

Bartosz Łoza^{1,2}, Sławomir Murawiec³

¹Klinika Psychiatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Instytut Amici

³Centrum Terapii DIALOG

Leki przeciwpsychotyczne w postaci długodziałających iniekcji w leczeniu schizofrenii — nowe standardy terapii

Long-acting injectable (LAI) antipsychotics for schizophrenia treatment: the new treatment standards

Abstract

Schizophrenia is a neurodegenerative disease associated with frequent, detrimental relapses. To improve the long-term prognosis, it is important to provide patients diagnosed with schizophrenia with the most effective treatment, immediately following their first episode. Long-acting injectable (LAI) antipsychotics, especially atypical LAIs, are one of the best options to improve adherence and decrease relapse risk. Unfortunately, in Poland, very few psychiatrists offer LAI antipsychotics for schizophrenic patients (< 7%), significantly less than in other neighbor countries. Because of that we proposed the new antipsychotic LAI algorithm for schizophrenia treatment. In the present paper, the pros and cons of the proposed standard administration of LAI antipsychotics for schizophrenia were discussed.

Indications for second generation antipsychotics in long acting injections in the treatment of schizophrenia can be summarized as follows: incomplete clinical improvement in the course of previous treatment (cognitive deficits and their further deterioration despite the improvement in positive symptoms of the disorder, residual symptoms of schizophrenia affecting patients' functioning, intolerance of oral dosing, hospitalization exceeding 30 days), incomplete improvement in patients functioning (in all or even one of three domains: the occupational, educational, social and familiar functioning); high risk of relapse — relapse prevention (rehospitalization in less than twelve months after previous hospitalization, nonadherence i.e. patient's own decision of discontinuation of medication for the period exceeding 2 weeks, clinically relevant affective symptoms manifestations, comorbid alcohol or psychoactive substance misuse and lack of social and/or familiar support) as well as patients own preference of long acting injections antipsychotics in the absence of contraindications for such treatment.

Benefit of long acting antipsychotics is the regular contact between patients and treatment teams, which provides the opportunity for greater therapeutic alliance and psychosocial support.

Psychiatry 2015; 12, 3: 119–127

Key words: LAI, long-acting injections, depot antipsychotics, schizophrenia treatment standards, treatment compliance

Wstęp

Leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki) są współcześnie podstawą leczenia osób z różnego rodzaju zaburzeniami psychicznymi. Szczególnie długodziałające postacie iniek-

cyjne leków przeciwpsychotycznych (LAI, *long-acting injections*), stanowią dziś jedną z najefektywniejszych strategii przeciwdziałania nawrotom schizofrenii [1]. Zastosowanie strategii zapobiegania nawrotom schizofrenii przy ich zastosowaniu jest kluczowe, ponieważ około połowa pacjentów z diagnozą schizofrenii, u których w związku z wystąpieniem epizodu psychozy zainicjowano leczenie

Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza,
Instytut Amici, ul. Wronia 45/U1, 00–870 Warszawa,
e-mail: bartosz.loza@amici.org.pl

przeciwpowrotne, przerywa je już w pierwszym miesiącu po opuszczeniu szpitala. To zjawisko samowolnego przerywania leczenia wiąże się z wieloma negatywnymi następstwami, w tym z wysokim ryzykiem nawrotu zaburzeń psychotycznych i w konsekwencji ze wzrostem ryzyka rehospitalizacji (efekt „obrotowych drzwi”), a także innymi negatywnymi zjawiskami, jak zachowaniami agresywnymi, samobójstwami czy postępującym pogarszaniem się funkcjonowania [2]. W tym kontekście zastosowanie długodziałających postaci iniekcyjnych leków przeciwpowrotnych w odstępach dwu- lub czterotygodniowych, lub w odstępach jeszcze dłuższych, nawet trzymiesięcznych umożliwia efektywne osiągnięcie celów terapeutycznych, utrzymanie stabilizacji stanu psychicznego osób chorych, zapobieganie nawrotom psychozy, przy zastosowaniu takiej metody terapii, której uciążliwość jest dla pacjentów znacznie mniejsza niż konieczność codziennego przyjmowania leków w formie doustnej.

W ostatnich latach wzrasta liczba dostępnych leków przeciwpowrotnych II generacji (atypowych) w postaci LAI (risperidon, paliperidon, olanzapina, aripiprazol), co w praktyce powinno prowadzić do zasadniczej zmiany wzorców współczesnego leczenia osób z diagnozą schizofrenii. Ponadto, zastosowanie kliniczne nowych leków przeciwpowrotnych LAI obejmuje już nie tylko schizofrenię, ale także zaburzenia schizoafektywne i dwubiegunowe, w tym postacią zaburzeń dwubiegunowych z szybką zmianą faz. Nie przypadkiem, szczególnie typ leczenia wpisany w sposób stosowania LAI, ściśle wiążący osobę pacjenta z terapeutami, tworzy warunki do systematycznej, wszechstronnej rehabilitacji. Zwiększeniem tych działań i **sensem terapii lekami w postaci LAI jest umożliwienie realizacji celów psychospołecznych leczenia**, ważnych z punktu widzenia pacjenta, jego osób bliskich oraz środowiska społecznego, a także społeczeństwa jako całości.

