

Pregledni prispevek/Review article

SODELOVANJE BOLNIKOV S SHIZOFRENIJO PRI ZDRAVLJENJU Z ANTIPSIHOTIKI

ADHERENCE TO ANTIPSYCHOTIC MEDICATION IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS

Peter Pregelj

Psihiatrična klinika Ljubljana, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje

Izvleček

Izhodišča *Dolgotrajna uporaba antipsihotikov pri zdravljenju shizofrenije je privedla do zmanjšanja intenzivnosti in trajanja akutnih psihotičnih epizod ter števila njihovih ponovitev. Slabo sodelovanje bolnikov s shizofrenijo pri jemanju antipsihotikov je povezano s pogostejšimi relapsi in pogostejšim zdravljenjem v bolnišnici. Nesodelovanje bolnikov pri zdravljenju z antipsihotiki se pogosto podcenjuje. Dobro sodelovanje bolnikov pri zdravljenju z antipsihotiki je eden ključnih predpogojev za doseganje dolgotrajnih remisij.*

Zaključki *Po podatkih različnih raziskav je mogoče sklepati, da pri zdravljenju z antipsihotiki ne sodeluje skoraj polovica bolnikov. Za povečanje sodelovanja pri zdravljenju je pomemben dober terapevtski odnos s pozitivnimi čustvi, komunikacija ter soudeležbo bolnika. Z dogovorom o izbiri ustreznega antipsihotičnega zdravljenja, ki je bolniku razumljiva, dobro prenosljiva in enostavna za prejetje, je mogoče sodelovanje izboljšati.*

Ključne besede *antipsihotiki; relaps; remisija; dolgotrajno zdravljenje; pogostnost nesodelovanja*

Abstract

Background *Antipsychotic medications have been reduced severity and duration of acute psychotic episode and the number of recurrent psychotic episodes among persons with schizophrenia by long-term use of this medication. However, poor adherence to antipsychotic medication in schizophrenia has been associated with increased rate of rehospitalisation and relapse. The nonadherence to antipsychotic medication is often underestimated. Good adherence to antipsychotic medication is one of the corner stones of long remissions.*

Conclusions *On the basis of different studies it could be concluded that around one half of the schizophrenia patients have poor adherence to antipsychotic medication. To increase adherence to antipsychotic medication good therapeutic alliance should be established with positive emotions, bilateral communication and patient involvement in decision making. The adherence to the antipsychotic medication could be improved with the agreement about psychopharmacotherapy. Antipsychotic therapy should be understandable, tolerable and acceptable for the patient.*

Key words *antipsychotic; relapse; remission; long-term treatment; nonadherence prevalence*

Uvod

Shizofrenija je skupek psihičnih in vedenjskih pojavov, ki se kažejo klinično kot sindrom.¹ Pojavlja se z življenjsko prevalenco okrog 1 %.^{2,3} Pri večini bolnikov s shizofrenijo (84 %) gre po prvi psihotični epizodi za kroničen potek psihične motnje z občasnimi po-

slabšanji. Zdravljenje z antipsihotiki je pri teh bolnikih dolgotrajno, pogosto doživljenjsko, kar pa je mogoče le ob ustreznem sodelovanju bolnikov.⁴⁻⁶ Bolniki, ki prenehajo jemati antipsihotik, imajo do petkrat večje tveganje za relaps od bolnikov, ki prejemajo antipsihotike.⁷⁻¹⁰

