

Sławomir Murawiec

Zamiana apteczna leków przeciwpsychotycznych – perspektywa pacjentów leczonych z rozpoznaniem schizofrenii

Centrum Terapii Dialog w Warszawie

Niestosowanie się pacjentów cierpiących na schizofrenię do zaleceń dotyczących farmakoterapii lub niepełna współpraca w tym zakresie stanowią poważny problem, ograniczający możliwości prowadzenia skutecznej długoterminowej terapii. Przedwczesne przerywanie kuracji bądź pomijanie niektórych dawek zwiększają ryzyko takich niekorzystnych następstw braku współpracy w leczeniu farmakologicznym, jak nawrót psychozy, hospitalizacje, agresja, próby samobójcze, obciążenie rodzin i koszty ponoszone przez system opieki zdrowotnej. Toteż rozpoznanie czynników rzutujących na przestrzeganie zaleceń przez chorych ma doniosłe znaczenie praktyczne. Jednym z potencjalnie istotnych czynników jest zamiana leków oryginalnych na generyczne albo jednego leku generycznego na inny dokonywana w aptece bez wiedzy lekarza. Źródłem wpływu takiej zamiany na współpracę pacjentów może być m.in. znaczenie nadawane leкови przez chorego. Zagadnienia związane z przyjmowaniem leków – zwłaszcza psychotropowych – nie są dla pacjentów kwestią neutralną. Wręcz przeciwnie: farmakoterapia jest najczęściej obciążona dużym ładunkiem emocjonalnym i szeregiem znaczeń, zarówno ze względu na rodzaj objawów, których dotyczy jej działanie (np. przeciwpsychotyczne), jak i z uwagi na sam fakt przyjmowania „psychotropów”. Po pierwsze leki te stosuje się w stanach związanych z dużym subiektywnym cierpieniem, takich jak psychoza. Po drugie nie są one w powszechnym odbiorze tak neutralne jak wiele innych środków (np. leki działające na układ sercowo-naczyniowy). Wszelkie działania związane z inicjowaniem leczenia, terapią podtrzymującą, samowolnym przerywaniem lub planowym kończeniem kuracji zyskują zatem duże znaczenie; często towarzyszą im nasilone emocje, a także wyobrażenia, lęki i obawy. Złożoność tych procesów jest doskonale znana lekarzom praktykom. Istnieje jednak zagadnienie, które często uchodzi uwadze, a w wielu przypadkach okazuje się istotne i potencjalnie wpływa na przestrzeganie zaleceń lekarskich. Mowa o stosowaniu leków generycznych w psychiatrii, a w szczególności – zamianie leków oryginalnych na generyczne oraz zamianie preparatów generycznych między sobą. W związku z omawianą

tu „wrażliwością” dotyczącą wszelkich zmian leczenia psychiatrycznego powstaje pytanie o ich znaczenie w kontekście współpracy pacjenta.