Pomimo oczywistych korzyści, udział terapii neuroleptykami LAI w całkowitej gamie sposobów prowadzenia leczenia osób z rozpoznaniem schizofrenii wynosi jednak w Polsce 7% (styczeń 2015). Z kolei wykorzystanie LAI w innych krajach sięga 31% (Finlandia). Nawet kraje odpowiadające Polsce poziomem rozwoju gospodarczego, jak Czechy i Węgry, wykorzystują LAI w leczeniu schizofrenii dwukrotnie częściej niż w Polsce. To miara zaniechań i wyzwań, które stoją przed nami. Z tego powodu zorganizowana została **I Międzynarodowa Konferencja Naukowa: Zastosowanie długodziałających leków przeciwpowrotnych** (Warszawa, 6–7 marca 2015). Była to pierwsza w Polsce konferencja w całości poświęcona wykorzystaniu właśnie długodziałających leków przeciwpowrotnych w psychiatrii. W jej trakcie zostały kompleksowo omówione koncepcje tej formy leczenia, zagadnienia farmakologiczne, sposoby podawania leków,

badania kliniczne nad skutecznością, doświadczenia międzynarodowe, a także przedyskutowane aspekty farmakoekonomiczne. Wszystkie te zagadnienia były pierwszy raz zaprezentowane kompleksowo w trakcie jednej, międzynarodowej konferencji naukowej. Kluczowe były wystąpienia i warsztaty dotyczące standaryzacji leczenia schizofrenii za pomocą leków w postaci LAI. Wnioski z tej dyskusji stały się podstawą dla niniejszej publikacji.

Rewolucja LAI w trzech aktach

1966

Pierwszym, typowym neuroleptykiem długodziałającym była wprowadzona w 1966 roku flufenazyne enantat [3]. Wkrótce potem ustalono, że najlepszą metodą oceny skuteczności stosowania LAI są „badania lustrzane” (*mirror study*), polegające na porównywaniu przebiegu leczenia i częstości nawrotów psychozy u tych samych pacjentów w okresie przed i po włączeniu terapii LAI, w odpowiednio długiej perspektywie. Już pierwsze trzy badania tego typu z lat 1971–1974 potwierdziły przewagę LAI nad postaciami doustnymi w zakresie skrócenia czasu i zmniejszenia liczby hospitalizacji [3]. Neuroleptyki były w ogóle drugą klasą leków, po środkach hormonalnych, w których zastosowano technologię powolnego uwalniania w organizmie.

2003

Pierwszym lekiem przeciwpowrotnym długodziałającym II generacji (atypowym) był risperidon (Rispolent Consta®), wprowadzony w 2003 roku. Była to w zasadzie „podwójna rewolucja”, ponieważ lek był faktycznie pierwszym nie-depot lekiem przeciwpowrotnym długodziałającym. Lek został technologicznie związany w mikrosferach, które stopniowo, w środowisku wodnym organizmu rozpuszczały się, minimalizując tym samym lokalny ból i miejscowy odczyn.

W następnych latach wprowadzono kolejne leki przeciwpowrotne atypowe w postaci LAI: w 2009 roku — paliperidon (Xeplion®) i olanzapinę (Zypadhera®), a w roku 2013 — aripiprazol (Maintena®). Zapowiadane są prace/ wprowadzenie kolejnych LAI (iloperidon, lurasidon).

2015

W maju 2015 roku dopuszczono do leczenia w Stanach Zjednoczonych **pierwszy lek przeciwpowrotny w postaci LAI działający przez 3 miesiące** (paliperidon — Invega Trinza®). W kontekście poruszonych wyżej zasadniczych zmian strategii terapeutycznych warto odnotować, że tym samym cała roczna terapia zamykałaby się w czterech iniekcjach (w kontraście do konieczności przyjęcia w tym samym czasie co najmniej 365 dawek tabletek w formie doustnej i przy wszystkich problemach,

które mogą być związane z doustną formą leczenia, jak brak współpracy czy proste zapominanie). Stanowi to zupełnie nową jakość w leczeniu. Można przyjąć, że kwestia przyjmowania leku zgodnie z zaleceniami lekarskimi została w dużej mierze praktycznie rozwiązana. Kierunek badawczy, by wydłużyć czasokres działania LAI, zaczyna dominować w badaniach nad poszukiwaniem form leczenia przeciwpsychotycznego w schizofrenii. Trwają na przykład prace nad jeszcze jedną wersją długodziałającego aripiprazolu, tym razem podawaną co 2 miesiące (Lauroxil®).

Na czym polega postęp w przypadku terapii LAI?

Współczesne leki przeciwpsychotyczne LAI to leki II generacji, **maksymalizujące skuteczność i minimalizujące objawy niepożądane** terapii, a także jej uciążliwość w wymiarze codziennego funkcjonowania. Ilość leku zawarta w pojedynczej iniekcji substancji terapeutycznej w postaci LAI jest ograniczona do zapewnienia niezbędnego efektu klinicznego.

Wykorzystanie LAI umożliwia zmianę jakościowych celów terapii. Intensywne i konsekwentne leczenie już **od pierwszego epizodu schizofrenii** jest decydujące rokowniczo dla całego dalszego przebiegu choroby [4, 5]. W przypadku wystąpienia wskazanego powyżej zjawiska powtarzającego się cyklu nawrotów psychozy, leczenia, przerwania leczenia i kolejnego nawrotu („drzwi obrotowe”) niekorzystne zmiany w mózgu będą postępować i w efekcie kumulować się z każdym kolejnym zaostrzeniem choroby. Wyniki badań dowodzą bowiem, że nawroty schizofrenii łączą się z aktywacją procesów neurotoksycznych, prowadzących do uszkodzenia mózgu [5]. Połączenie korzyści ze stosowania leków najnowszych — leków przeciwpsychotycznych II generacji, z podawaniem ich w formie długodziałającej — a więc w formie gwarantującej zachowanie ciągłości leczenia — zabezpiecza potrzeby pacjenta w sposób najpełniejszy w wielu wymiarach, poczynając od biologicznych po psychospołeczne. Przybliża osobę chorą do **najważniejszego celu terapii — poprawy funkcjonalnej (społecznej)** [6]. To „Święty Graal” współczesnych standardów terapii schizofrenii.