Preprečevanje relapsa po prvi psihotični epizodi

Obstaja le nekaj randomiziranih, s placebom kontroliranih dvojno slepih raziskav, ki so proučevale vpliv klasičnih antipsihotikov na preprečevanje relapsa pri bolnikih z eno psihotično epizodo. Sistematični pregled šestih tovrstnih raziskav kaže na učinkovitost klasičnih antipsihotikov za preprečevanje ponovnih psihotičnih epizod.¹¹ Tako so v eni od raziskav ugotovili, da so bolniki, ki so prejeli flufenazin-dekanoat, doživeli značilno manj relapsov v enem letu (0 %) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (41 %).¹² Redke so tudi dvojno slepe raziskave učinkovitosti atipičnih antipsihotikov za preprečevanje relapsa pri bolnikih s prvo psihotično epizodo. Verjetno so atipični antipsihotiki primerljivo ali celo bolj učinkoviti v preprečevanju relapsov pri bolnikih z eno psihotično epizodo kot pa klasični antipsihotiki.^{13,14} Priporoča se isti odmerek antipsihotika kot v akutnem zdravljenju v obdobju stabilizacije (6 mesecev) in nižji odmerek po tem obdobju.¹⁵ Na splošno smernice priporočajo nižje odmerke pri bolnikih, ki so doživeli le eno psihotično epizodo v primerjavi s tistimi, ki so jih doživeli več, epizod, vendar pa so dokazi za takšno trditev šibki.¹⁴ Priporoča se 1- do 2-letno zdravljenje z antipsihotiki pri bolnikih, ki so dosegli remisijo po začetni psihotični epizodi.^{6,16} Obstajajo razmišljanja, da je mogoče iz jakosti prve epizode in stopnje remisije sklepati na trajanje zdravljenja začetne epizode shizofrenije z antipsihotiki. Osebe s popolno remisijo bi tako postopno opustile antipsihotična zdravila po enem letu,¹⁷ vendar pa novejši podatki kažejo, da je tveganje za relaps tudi pri bolnikih, ki so dobro odgovorili na zdravljenje, nesprijemljivo visoko.¹³ Vsekakor pa bolniki s počasnejšim odgovorom na zdravljenje ali s hušjo psihotično epizodo potrebujejo vsaj dveletno zdravljenje.¹⁴

Preprečevanje relapsa po več psihotičnih epizodah

Preprečevanje relapsov po več psihotičnih epizodah se razlikuje od tistega po prvi psihotični epizodi. Številne raziskave so dokazale učinkovitost klasičnih antipsihotikov pri preprečevanju relapsov pri bolnikih, ki so doživeli več psihotičnih epizod. Približno 70 % bolnikov, ki ne prejemajo antipsihotičnega zdravljenja, doživijo relaps v enem letu v primerjavi s 30 % tistih, ki prejemajo klasični antipsihotik.¹⁸ Po dveh letih približno 80 % nezdravljenih in 50 % zdravljenih bolnikov doživi ponovno psihotično epizodo.^{16,25} Metaanaliza 35 randomiziranih, dvojno slepih raziskav je pokazala, da 55 % bolnikov, ki so prejeli placebo, doživi relaps in le 21 % tistih, ki so prejeli klasični antipsihotik.¹⁹ Proučevali so tudi prekinitev zdravljenja s klasičnimi antipsihotiki in ugotovili, da 53 % bolnikov, ki so prekinili z zdravljenjem, doživi relaps v obdobju spremljanja 6–10 mesecev in le 16 % tistih, ki so prejeli antipsihotik v obdobju spremljanja 8 mesecev.²⁰ V obdobju večletnega zdravljenja s klasičnimi antipsihotiki se tveganje za relaps zmanjša za dve tretjini.⁵