Dodatковым czynnikiem wpływającym na stosunek do zamiany preparatów jest specyficzna psychopatologia obecna u pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii. Jeśli chory postrzega nowy preparat jako odmienny od dotychczas przyjmowanego, może dojść do przerywania leczenia, ze wszystkimi negatywnymi następstwami tego faktu (nawrót psychozy, rehospitalizacja). Odmienny wygląd nowego leku może powodować niepokój i uczucie zagubienia. Doniesienia cytowane przez Roman (2009) wskazują, że osoby leczone z powodu zaburzeń psychicznych bywają szczególnie wrażliwe na jakiegokolwiek zmiany związane z terapią. Chorzy na depresję mogą reagować zaniepokojeniem co do skuteczności i występowania działań niepożądanych leku. Pacjenci z zaburzeniami obsesyjno-kompulsywnymi, zaburzeniami lękowymi lub ze współistnieniem zaburzeń psychicznych, których stan został ustabilizowany dzięki leкови innowacyjnemu, prawdopodobnie także są mniej skłonni zaakceptować zmianę. Podobnie dzieje się wtedy, gdy u danej osoby zdiagnozowano poważną chorobę psychiczną. W przypadku pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii istotny wpływ na stosunek do zamiany leku na generyczny mogą mieć wymiary podejrzliwości i lęku. Chorzy z taką diagnozą często ujawniają negatywny stosunek do leczenia w ogóle, a w psychopatologii zespołów psychotycznych nierzadko pojawiają się wymiary podejrzliwości i nieufności co do prawdziwych intencji innych osób oraz prawdziwego znaczenia wydarzeń. Roman zauważa, że zmiany w wyglądzie leku mogą prowadzić do zachwiania zaufania i powstania podejrzeń. Co ważne, wiele osób cierpiących na schizofrenię przechodzi długą drogę licznych prób, zanim zostanie wprowadzany lek, który pozwala na stabilizację samopoczucia. Toteż wielu pacjentów ma negatywne doświadczenia dotyczące leków innych niż ten aktualnie przyjmowany. Może się więc pojawić uzasadnione przywiązanie do stosowanego preparatu – chorzy wiążą z nim stabilizację swojego stanu. Te czynniki prowadzą potencjalnie do niechęci wobec ewentualnych zmian leczenia, jeśli lek generyczny

oraz innowacyjny są postrzegane jako zupełnie różne leki. Nastawienie do nowego preparatu może być odmienne od stosunku do preparatu dotychczas przyjmowanego.

W warunkach polskich pacjenci z rozpoznaniem schizofrenii często konfrontują się z sytuacją zamiany leku oryginalnego na generyczny lub jednego preparatu generycznego na inny. Często ma to charakter przypadkowy, niezaplany przez lekarza prowadzącego terapię. Czasami zamiany następują wielokrotnie, niekiedy też wraca się (nawet kilka razy) do poprzednio przyjmowanego leku generycznego. Do zamiany może dojść w trakcie hospitalizacji, w związku ze stosowaniem najtańszych preparatów kupowanych przez szpital w kolejnych transzach. W leczeniu ambulatoryjnym zamiany zdarzają się w aptece: pacjentowi zgłaszającemu się z preskrypcją na konkretny preparat danej substancji (z nazwą handlową umieszczoną na recepcie) może zostać zaproponowany inny preparat generyczny tej samej substancji czynnej. Chory ma do wyboru przyjęcie propozycji, poproszenie o dostarczenie wskazanego leku z pewnym odroczeniem czasowym oraz poszukanie go gdzie indziej, co niekiedy wymaga odwiedzenia kilku aptek. Znaczenie może mieć także forma opieki, jaką jest objęty pacjent. Osoby leczone w opiece środowiskowej mają często bardziej intensywną opiekę niż te leczone w poradni. W związku z tym zarówno pacjent, jak i lekarz mogą dysponować pełniejszą wiedzą na temat lokalnej dostępności poszczególnych leków (i przykładowo zawęzić preskrypcję leków generycznych do tych najłatwiej dostępnych).