Jak wykorzystywana jest terapia LAI w Polsce i na świecie?

Szacuje się, że zaledwie 7% ogółu pacjentów ze schizofrenią jest w Polsce leczonych lekami przeciwpsychotycznymi długodziałającymi (styczeń 2015). W rzeczywistości, poziom ten jest prawdopodobnie i tak niższy z powodu tak zwanego równoległego eksportu (wywożenia leków poza Polskę z powodu różnic cenowych) i może wynosić w praktyce około 5%.

Obowiązująca od 1 stycznia 2012 roku ustawa refundacyjna konsekwentnie obniża ceny leków refundowanych w naszym kraju, wytwarzając tak zwany „odwrócony łańcuch dystrybucji leków” (hurtowy i detaliczny wywóz leków poza Polskę).

Tymczasem, u naszych najbliższych sąsiadów, o podobnym poziomie rozwoju ekonomicznego, wskaźniki wykorzystania LAI są zdecydowanie wyższe, to 14% w Republice Czeskiej i 15% na Węgrzech. W Finlandii wskaźnik ten osiąga 31%.

Co więcej, struktura stosowanych neuroleptyków w Polsce jest anachroniczna. W styczniu 2015 roku, spośród wszystkich podawanych neuroleptyków w jakiegokolwiek formie, nadal połowę w Polsce stanowiły ich postaci klasyczne (44% — I generacja, typowe v. 56% — II generacja, atypowe¹). W tej sytuacji nie dziwi, że udział terapii atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi LAI w Polsce wynosi zaledwie 31%. Pozostałe 69% to starsze leki typu depot — czyli klasyczne neuroleptyki w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu. W innych krajach te proporcje są zdecydowanie korzystniejsze: leki przeciwpsychotyczne atypowe LAI stanowią na Węgrzech 57%, w Republice Czeskiej — 90%, w Finlandii — aż 98%.

Należy oczekiwać, że odpowiednie wskaźniki wykorzystania leków przeciwpsychotycznych II generacji LAI będą rosły wraz z włączaniem kolejnych wskazań klinicznych spoza obszaru schizofrenii. To leki przeciwpsychotyczne LAI zostały jako pierwsze w ogóle zarejestrowane w takich stanach, jak zaburzenie dwubiegunowe z szybką zmianą faz (rysperydon LAI), a paliperidon jest wykorzystywany w leczeniu zaburzenia schizoafektywnego. Za taką tendencją przemawia fakt, że wzrost częstości stosowania leków przeciwpsychotycznych LAI jest na świecie wyraźny. W Stanach Zjednoczonych na przełomie 2013/2014 liczba recept na leki przeciwpsychotyczne LAI wzrosła o 22%, w porównaniu ze wzrostem o 3% recept na leki w postaci doustnej [7].

Co utrudnia stosowanie LAI?

Wprowadzenie neuroleptyków depot pod koniec lat 60. XX wieku zbiegło się niekorzystnie ze „złotymi latami” ruchu antypsychiatrii [3]. Nie sprzyjało to popularyzacji tej formy leczenia. Krytycy, nie rozumiejąc jeszcze wówczas korzyści w ogóle z długoterminowego leczenia schizofrenii, twierdzili, że leki depot są formą terapii ograniczającej wolność. Nie potrafiono wyważyć wszystkich racji. Ponadto, leki I generacji dawały wiele objawów ubocznych, skutecznie zniechęcając leczących i leczonych do ich stosowania. Nie potrafiono w pełni zbadać wielu podstawowych kwestii, na przykład bezpieczeństwa stosowania neuroleptyków w iniekcjach, a przede

¹ Na podstawie danych IMS: sprzedaż leków w klasach N05A1 i N05A9 w opakowaniach w roku 2014.

wszystkim dostrzec i wyjaśnić, że nie jest to takie same leczenie „tylko w iniekcji”, lecz terapia umożliwiająca realizację nowych celów i oferująca odmienną formułę prowadzenia leczenia.

Decydujące okazało się, być może, że sami psychiatrzy nie byli przekonani do nowej formy leczenia. Można wręcz postawić paradoksalną hipotezę, że od samego początku to niepewność psychiatrów, ich psychologiczny opór przyczynił się w głównej mierze do ograniczonego wykorzystania neuroleptyków w formie iniekcji. Nawet współcześnie, większość pacjentów i ich opiekunów (67%) nie jest w ogóle informowana o możliwych, alternatywnych formach terapii [8].

Jak to możliwe, że lekarze i pacjenci nie rozmawiają o LAI?

Wiele prac analizujących trudności we współpracy w leczeniu osób ze schizofrenią, koncentruje się na postawach pacjenta [27]. Komunikacja jest jednak zawsze dwustronna. Dopiero współcześnie rozumiano, jak wiele słabo uświadomianych nastawień reguluje leczenie LAI [9–13], od archaicznych obaw związanych z lekami I generacji do prostych pytań, jak działa nowa forma leczenia. Rozwiązanie większości tych kwestii wiedzie poprzez psychoedukację. Patel [9] zwrócił uwagę, że podobnie jak w psychoterapii, jedynym sposobem ostatecznego poradzenia sobie z wątpliwościami jest przeżycie, osobiste doświadczenie kuracji LAI. Potwierdzają to badania Heresa i wsp. [11], według których pacjenci nigdy niestosujący LAI akceptowaliby takie leczenie w 23% przypadków, mający doświadczenia z LAI — w 45%, a obecnie przyjmujący LAI akceptują to leczenie aż w 73% przypadków.

