NHS Information Centre for Health and Social Care, 2011 (<http://www.ic.nhs.uk/statistics-and-data-collections/primary-care/prescriptions>).
15. Joint Formulary Committee. British National Formulary (62 edn). BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2011.
16. Ventriglio A, Vincenti A, Centorrino F, Talamo A, Fitzmaurice G, Baldessarini RJ. Use of mood stabilizers for hospitalized psychotic and bipolar disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26: 88–95.
17. Johannessen LC, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders—a population-based study of prescriptions. *Epilepsy Res* 2009; 87: 31–9.
18. Bank of England. Inflation Calculator. Bank of England, no date (<http://www.bankofengland.co.uk/education/inflation/calculator/flash/index.htm>).
19. Committee on the Safety of Medicines. Thiroidazine: Restricted Indication and New Warnings on Cardio-toxicity. Committee on the Safety of Medicines, 2000.
20. Pillay P, Moncrieff J. Contribution of psychiatric disorders to occupation of NHS beds: analysis of Hospital Episode Statistics. *Psychiatrist* 2011; 35: 56–9.
21. Arias LH, Lobato CT, Ortega S, Velasco A, Carvajal A, del Pozo JG. Trends in the consumption of antidepressants in Castilla y Leon (Spain). Association between suicide rates and antidepressant drug consumption. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 895–900.
22. Zahl PH, De Leo D, Ekeberg O, Hjelmeland H, Dieserud G. The relationship between sales of SSRI, TCA and suicide rates in the Nordic countries. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 62.
23. Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995–2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 177–84.
24. Moore M, Yuen HM, Dunn N, Mullee MA, Maskell J, Kendrick T. Explaining the rise in antidepressant prescribing: a descriptive study using the general practice research database. *BMJ* 2009; 339: b3999.
25. Osborn DP, Levy G, Nazareth I, Petersen I, Islam A, King MB. Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 242–9.
26. Ormstein S, Stuart G, Jenkins R. Depression diagnoses and antidepressant use in primary care practices: a study from the Practice Partner Research Network (PPRNet). *J Fam Pract* 2000; 49: 68–72.
27. Lai LL, Tan MH, Lai YC. Prevalence and factors associated with off-label antidepressant prescriptions for insomnia. *Drug Health Patient Saf* 2011; 3: 27–36.
28. Freburger JK, Holmes GM, Agans RP, Jackman AM, Darter JD, Wallace AS, et al. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2009; 169: 251–8.
29. Kaye JA, Bradbury BD, Jick H. Changes in antipsychotic drug prescribing by general practitioners in the United Kingdom from 1991 to 2000: a population-based observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 569–75.
30. Herper M. Antipsychotic prescribed as sleeping pill. *Forbes.com*, 2004 (http://www.forbes.com/2004/09/08/cx_mh_0908seroquel.html).
31. Moreno C, Laje G, Blanco C, Jiang H, Schmidt AB, Olsson M. National trends in the outpatient diagnosis and treatment of bipolar disorder in youth. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 1032–9.
32. National Prescribing Centre. Benzodiazepines and newer hypnotics. *MeReC Bulletin* 2005; 15: 17–20.