Metaanaliza šestih dvojno slepih, randomiziranih raziskav, ki so primerjale učinkovitost atipičnih antipsihotikov s placebom, je jasno pokazala prednost teh antipsihotikov kot skupine, pri preprečevanju relapsa.²¹ Metaanaliza 11 dvojno slepih, randomiziranih raziskav, ki so primerjale učinkovitost klasičnih in atipičnih antipsihotikov pri preprečevanju relapsa, je pokazala majhno, vendar značilno prednost atipičnih antipsihotikov.²¹ Letno zmanjšanje tveganja za relaps je bilo 8 % (35 % zmanjšanja relativnega tveganja za relaps), če je bil uporabljen atipični antipsihotik namesto klasičnega. Ni znano, ali je bila prednost atipičnih antipsihotikov v boljši učinkovitosti, prenosljivosti ali boljšemu sodelovanju bolnikov pri zdravljenju. Nekatere raziskave kažejo na prednost atipičnih antipsihotikov pred klasičnimi v zmanjšanju potrebe po ponovnem bolnišničnem zdravljenju.^{22,23} Odmerjanje klasičnih antipsihotikov v vzdrževalnem obdobju je bilo v večini raziskav nižje kot v akutnem zdravljenju, kar je verjetno povezano z nekoliko večjim, vendar še sprejemljivim tveganjem za relaps.²⁴ Zmanjšanje odmerkov je bilo povezano z manj neželenimi učinki in boljšim sodelovanjem.²⁵ Zdravljenje z antipsihotiki naj po smernicah traja vsaj 2–5 let po prvem relapsu.^{6,16,26} Izgleda, da je 5-letno obdobje po relapsu najbolj kritično. Stalno zdravljenje z antipsihotiki se priporoča za bolnike, ki so imeli resne poskuse samomora, agresivno vedenje ali pogoste relapse.^{6,16} Učinkovito dolgotrajno zdravljenje z antipsihotiki pa je znatno omejeno z neželenimi učinki in z nesodelovanjem bolnikov pri zdravljenju.¹⁴

Pogostnost nesodelovanja pri zdravljenju

Sodelovanje bolnikov s shizofrenijo pri dolgotrajnem zdravljenju z antipsihotiki je le del celotnega bolnikovega sodelovanja pri zdravljenju. Nesodelovanje bolnikov pri zdravljenju z antipsihotiki je pogosto podcenjeno. Tako so v raziskavi povprašani zdravniki ocenili, da 5 % bolnikov, katerim so predpisovali antipsihotike, le-teh ne jemlje. Z uporabo elektronskega spremljanja jemanja zdravil so ugotovili, da skoraj dve tretjini bolnikov pri zdravljenju z antipsihotiki delno ali v celoti ni sodelovalo.^{27,28} V presečnih raziskavah so ugotovili, da pri zdravljenju s klasičnimi antipsihotiki *per os* ne sodeluje 40–50 % bolnikov s shizofrenijo.^{29,30} Analiza 21 raziskav (skupno 2861 bolnikov), ki so bile opravljene med letoma 1983 in 2002, je pokazala, da 44 % bolnikov ne sodeluje pri jemanju antipsihotičnih zdravil.³¹ Dve raziskavi, ki sta proučevali sodelovanje bolnikov po prvi psihotični epizodi pri zdravljenju z antipsihotiki, sta ugotovili, da zdravil ni jemalo od 37 % do 41 % bolnikov.^{32,33} Skupno 25 % bolnikov ni jemalo zdravil 7. do 10. dan po odpustu iz bolnišnice (34). Nekatere raziskave so ugotovile, da delež nesodelujočih bolnikov po 2 letih zdravljenja z antipsihotiki naraste do 75 %.^{34,35}

Slovenski podatki kažejo, da je sodelovanje bolnikov pri zdravljenju povezano s tveganjem za relaps. Ugotovili so, da se je relaps pojavil pri 70 % nesodelujočih bolnikov in le pri 19 % bolnikov, ki so sodelovali pri

zdravljenju z antipsihotiki.³⁶ Skupno od 54 % do 82 % nesodelujočih bolnikov doživi relaps v enem letu po prvi psihotični epizodi.^{10, 36}