Jaeger i Rossler [10] opublikowali badanie dotyczące paradoksalnych nastawień do leczenia LAI. Po pierwsze, 75% psychiatrów było przekonanych, że informowało pacjentów o możliwości leczenia LAI, natomiast prawie 80% pacjentów wskazywało na brak takiej informacji, zaś 90% na to, że lekarz nigdy im nie proponował zmiany leków na LAI. Autorzy uznali, że ograniczeniem leczenia LAI jest brak informacji na ten temat ze strony psychiatrów lub nawet zjawisko, w którym psychiatrzy są przekonani, że mówili pacjentowi o tej formie leczenia, podczas gdy naprawdę nie udzielali takich informacji. Autorzy ci wskazali, że może tworzyć się „zakłety krąg” negatywnego sprzężenia zwrotnego, w którym psychiatrzy oczekują (mylnie) negatywnego nastawiania pacjentów wobec LAI, toteż nie zapewniają im na ten temat informacji i kreują lub wzmacniają negatywne nastawiania pacjentów. Potwierdzeniem tego rodzaju sposobu myślenia mogą być wyniki badań Heresa i wsp. [13] dotyczące zastosowania LAI w pierwszym epizodzie psychozy. Ujawniły one, że psychiatrzy nie proponują tego rodzaju leczenia pacjentom, ponieważ są

przekonani, że ci nie zaakceptowaliby takiej formy terapii, skoro nie doświadczyli jeszcze nawrotu psychozy.

Wszystkie te analizy podkreślają, że na sukces terapii składa się przekonanie zarówno pacjenta, jak i jego lekarza. Już obecnie widać, jak siła obiektywnych korzyści z leczenia LAI szybko „naprawia” tego typu błędne nastawienia [7].

Korzyści ze stosowania terapii LAI II generacji

Dopiero współcześnie, wraz z wprowadzeniem leków przeciwpsychotycznych II generacji, potwierdzono, że terapia LAI nie wiąże się ze wzrostem częstości takich zagrożeń, jak ostre objawy pozapiramidowe, późne dyskinezy czy złośliwe zespoły neuroleptyczne [6]. Całkowita, miesięczna dawka substancji leczniczej podawanej w postaci LAI jest z reguły niższa od dawki tej substancji przyjmowanej w trakcie terapii tym samym lekiem w formie doustnej, a korzyści dla bezpieczeństwa ze stabilnego poziomu — ogromne [14]. Długodziałające postaci leków przeciwpsychotycznych oferują:

wyższą skuteczność,

- lepszą tolerancję,
- stabilizację nastroju
- stabilizację zachowania,
- poprawę funkcji poznawczych.

Leki przeciwpsychotyczne LAI są skuteczne w przełamaniu lekooporności, a przede wszystkim **rzekomej lekooporności** — związanej z błędami w realizacji terapii. Osoby chore stopniowo odzyskują zaufanie otoczenia, stają się bardziej kompetentne, asertywne społecznie. Taki wzorzec leczenia pozwala na odejście od staromodnej „kontroli” objawów chorobowych i przejście do nowoczesnego leczenia, przywracającego przerwany przez wystąpienie choroby, rozwój pacjenta w wymiarze osobistym, funkcjonowania społecznego i zawodowego oraz w wymiarze uczestniczenia w życiu społecznym. Terapia LAI mieści się w postulatach **reformy polskiej psychiatrii**, zmierzających do rozwoju leczenia środowiskowego (a nie głównie interwencyjnego, szpitalnego).

Genius loci — poradnia LAI z odrębnym świadczeniem wyskospecjalistycznym LAI

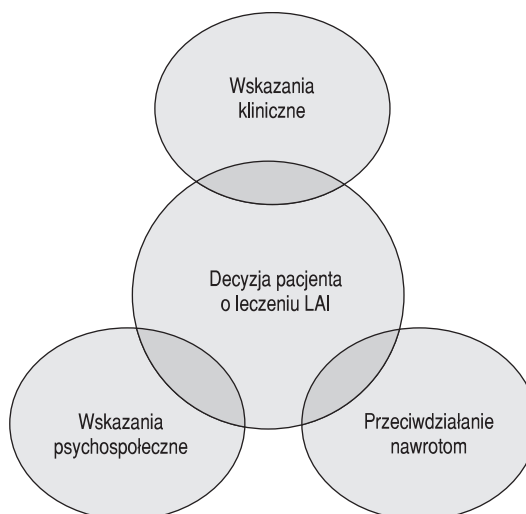
Długodziałające leki przeciwpsychotyczne II generacji tworzą warunki do realizacji nowych celów klinicznych. Kluczowe znaczenie dla skutecznego rozpoczęcia terapii LAI ma przekroczenie w rozmowie z pacjentem granicy nieufności uwarunkowanej brakiem wiedzy czy pewnymi uprzedzonymi przekonaniami (często uprzedzeniami) oraz brakiem rzetelnych informacji. Pozyskanie zaufania oraz zapewnienie informacji z reguły powoduje, że osoba chorująca zmienia poglądy i akceptuje terapię LAI na podstawie spodziewanych rzeczywistych korzyści. Pod-

jęcie tych wyzwań wymaga odpowiednich, zaawansowanych kompetencji personelu, działań organizacyjnych i odpowiedniej refundacji — która udostępnia leki, a nie ogranicza ich stosowanie w jawny lub ukryty sposób, a także wsparcia systemu prawnego.