Dotychczas opublikowane prace poświęcone tematyce terapii preparatami generycznymi i zamiany leków oryginalnych na generyczne lub generyczne między sobą niezwykle rzadko uwzględniały aspekt subiektywnych odczuć i nastawień pacjentów. Ze względów klinicznych i praktycznych koncentrowały się na dwóch innych zagadnieniach: skuteczności i tolerancji leków generycznych w porównaniu z lekami oryginalnymi (albo innymi poprzednio przyjmowanymi przez chorego). Literatura przedmiotu skupia się więc na próbie odpowiedzi na pytanie, czy skuteczność i tolerancja leczenia lekami generycznymi są zbliżone do skuteczności i tolerancji preparatów oryginalnych. Trafnie oddają to zagadnienie Oluboka i wsp. (2010), zadający pytanie, czy następstwem biorównoważności jest równoważność terapeutyczna. Opublikowano cały szereg prac na temat zamiany leków oryginalnych na generyczne; szczególnie liczne artykuły poświęcono kłozapinie. Są to prace kazuistyczne, badawcze i pogładowe (Bobo *et al.*, 2010; Desmarais *et al.*, 2011; Oluboka *et al.*, 2010). Dokładnego ich podsumowania w odniesieniu do kłozapiny dokonali Bobo i wsp. (2010). Z kolei Desmarais i wsp. (2011) są autorami szerokiego przeglądu literatury poświęconej tej tematyce. Badacze uwzględnili następujące klasy leków stosowane w psychiatrii: leki przeciwpadaczkowe (karbamazepina, kwas walproinowy, lamotrygina i inne), lit, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwpsychotyczne (w tym kłozapina, risperidon i olanzapina) oraz leki anksjolityczne. Araszkiewicz i wsp. (2008) przeprowadzili w warunkach

polskich badanie dotyczące zamiany preparatów olanzapiny oryginalnej na generyczną (modyfikacja leczenia była wymuszona zmianami w prawie). Wzięli pod uwagę obiektywny wskaźnik, jakim jest częstość nawrotów epizodów psychotycznych. Nie stwierdzili różnic między oboma preparatami tej samej substancji.

Istnieje też bogata tradycja badań subiektywnych aspektów leczenia farmakologicznego w schizofrenii, zapoczątkowana w latach 70. XX wieku za sprawą pionierskich prac Van Puttena i Maya (Van Putten i May, 1978; Van Putten *et al.*, 1981). Następnie pojawiły się opracowania takich autorów jak Awad (Awad i Hogan, 1985; Awad *et al.*, 1996; Hogan *et al.*, 1983) i inni (Murawiec i Boutros, 2012; Hofer *et al.*, 2002, 2007; Voruganti *et al.*, 2001). Tak ukierunkowane badania zawoocowały szeregiem publikacji wskazujących na związek subiektywnego stosunku pacjentów do leczenia z wynikami tego leczenia w różnych okresach obserwacji (od kilku tygodni do 10–11 lat) (Awad i Hogan, 1985; Murawiec i Boutros, 2012), występowaniem dysforii poneuroleptycznej (Awad i Hogan, 1985; Van Putten i May, 1978; Awad *et al.*, 1996; Hogan *et al.*, 1983; Van Putten *et al.*, 1981) i przestrzeganiem zaleceń medycznych przez pacjentów ze schizofrenią (Awad *et al.*, 1996; Freudenreich *et al.*, 2004). Należy pamiętać, że obserwowany efekt działania leku jest sumą jego działania biologicznego (farmakologicznego) oraz ewentualnej modyfikacji tego działania przez czynniki psychologiczne, subiektywne nastawienia i emocje pacjenta (Sarwer-Foner, 1989).

Znaczenie nadawane leкови może się wiązać z fizycznymi cechami preparatu i jego opakowania, a także z nazwą. Kesselheim i wsp. (2013) przeprowadzili badanie dotyczące wpływu zmian w wyglądzie tabletek leków przeciwdrgawkowych na ciągłość kuracji. Osoby leczone mogły napotkać 37 różnych kolorów tabletek i 4 odmiany kształtów. Autorzy stwierdzili, że pacjenci, u których następowała zmiana koloru tabletek, miały zwiększone ryzyko zakłócenia w jego przyjmowaniu, a w szczególności ryzyko przerwania terapii. Zdaniem badaczy część tego efektu można przypisywać właśnie znaczeniu nadawanemu leкови – w powiązaniu z efektem placebo. Fizyczne atrybuty preparatu mogą zostać przez pacjenta skojarzone z oczekiwaniami co do skuteczności, a przez to wpływać na postawę wobec leku i jego ostateczną skuteczność (zgodnie z założeniem przedstawionym powyżej).