Možnosti izboljšanja sodelovanja bolnikov pri zdravljenju

Ob nedoseganju ciljev zdravljenja je smiselno pomisliti tudi na možnost nesodelovanja bolnika pri zdravljenju. Obstajajo različne metode, ki pripomorejo pri oceni sodelovanja bolnika pri jemanju zdravil, delimo jih na subjektivne in na objektivne. Med subjektivne prištevamo oceno sodelovanja s pomočjo podatkov, pridobljenih iz medicinske dokumentacije, ocena s pomočjo podatkov, pridobljenih iz intervjuja in heteroanamneze. Te ocene so pogosto nezanesljive in podvržene precenjevanju sodelovanja. Objektivnejše določanje sodelovanja temelji na metodah, kot so: štetje predpisanih zavoječkov in izračun števila tablet v posesti, štetje tablet, ki jih ima bolnik v posesti, izračunavanje deleža zdravil v posesti (število dnevnih odmerkov / število dni), določanje koncentracije zdravil v krvi, izračunavanje razmerja med koncentracijo zdravila v krvi in predpisanim odmerkom.³⁷ Za doseganje dobrega sodelovanja je pomemben dober terapevtski odnos s pozitivnimi čustvi, komunikacijo ter soudeležbo bolnika. Tudi sicer je uporaba psihoterapevtskega pristopa pri zdravljenju shizofrenije pomembna.³⁸ Predpisano zdravljenje mora biti sprejemljivo, razumljivo in izvedljivo za bolnika. Če ni izpolnjen kateri koli od navedenih pogojev, je manj kot 30 % možnosti, da bo bolnik zdravila jemal.^{37, 39}

Eden od poskusov izboljšanja sodelovanja bolnikov s shizofrenijo pri dolgotrajnem zdravljenju z antipsihotiki je uvedba antipsihotikov v depojski obliki. Vendar pa so raziskave pokazale, da tudi ta način dajanja antipsihotikov ne more odpraviti nesodelovanja bolnikov v celoti. Ugotovili so, da 50 % bolnikov s shizofrenijo ne sodeluje pri prejemanju depojskih pripravkov.^{40, 41} Delež nesodelujočih bolnikov je morda večji zaradi izbire bolnikov, ki so pričeli s prejemanjem teh pripravkov, saj je iz druge raziskave znano, da 49 % bolnikov, ki so pričeli z depojskimi pripravki, ni sodelovalo pri zdravljenju v prejšnjem letu.⁴² Zanimiva je raziskava, ki je primerjala bolnike, ki so prejeli depojske pripravke, in tiste, ki so prejeli običajno obliko antipsihotikov. V 12-mesečnem obdobju spremljanja niso ugotovili razlike v sodelovanju med bolniki, ki so prejeli depojske pripravke, in drugimi.⁴³ Izgleda, da ti pripravki ne odpravijo nesodelovanja, odpravijo pa prikrito nesodelovanje.⁴²

Antipsihotiki se bistveno ne razlikujejo v učinkovitosti, razlikujejo pa se klinično pomembno glede verjetnosti pojavljanja neželenih učinkov. Izbira antipsihotika vpliva na poznejše sodelovanje bolnika pri jemanju tega zdravila. Različne raziskave so potrdile večje sodelovanje bolnikov, ki so prejeli atipične antipsihotike, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli klasične.^{44, 45} Verjetno ni pomembna le izbira antipsihotika, ampak tudi farmacevtska oblika zdravila. Ugotovili so na primer izboljšanje sodelovanja po uvedbi orodisperzibilnih tablet olanzapina pri pred tem nesodelujočih bolnikih s shizofrenijo.⁴⁶ Na splošno na sodelo-

vanje pri jemanju katerega koli zdravila vpliva število dnevnih odmerkov; čim večje je število dnevnih odmerkov tem manjši je delež sodelujočih bolnikov.⁴⁷ Če je pri enkratdnevem odmerjanju delež sodelujočih bolnikov okrog 80 %, je že pri odmerjanju dvakrat na dan 10 % nižji.⁴⁷