Leki przeciwpsychotyczne LAI są podawane pacjentom w ramach różnych jednostek organizacyjnych systemu ochrony zdrowia (jak poradnie zdrowia psychicznego, gabinety psychiatryczne, oddziały szpitalne i dzienne, zespoły leczenia środowiskowego), dając pacjentowi możliwość terapii we własnym środowisku, i zapewniając poczucie niezależności i kontroli nad własną chorobą i życiem. Taka forma leczenia przyczynia się do zmniejszenia stygmatyzacji chorych. Wzrasta jednak przekonanie, że wysoka jakość długoterminowej terapii LAI zależy w dużym stopniu od kompetencji świadczeniodawców, te zaś powinny być odpowiednio opracowane w zakresie zakresu i standardów opieki i następnie konsekwentnie wprowadzane w życie. Podnoszony w trakcie wymienionej I Międzynarodowej Konferencji **postulat tworzenia specjalistycznych poradni LAI** wynika w związku z tym z intencji poprawy zakresu i jakości opieki psychiatrycznej nad osobami leczonymi z rozpoznaniem schizofrenii. Pracownicy takiej specjalistycznej poradni powinni być w stanie przeprowadzić nie tylko sam zabieg, ale także prowadzić intensywną, systematyczną psychoedukację, przekonać, a następnie utrzymać zainteresowanie pacjenta i jego rodziny leczeniem LAI, zapewnić faktyczny dostęp do leków oraz zorganizować całokształt programowej rehabilitacji pacjenta. Biorąc pod uwagę trudności, które można spotkać w leczeniu schizofrenii, warto jednak pamiętać, że kompleksowa terapia schizofrenii przynosi korzystniejsze efekty niezależnie od formy leku, jaką otrzymuje chory, szczególnie gdy odbywa się w środowisku pacjenta, jest dostosowana do jego jednostkowych potrzeb i angażuje do współpracy jego rodzinę i inne osoby mu bliskie.

Światowe algorytmy leczenia LAI

Historia algorytmów uwzględniających leki przeciwpsychotyczne w postaci LAI, jest zadziwiająco krótka. **Pierwsza** kompleksowa propozycja pochodzi z 1998 roku i stwierdza właściwie to, co oczywiste, że stosowanie LAI należy rozważyć „u każdego pacjenta ze schizofrenią, u którego jest wskazane długoterminowe leczenie” [15]. W późniejszym czasie zalecano leki przeciwpsychotyczne w postaci LAI przede wszystkim u tych pacjentów, u których występują nawroty z powodu częściowego lub całkowitego braku współpracy [16]. Pierwsza propozycja algorytmu (*Texas Medication Algorithm*), w którym dopuszczono terapię lekami przeciwpsychotycznymi w postaci LAI **w każdym epizodzie schizofrenii**, pojawiła się w 2007 roku, chociaż nadal warunkowano to brakiem współpracy [17].



Rycina 1. Podstawowe grupy wskazań do stosowania długodziałających leków przeciwpsychotycznych iniekcyjnych (LAI) u pacjentów ze schizofrenią (ideogram)

Figure 1. Main indications for long-acting injectable (LAI) antipsychotics in patients with schizophrenia

Kolejna nowość pojawiła się w standardzie NICE z 2009, gdzie wskazano na możliwość zastosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI po każdym ostrym epizodzie **u pacjentów, którzy preferują terapię w formie LAI** (choć nadal w przypadkach braku współpracy) [18]. Współcześnie, publikowane są standardy, w których podkreśla się **pozytywną decyzję pacjenta**, a właściwie — wspólną, zgodną decyzję zarówno lekarza, jak i pacjenta odnośnie do inicjacji leczenia za pomocą leków przeciwpsychotycznych w postaci długodziałających iniekcji [19].

Najnowsze standardy odnoszą się już wprost do zastosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI **po pierwszym epizodzie schizofrenii** [20] i podkreślają, że celem tego typu leczenia jest równocześnie przeciwdziałanie nawrotom, ale też utrzymanie kompetencji społeczno-zawodowych pacjentów [21]. Tym samym wskazuje się na równowagę dwóch celów leczenia LAI: celów klinicznych i psychospołecznych. To nowoczesne podejście nie stoi w sprzeczności z bardziej tradycyjnym wskazaniem — w przypadkach pacjentów z ograniczoną współpracą lub jej brakiem; wiadomo że po pierwszym epizodzie schizofrenii nawrotowość przekracza 70% w ciągu roku [22]. Formuluje się też postulaty, że terapie lekami przeciwpsychotycznymi w postaci LAI są wręcz najlepszą propozycją dla pacjentów po pierwszym epizodzie schizofrenii [22].

Rozwój wskazań do stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI koncentruje się więc w **trzech głównych domenach** (cele kliniczne, społeczne i przeciwdziałanie nawrotom). Podkreślane jest też szczególne znaczenie wypracowania pozytywnego sta-

nowiska pacjenta, wszechstronnie poinformowanego i akceptującego terapię LAI. Przedstawiono to w formie ideogramu (ryc. 1) i uwzględniono w zaproponowanych poniżej standardach leczenia.

Standaryzacja długoterminowego leczenia schizofrenii za pomocą leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI musi uwzględnić wiele czynników. Zarówno tych bardziej tradycyjnych, zakładających, iż to brak współpracy jest główną przeszkodą w leczeniu [14], jak i bardziej współczesnych koncepcji, że pierwszy epizod psychozy jest tym najbardziej optymalnym wskazaniem do terapii w formie LAI [21, 22]. Co ważne, łącznie, suma różnych aspektów samego leczenia decyduje aż w połowie o końcowym poziomie skuteczności [11]. Uzasadnia to wszelkie działania, jak unowocześnianie standardów terapii, które zmierzają do poprawy tej skuteczności. Rezultatem **I Międzynarodowej Konferencji Naukowej: Zastosowanie długodziałających leków przeciwpsychotycznych** (Warszawa, 6–7 marca 2015) było sformułowanie standardów dla stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI. Uwzględniały one treść wystąpień wykładowców krajowych i zagranicznych oraz wnioski z końcowej debaty. Merytorycznie, ogół zasad stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI uporządkowano w trzech podgrupach: podstawowych wskazań klinicznych, zaleceń towarzyszących oraz dodatkowych zastrzeżeń.