Roman (2009) zwraca uwagę, że ponieważ leczenie preparatami generycznymi jest przeważnie tańsze niż podawanie leków oryginalnych, zmiana w tym kierunku wynika z przesłanek finansowych. Jednak decyzja motywowana pobudkami ekonomicznymi może rzutować na rezultaty leczenia za sprawą wpływu na postrzeganie leku przez pacjenta. W cytowanym badaniu zespół niezależnych lekarzy przeprowadził wywiad ze 106 osobami cierpiącymi na zaburzenia z kręgu psychotycznego leczonymi ambulatoryjnie w 13 różnych jednostkach ochrony zdrowia; używano półstrukturalizowanego kwestionariusza. Osoby badane

przyjmowały risperidon, olanzapinę, kwetiapinę i aripirazol w postaci leków oryginalnych. Na potrzeby badania przygotowano nowe opakowania leków – opatrzone tą samą nazwą substancji aktywnej, jednak różniące się nazwą handlową i wyglądem od leku oryginalnego. Uczestnicy badania byli proszeni o wyobrażenie sobie, że udają się do apteki, gdzie lek jest zmieniany na preparat generyczny bez żadnego wyjaśnienia lub z wyjaśnieniem, że nowe opakowanie zawiera tę samą substancję czynną co lek dotąd przyjmowany. Po obejrzeniu zmienionego opakowania pacjenci oceniali, w jakim stopniu byłoby skłonni przyjąć nowe lekarstwo. Pytano ich też o pierwsze wrażenia: W jakim stopniu nowy lek zasługuje na zaufanie? Jakich skutków działania i działań niepożądanych można się spodziewać? Jak bardzo ten preparat jest „przyjazny użytkownikowi”? Uwzględniono ponadto stopień satysfakcji pacjentów w przypadku, gdyby farmaceuta wydał im ten lek.

Wyniki badania wskazały, że 73% uczestników nie byłoby skłonnych przyjmować leku generycznego, którym farmaceuta chciałby zastąpić dotychczasowy lek; osoby te chciałyby kontynuować wcześniejsze leczenie. Wyobrażały sobie także, że nowy lek będzie mniej godny zaufania, zapewne mniej skuteczny i mniej przyjazny oraz że działania niepożądane są w jego przypadku bardziej prawdopodobne. Badani nie odczuwaliby satysfakcji z takiej zamiany. Uzyskanie wyjaśnienia na temat zamiany preparatu miałooby korzystny wpływ na chęć jego przyjmowania, jednak nastawienie wobec zmiany nadal byłoby negatywne. Aż 86% uczestników zgłosiło, iż wolałoby brać jak dotychczas lek oryginalny, 4% chciałoby przyjmować lek generyczny, a 10% nie ujawniło żadnej preferencji. Zdaniem pacjentów badanych przez Roman główne zalety dotychczasowego leku są następujące: jest już znany osobie, która go przyjmuje (73% odpowiedzi), został przepisany przez psychiatrę (23% odpowiedzi) i prawdopodobnie umożliwi uzyskanie lepszych rezultatów (8% odpowiedzi).

Aż 87% badanych wyraziło sprzeciw wobec zamiany preparatu. Spośród nich 50% przypisało swoją decyzję innemu opakowaniu, 28% nie miałooby zaufania do leku nie przepisane przez psychiatrę, a 10% uważało, że ten pomysł to pomyłka farmaceuty. Na pytania o swoje potencjalne zachowanie połowa pacjentów (52%) odpowiedziała, że skonsultowałaby się ze swoim psychiatrą przed zaakceptowaniem nowego leku. Większości odpowiedzi osoby badane udzielały spontanicznie, bez otwierania opakowania – wyłącznie na podstawie jego wyglądu i faktu, że lek proponował farmaceuta, a nie lekarz. Przeważająca część pacjentów opanowała przeciwko temu, iż farmaceuta dokonuje zmiany w ich leczeniu.