Zaključki

Shizofrenija je psihična motnja, ki pri vsakem bolniku poteka na nekoliko svoj način. Zaradi različnega poteka tudi ni mogoče podati enotnega načina zdravljenja, ki pa je v večini primerov dolgotrajno. Nesodelovanje bolnikov pri zdravljenju močno zmanjšuje učinkovitost antipsihotikov. Dobro sodelovanje bolnikov pri zdravljenju je eden ključnih predpogojev za doseganje dolgotrajnih remisij in eden glavnih nedoseženih ciljev zdravljenja shizofrenije. Sodelovanje je mogoče izboljšati z dogovorom o izbiri ustreznega zdravljenja z antipsihotiki, ki je bolniku razumljivo, dobro prenosljivo in enostavno za prejetje.

Literatura

1. Andreasen NC. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 1995; 346: 477-81.
2. Keith SJ, Regier DA, Rae DS. Schizophrenic disorders. In: Robins LN, Reiger DA, eds. *Psychiatric Disorders in America: the Epidemiologic Catchment Area Study*. New York: Free Press; 1991. p. 61-9.
3. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19.
4. Shepherd M, Watt D, Falloon I, Smeeton N. The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. *Psychol Med Monogr* 1989; 15 Suppl 1: 1-46.
5. Kissling W. Guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia. Berlin: Springer; 1991.
6. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Technology Appraisal Guidance No. 43, London 2002. Dosegljivo na: www.nice.org.uk.
7. Kane JM, Rifkin A, Quitkin F, Nayak D, Ramos-Lorenzi J. Fluphenazine vs placebo in patients with remitted, acute first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 70-3.
8. Crow TJ, MacMillan JF, Johnson AL, Johnstone EC. A randomized controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 1986; 148: 120-7.
9. McCreddie RG, Wiles D, Grant S, Crockett GT, Mahmood Z, Livingston MG, et al. The Scottish first episode schizophrenia study. VII. Two-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80: 597-602.
10. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 241-7.
11. Bradford DW, Perkins DO, Lieberman JA. Pharmacological management of first-episode schizophrenia and related nonaffective psychoses. *Drugs*. 2003; 63: 2265-83.
12. Kane JM, Rifkin A, Quitkin F, Nayak D, Ramos-Lorenzi J. Fluphenazine vs placebo in patients with remitted, acute first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 70-3.
13. Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M, Emsley R, Harvey PD, Kopala L, et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 947-53.

14. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*. 2006; 7: 5–40.
15. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154 Suppl 4: 1–63.
16. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. *Am J Psychiatry* 2004; 161 Suppl 2: 1–114.
17. Gaebel W, Möller HJ, Buchkremer G, Ohmann C, Riesbeck M, Wölwer W, et al. Pharmacological long-term treatment strategies in first episode schizophrenia—study design and preliminary results of an ongoing RCT within the German Research Network on Schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004; 254: 129–40.
18. Davis JM. Overview: maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1975; 132: 1237–45.
19. Davis JM, Kane JM, Marder SR, Brauzer B, Gierl B, Schooler N, et al. Dose response of prophylactic antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 Suppl: 24–30.
20. Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. Neuroleptic withdrawal in schizophrenic patients. A review of the literature. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 173–88.
21. Leucht S, Barnes TR, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: 1209–22.
22. Essock SM, Hargreaves WA, Covell NH, Goethe J. Clozapine's effectiveness for patients in state hospitals: results from a randomized trial. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 683–97.
23. Essock SM, Hargreaves WA, Dohm FA, Goethe J, Carver L, Hipshman L. Clozapine eligibility among state hospital patients. *Schizophr Bull* 1996; 22: 15–25.
24. Dixon LB, Lehman AF, Levine J. Conventional antipsychotic medications for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21: 567–77.
25. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 825–35.
26. Kocmur M, Tavčar R, Žmitek A. Shizofrenija: priporočilain smernice za zdravljenje z zdravili (Viceversa). Ljubljana: Republiški strokovni kolegij za psihiatrijo; 2000.
27. Byerli M, Fischer R, Rush AJ. A comparison of clinician vs electronic monitoring of antipsychotic adherence in schizophrenia. *ACNP Annual Meeting*; 2002 Apr 14-18; San Juan, Puerto Rico.
28. Byerly M, Fisher R, Whatley K, Holland R, Varghese F, Carmody T, et al. A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2005; 133: 129–33.
29. Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull* 1997; 23: 637–51.
30. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63: 892–909.
31. Svestka J, Bitter I. Nonadherence to antipsychotic treatment in patients with schizophrenic disorders. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007; 28 Suppl 1: 95–116.
32. Mojtabai R, Lavelle J, Gibson PJ, Sohler NL, Craig TJ, Carlson GA, et al. Gaps in use of antipsychotics after discharge by first-admission patients with schizophrenia, 1989 to 1996. *Psychiatr Serv*. 2002; 53: 337–9.
33. Coldham EL, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2002; 106: 286–90.
34. Lam Y, Vellingan D, Ereshefsky L. Intra-individual variability in plasma concentration as an indicator of adherence in schizophrenia. 42nd Annual Meeting, NCDEU; 2002 Jun 10-13; Boca-Raton, USA.
35. Weiden P, Zygmunt A. Medication noncompliance in schizophrenia: I. Assessment. *J Pract Psychiatry Behav Health* 1997; 3: 1006–10.
36. Novak-Grubic V, Tavcar R. Predictors of noncompliance in males with first-episode schizophrenia, schizophreniform and schizoaffective disorder. *Eur Psychiatry*. 2002; 17: 148–54.
37. Weiden PJ. Understanding and addressing adherence issues in schizophrenia: from theory to practice. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68 Suppl 14: 14–9.
38. Kocmur M. Psychotherapeutic approaches in the treatment of schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007; 28 Suppl 1: 135–45.
39. Adams J, Scott J. Predicting medication adherence in severe mental disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2000; 101: 119–24.
40. Curson DA, Barnes TR, Bamber RW, Platt SD, Hirsch SR, Duffy JC. Long-term depot maintenance of chronic schizophrenic out-patients: the seven year follow-up of the Medical Research Council fluphenazine/placebo trial. III. Relapse postponement or relapse prevention? The implications for long-term outcome. *Br J Psychiatry* 1985; 146: 474–80.
41. Curson DA, Barnes TR, Bamber RW, Platt SD, Hirsch SR, Duffy JC. Long-term depot maintenance of chronic schizophrenic out-patients: the seven year follow-up of the Medical Research Council fluphenazine/placebo trial. II. The incidence of compliance problems, side-effects, neurotic symptoms and depression. *Br J Psychiatry* 1985; 146: 469–74.
42. Valenstein M, Copeland LA, Owen R, Blow FC, Visnic S. Adherence assessments and the use of depot antipsychotics in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62: 545–51.
43. Weiden P, Rapkin B, Zygmunt A, Mott T, Goldman D, Frances A. Postdischarge medication compliance of inpatients converted from an oral to a depot neuroleptic regimen. *Psychiatr Serv* 1995; 46: 1049–54.
44. Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? *Am J Psychiatry*. 2002 Jan; 159(1): 103-8. Erratum in: *Am J Psychiatry* 2002; 159: 514.
45. Rabinowitz J, Bromet EJ, Davidson M. Short report: comparison of patient satisfaction and burden of adverse effects with novel and conventional neuroleptics: a naturalistic study. *Schizophr Bull*. 2001; 27: 597–600.
46. Kinon BJ, Hill AL, Liu H, Kollack-Walker S. Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill non-compliant patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003 Jun; 6(2): 97-102. Erratum in: *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 313.
47. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001; 23: 1296–310.

Prispelo 2008-07-29, sprejeto 2008-10-16