A. Podstawowe wskazania kliniczne do stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI w schizofrenii:

1. Niezadawalająca poprawa kliniczna:
 - pogorszenie funkcjonowania poznawczego pomimo ustąpienia objawów wytwórczych,
 - zespół nasilonych objawów rezydualnych,
 - nietolerancja doustnego leczenia,
 - hospitalizacja przekraczająca 30 dni.
2. Niezadawalająca poprawa funkcjonalna:
 - niepodjęcie pracy,
 - niepodjęcie nauki,
 - znaczące ograniczenie aktywności społecznej,
 - konflikty w rodzinie.
3. Wysokie ryzyko nawrotów (profilaktyka nawrotów):
 - ponowna hospitalizacja w okresie < 12 miesięcy,
 - przerwa w farmakoterapii doustnej trwająca > 2 tygodni,
 - współistnienie znaczących zaburzeń afektywnych,
 - przyjmowanie aktualnie substancji psychoaktywnych i/lub alkoholu,
 - brak efektywnego wsparcia środowiskowego.
4. Decyzja pacjenta o leczeniu LAI (przy braku przeciwwskazań).

B. Zalecenia towarzyszące:

1. Każdy pacjent ze schizofrenią powinien zostać poinformowany o możliwości leczenia lekiem w postaci LAI.

2. Stosowanie leków przeciwpsychotycznych LAI jest uzasadnione w każdej fazie rozwoju schizofrenii, od pierwszego epizodu do fazy rezydualnej i ma charakter opcjonalny, pierwszorazowy.
3. Terapia lekami przeciwpsychotycznymi w postaci LAI powinna być realizowana w szczególności w warunkach psychiatrii środowiskowej.
4. Terapia lekami przeciwpsychotycznymi w postaci LAI powinna być skojarzona z oddziaływaniami psychospołecznymi, w tym z psychoedukacją, rehabilitacją i innymi dostępnymi oddziaływaniami psychospołecznymi.
5. Wybór typu leku przeciwpsychotycznego stosowanego w terapii LAI powinien być dokonywany w sposób zindywidualizowany.
6. Największe korzyści dla pacjenta stwarza terapia na najniższym, skutecznym poziomie dawek substancji terapeutycznej podawanej w formie LAI.
7. Leczenie lekami przeciwpsychotycznymi w postaci LAI powinno być oparte na przesłankach medycznych i nie powinno być ograniczane przez system barier dotyczących refundacji oparty na innych przesłankach niż wynikające z konieczności zapewniania osobom chorym skutecznej opieki, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną.

C. Zastrzeżenia:

1. **Terapia** lekami przeciwpsychotycznymi w postaci LAI nie jest formą bezpośredniej kontroli zachowań.
2. Terapia lekami przeciwpsychotycznymi w postaci LAI u pacjentów z przebyłym złośliwym zespołem neuroleptycznym jest obciążona podwyższonym ryzykiem nawrotu tego zespołu.
3. Większość nawrotów schizofrenii, po leczeniu lekiem przeciwpsychotycznym w postaci LAI, występuje po przejściu na formę doustną tego samego leku.

Omówienie

W przypadku wskazań A1 i A2 zastosowano generalne kryterium **niezadawalającej poprawy**, by pozostawić możliwość zindywidualizowanej oceny klinicznej i funkcjonalnej. Oba główne wskazania zostały uszczegółowione czterema podpunktami. Celem tych działań jest podjęcie jak najwcześniej systematycznej farmakoterapii tak, by przeciwdziałać postępującym zmianom w ośrodkowym układzie nerwowym oraz utracie możliwości uzyskania istotnej poprawy klinicznej i funkcjonalnej [4, 23, 24]. Systematyczna terapia lekami przeciwpsychotycznymi II generacji chroni substancję szarą ośrodkowego układu nerwowego, natomiast leki starsze, neuroleptyki I generacji tej ochrony nie zapewniają [5]. Siła kryteriów klinicznych i funkcjonalnych jest zbliżona [21]. Raporty dotyczące deterioracji klinicznej i funkcjonalnej wskazują, że oba zjawiska przebiegają praktycznie równolegle [25, 26]. We wskazaniu A3 w sposób celowy odstąpiono od uży-

wania ocennych określić, typu „dostosowanie się” (*adherence*) czy „współpraca” (*compliance*). Faktycznie, nie są one bezwzględnie konieczne dla opisu zjawiska różnych form nieciągłości (niesystematyczności lub przerwania) leczenia, natomiast mogą sugerować konfrontacyjny czy opozycyjny charakter nieprzyjmowania leków. Tymczasem rezygnacja z leków przez chorych na schizofrenię jest zjawiskiem złożonym, wynika między innymi z zaburzeń poznawczych. Kryteria czasowe, uprawniające do podjęcia leczenia za pomocą leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI (A3-1: dwunastomiesięczne oraz A3-2: dwutygodniowe) są dość powszechnie uwzględniane w badaniach klinicznych czy badaniach ryzyka nawrotów, zarówno krótkoterminowych, kilkutygodniowych [27], jak i dłuższych, wielomiesięcznych [23].