Badanie Roman (2009) opierało się na wyobrażeniu sobie przez pacjentów hipotetycznej sytuacji zmiany leczenia. W naszym badaniu – przeprowadzonym w kilku ośrodkach w Polsce (Warszawa, Poznań, Szczecin) w roku 2013 – retrospektywnie zapytaliśmy chorych o realną zamianę apteczną oraz ich zachowania w tej sytuacji. Pytaliśmy także o reakcje emocjonalne i subiektywne oceny dotyczące

nowego preparatu, jeśli badani wyrazili zgodę na zamianę leku. Wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie „Annals of General Psychiatry” (Murawiec *et al.*, 2015). Okazało się, że w ciągu roku 50,5% badanych, czyli 99 spośród 196 osób z rozpoznaniem schizofrenii leczonych w tych ośrodkach, spotkało się w aptecce po przedstawieniu recepty z propozycją zamiany leku przeciwpsychotycznego na inny preparat; 56,6% uczestników pamiętało, iż uzyskało od farmaceuty wyjaśnienia na temat proponowanej zmiany, pozostali pacjenci takiej informacji nie uzyskali lub jej nie zapamiętali. Zamiany leku odmówiło 24 chorych (24,2%), a 75 osób (75,8%) ją zaakceptowało.

Najważniejszą częścią badania było poznanie nastawień pacjentów do zamiany aptecznej. Odpowiedzi w tym zakresie udzieliło 96 spośród 99 pacjentów, którym zaproponowano modyfikację leczenia. Przeważały reakcje bardzo negatywne (11 osób) lub negatywne (31 osób), choć około 1/3 uczestników (26 osób) opisało swoją reakcję jako neutralną, a 18 – jako pozytywną bądź bardzo pozytywną. Dominowały więc reakcje negatywne (42/96 wobec 18/96), ale nie były to reakcje jedyne. Najczęściej opisywane emocje to złość i lęk, których doświadczyły 32 osoby. Osoby, które zapamiętały swoją pozytywną reakcję na propozycję zamiany preparatu leku przeciwpsychotycznego, wiązały swoje emocje głównie z niższą ceną.

Jeśli chodzi o subiektywne odczucia pacjentów dotyczące skuteczności i/lub tolerancji zamienionego leku przeciwpsychotycznego, 32% uczestników odczuwało różnicę w porównaniu z poprzednio przyjmowanym preparatem. Subiektywnie mniejszą skuteczność lub gorszą tolerancję zgłosiło 28% osób, u których zmieniono preparat, a poprawę w tym zakresie – 4% leczonych. Żaden pacjent nie zadeklarował przerwania leczenia, jednak 5 chorych (6,6%) spośród tych, którzy zaakceptowali zmianę preparatu, dokonało modyfikacji sposobu dawkowania lub samej dawki leku.

Wydaje się, że lekarze klinicyści powinni zachować czujność wobec potencjalnego wpływu zamiany preparatów leków przeciwpsychotycznych na współpracę pacjentów w trakcie kuracji. Jak dowodzi codzienna praktyka, znajdująca potwierdzenie w prezentowanych wyżej wynikach badania, zamiana apteczna nie zawsze rzutuje na współpracę pacjenta, ale czasami taki wpływ jest obserwowany. Niekiedy prowadzi to do modyfikacji leczenia czy nawet jego zaprzestania (prawdopodobnie raczej w pojedynczych przypadkach), a niekiedy wiąże się z pozytywnymi emocjami. Indywidualne reakcje chorych są bardzo zróżnicowane.

Polscy pacjenci wielokrotnie stykają się z zamianą leków dokonywaną w aptecce – dotyczy to nie tylko substancji psychotropowych, lecz także wszystkich innych grup leków. Jak przedstawiono wyżej, nie wszyscy chorzy się na to godzą (w naszym badaniu nie zgodziło się 24%), a ci, którzy się godzą, mogą czuć dyskomfort i przymus, reagować złością lub lękiem. Dla części osób rekompensatą jest niższa cena nowo nabytych leków, jednak nie zawsze inny preparat okazuje się tańszy i nie dla każdego taka rekompensata będzie wystarczająca.

Czułość i zwrócenie uwagi na sytuacje, w których zamiana leku w apteczkę ma znaczenie dla pacjenta i dla procesu leczenia, pozwalała na interwencję psychiatry w tych przypadkach, gdy modyfikacja mogłaby przyczynić się do narastania problemów w prowadzeniu terapii.

Podziękowania

Bardzo dziękuję Panu Profesorowi Przemysławowi Bieńkowskiemu za uczestnictwo w przygotowaniu cytowanego badania i opracowaniu zastosowanego kwestionariusza, analizę statystyczną oraz wspólnie spędzony czas w trakcie tworzenia tekstu pracy. Składam podziękowania także pozostałym jej Autorom.

Piśmiennictwo

- Araszkiewicz AA, Szabert K, Godman B *et al.*: Generic olanzapine: health authority opportunity or nightmare? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2008; 8: 549–555.
- Awad AG, Hogan TP: Early treatment events and prediction of response to neuroleptics in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985; 9: 585–588.
- Awad AG, Voruganti LNP, Heslegrave RJ *et al.*: Assessment of the patient's subjective experience in acute neuroleptic treatment: implications for compliance and outcome. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11 Suppl 2: 55–59.
- Bobo WV, Stovall JA, Knostman M *et al.*: Converting from brand-name to generic clozapine: a review of effectiveness and tolerability data. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67: 27–37.
- Desmarais JE, Beauclair L, Margoese HC: Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17: 750–760.
- Freudenreich O, Cather C, Evins AE *et al.*: Attitudes of schizophrenia outpatients toward psychiatric medications: relationship to clinical variables and insight. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1372–1376.
- Hofer A, Kemmler G, Eder U *et al.*: Attitudes toward antipsychotics among outpatient clinic attendees with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 49–53.
- Hofer A, Rettenbacher MA, Edlinger M *et al.*: Subjective response and attitudes toward antipsychotic drug therapy during the initial treatment period: a prospective follow-up study in patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 354–361.
- Hogan TP, Awad AG, Eastwood R: A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med* 1983; 13: 177–183.
- Kesselheim AS, Misono AS, Shrank WH *et al.*: Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 202–208.
- Murawiec S, Boutros NN: Correlation between early subjective response to antipsychotics and the number of hospitalizations and hospitalization days in a period of 10–11 years in schizophrenia patients. *Neuropsychobiology* 2012; 66: 120–125.
- Murawiec S, Rajewska-Rager A, Samochowiec J *et al.*: Pharmacy switch of antipsychotic medications: patient's perspective. *Ann Gen Psychiatry* 2015; 14: 31.
- Oluboka O, Stewart S, Landry S *et al.*: Does therapeutic equivalence follow bioequivalence? A randomized trial to assess clinical effects after switching from Clozaril to generic clozapine (gen-clozapine). *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 531–535.
- Roman B: Patients' attitudes towards generic substitution of oral atypical antipsychotics: a questionnaire-based survey in a hypothetical pharmacy setting. *CNS Drugs* 2009; 23: 693–701.
- Sarwer-Foner GJ: The psychodynamic action of psychopharmacologic drugs and the target symptom versus the anti-psychotic approach to psychopharmacologic therapy: thirty years later. *Psychiatr J Univ Ott* 1989; 14: 268–278.
- Van Putten T, May PRA, Marder SR *et al.*: Subjective response to antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 187–190.
- Van Putten T, May PRA: Subjective response as a predictor of outcome in pharmacotherapy: the consumer has a point. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 477–480.
- Voruganti L, Slomka P, Zabel P *et al.*: Subjective effects of AMPT-induced dopamine depletion in schizophrenia: correlation between dysphoric responses and striatal D₂ binding ratios on SPECT imaging. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 642–650.