W odniesieniu do A4, należy podkreślić, że zdecydowana większość pacjentów nie ma w ogóle oferowanych terapii lekami przeciwpsychotycznymi w postaci LAI [8–11, 13]. Oblicza się, że tylko jednemu na 10 pacjentów z pierwszym epizodem schizofrenii oferuje się leczenie w formie LAI, głównie z powodu konserwatywnych postaw lekarzy [28]. Tymczasem, wbrew apriorycznym obawom, jedynie mniejszość (37%) pacjentów jest negatywnie ustosunkowana na początku do takiej oferty. Co więcej, można stosunkowo łatwo zmienić początkowo negatywną decyzję u większości pacjentów (58%). Nie można więc twierdzić, że opór pacjentów jest czynnikiem dominującym w odniesieniu do niskiej częstości stosowania postaci LAI, można natomiast założyć, że na pewno nie ma w tym zakresie właściwej komunikacji. Ofertę terapii w formie LAI należy traktować jako realizację praw pacjentów. Wprost jest to postulowane w standardzie B1.

Zalecenie B2 wynika ze współczesnych dowodów na szybką deteriorację kliniczną i biologiczną ośrodkowego układu nerwowego w okresie wczesnej schizofrenii [4, 23]. Zachęca to, by podejmować terapię możliwie jak najwcześniej. Tempo deterioracji w naturalnym przebiegu schizofrenii jest takie, że podczas każdego kolejnego zaostrzenia jeden na sześciu pacjentów nie uzyskuje poprawy klinicznej [26]. Każde kolejne zaostrzenie leczy się znacząco dłużej [24]. Zalecenia B3 i B4 podkreślają łącznie znaczenie zastosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI dla rozwoju psychiatrii środowiskowej i rehabilitacji. Terapia LAI oferuje najlepsze rozwiązanie dla psychiatrii środowiskowej (B3) i powinna być praktykowana w połączeniu z kompleksowymi oddziaływaniami psychospołecznymi i rehabilitacyjnymi. Terapia trwająca 35 miesięcy retrospektywa stosowania risperydonu w postaci LAI w Wielkiej Brytanii wykazała, że ten typ leczenia zredukował liczbę hospitalizacji o połowę, a liczbę hospitalizacji bez zgody — niemal 4-krotnie [29]. Co więcej, nawet jeśli dochodzi do hospitalizacji osoby leczącej się LAI, całkowita liczba dni hospitalizacji jest o połowę mniejsza.

Zalecenie B5 indywidualizuje wybór leku

Zalecenie B6 zarówno potwierdza istotę leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI — leczenie na najniższym, optymalnie dobranym poziomie dawkowania, jak i zachęca do praktykowania monoterapii przy stosowaniu tej grupy leków. Jednym ze źródeł politerapii lekami stosowanymi w leczeniu schizofrenii jest rzekoma nieskuteczność leczenia, tak naprawdę wynikająca z nieregularności lub przerw w ich przyjmowaniu.

Zalecenie B7 jest próbą uporządkowania relacji pomiędzy wskazaniami klinicznymi (medycznymi) do wprowadzenia i kontynuacji określonego sposobu terapii oraz ograniczeniami wynikającymi z niemedycznych, w istocie ekonomicznych przesłanek. Obecny system refundacji w Polsce miesza te dwie sfery, poszukując ekonomicznych oszczędności i ukrywając je za systemem pseudomedycznych instrukcji, typu konieczności wykazania „udokumentowanego uporczywego braku współpracy”.

Ostrzeżenie C1 ma przeciwdziałać percepcji i wykorzystaniu leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI w sposób anachroniczny, zgodnie z negatywną tradycją neuroleptyków depot, zapoczątkowaną w latach 60. XX wieku, jako środków kontroli zachowań. Faktycznie, współczesne leki w postaci LAI równoważą zachowania, ale nie poprzez sedację, tylko w wyniku wyższej skuteczności terapii.

Zalecenie C2 to względne ostrzeżenie. Zwiększona dawka jednorazowa leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI nie przekłada się na zwiększone ryzyko złośliwego zespołu neuroleptycznego [6]. Przeciwnie, całkowita dawka miesięczna substancji podanej w postaci LAI jest niższa od przyjmowanej w formie tabletek doustnych, a nasilenie objawów pozapiramidowych — niższe. Chodzi wyłącznie o przypadki złośliwego zespołu, które zaistniały przed wprowadzeniem leku w postaci LAI.

Ostrzeżenie C3 wynika z badań nad ryzykiem nawrotów w przebiegu terapii lekami przeciwpsychotycznymi w postaci LAI. Największe ryzyko jest pośrednie, wynika z przejścia z terapii w formie LAI na formę doustną leczenia [30]. W istocie więc, rezygnacje z leczenia dotyczą nie samych postaci LAI, tylko już doustnych leków przeciwpsychotycznych. W praktyce klinicznej, należy być ostrożnym w sytuacji niejasnych próśb pacjenta, by przejść na doustną formę leku, bo „przecież to ten sam lek”.

Podsumowanie

Niezwykle jest to, że wystarczyłoby w Polsce aktywizacja zawodowa 1% pacjentów ze schizofrenią, by — na podstawie własnej analizy aktualnych wydatków NFZ i ZUS — zaoszczędzić około 30 milionów złotych rocznie, tj. budżet jednego dużego szpitala psychiatrycznego. Dziś aktywnych zawodowo w Polsce pozostaje zaledwie 7% pacjentów po pięciu nawrotach schizofrenii [25]. Leczenie LAI jest tu

podstawowym środkiem zaradczym i postulatem na rzecz zmiany tej sytuacji. Nawet częściowe rezultaty, jak opóźnienie kolejnego nawrotu, zmniejszenie nasilenia objawów psychotycznych itp., to cele warte realizacji [19, 24].

Niestety, nie wszystkie nowoczesne preparaty leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI są refundowane, a **instrukcje refundacyjne** dostępnych leków do tego stopnia restrykcyjne, że nie każdy chory na schizofrenię ma dostęp do nowoczesnego leczenia. Konstrukcja tych restrykcji, w swojej istocie — ograniczeń ekonomicznych, przyjmuje formę pseudomedyczną (np. konieczność wykazania „udokumentowanego uporczywego braku współpracy”). Są to restrykcje potępiane przez medyczne autorytety i profesjonalne towarzystwa naukowe.

Nie można również zaakceptować, że spośród beneficjentów leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI **wykluczeni zostali pacjenci z innymi niż schizofrenia zaburzeniami** — przewlekłymi psychozami, zaburzeniem schizoafektywnym oraz zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym. Przebieg tych chorób jest medycznie i społecznie podobnie ciężki, jak w przypadku schizofrenii, a administracyjne wykluczenie nieuzasadnione. Nie tylko teoretyczne ekstrapolacje, ale również wystarczające dowody naukowe uzasadniają objęcie leczeniem LAI tych grup pacjentów.

Proponowane nowe standardy stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI biorą pod uwagę w pierwszej kolejności potrzeby medyczne pacjentów. Nie znaczy to jednak, że realizacja tego typu standardów jest szczególnie kosztowna lub wręcz nieopłacalna dla systemu ochrony zdrowia. Przeciwnie, **farmakoekonomiczny bilans** stosowania form LAI jest korzystny zarówno dla pacjentów, jak i dla całego systemu. Upowszechnienie stosowania leków w postaci LAI ogranicza liczbę hospitalizacji w przybliżeniu dwukrotnie, a same pobyty w szpitalach są znacząco skrócone, nawet o połowę. Całkowite koszty leczenia schizofrenii mogą być dwukrotnie mniejsze dzięki zastosowaniu leków w formie LAI [26].

Prezentowane standardy oraz idące za nimi efekty utrwalają i promują główny, współczesny cel farmakoterapii schizofrenii — **poprawę funkcjonalną**. Obecnie wdrażany **nowy model polskiej psychiatrii**, jej deinstytucjonalizacja i rozwój świadczeń środowiskowych, o ile ma osiągnąć swoje cele, musi uwzględnić zdecydowanie większy udział długoterminowego leczenia lekami przeciwpsychotycznymi w formie iniekcji o przedłużonym działaniu. Proponowane standardy farmakoterapii, przy wykorzystaniu leków w postaci LAI, mogą w tym znacząco pomóc.

Streszczenie

Schizofrenia to choroba neurodegeneracyjna, w przebiegu której występują częste, niszczące funkcjonowanie nawroty. Aby poprawić rokowanie długoterminowe, ważne jest, by zapewnić pacjentom ze schizofrenią najsukuteczniejsze leczenie już od pierwszego epizodu. Leki przeciwpsychotyczne, w formie iniekcji o przedłużonym działaniu (LAI), zwłaszcza atypowe, są jednym z najlepszych rozwiązań zwiększających współpracę i zmniejszających ryzyko nawrotów. Niestety, w Polsce niewielu psychiatrów stosuje leki przeciwpsychotyczne LAI u chorych na schizofrenię (< 7%), znacznie mniej niż w innych, sąsiednich krajach. Z tego powodu autorzy niniejszej pracy zaproponowali nowy algorytm postępowania w leczeniu schizofrenii przy wykorzystaniu leków przeciwpsychotycznych LAI. Omówiono korzyści i trudności związane z proponowanym standardem leczenia schizofrenii za pomocą LAI.

Podstawowe wskazania kliniczne do stosowania leków przeciwpsychotycznych w postaci LAI w schizofrenii to: niezadowolająca poprawa kliniczna (pogorszenie funkcjonowania poznawczego pomimo ustąpienia objawów wytwórczych, zespół nasilonych objawów rezydualnych, nietolerancja doustnego leczenia, hospitalizacja przekraczająca 30 dni), niezadowolająca poprawa funkcjonalna (niepodjęcie pracy, niepodjęcie nauki, znaczące ograniczenie aktywności społecznej, konflikty w rodzinie), wysokie ryzyko nawrotów — profilaktyka nawrotów (ponowna hospitalizacja w okresie < 12 miesięcy, przerwa w farmakoterapii doustnej trwająca > 2 tygodni, współistnienie znaczących zaburzeń afektywnych, przyjmowanie aktualnie substancji psychoaktywnych i/lub alkoholu, brak efektywnego wsparcia środowiskowego), decyzją pacjenta o leczeniu LAI (przy braku przeciwwskazań).

Korzyści ze stosowania leków przeciwpsychotycznych w iniekcjach o przedłużonym działaniu obejmują także regularny kontakt pomiędzy pacjentem a zespołem leczącym, co stwarza możliwość wzmocnienia przymierza terapeutycznego oraz prowadzenia terapii psychospołecznych.

Psychiatria 2015; 12, 3: 119–127

Słowa kluczowe: LAI, leki przeciwpsychotyczne w iniekcjach o przedłużonym działaniu, neuroleptyki depot, standardy terapii schizofrenii, współpraca w leczeniu

Piśmiennictwo

1. Tiihonen J., Haukka J., Taylor M., Haddad P.M., Patel M.X., Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2011; 168: 603–609.
2. Tiihonen J., Wahlbeck K., Lönnqvist J. i wsp. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006; 333: 224.
3. Johnson D.A.W. Historical perspective on antipsychotic long-acting injections. *Br. J. Psychiatry* 2009; 195: 7s–12s.
4. Cahn W., van Haren N.E., Hulshoff Pol H.E. et al. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 2006; 189: 381–382.
5. Vita A., De Peri L., Deste G., Barlati S., Sacchetti E. The effect of antipsychotic treatment on cortical gray matter changes in schizophrenia: does the class matter? A meta-analysis and meta-regression of longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Biol. Psychiatry* 2015; 78: 403–412.
6. Brissos S., Veuilla M.R., Taylor D., Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2014; 4: 198–219.
7. Fidler B. Alkermes Scores Phase 3 Win for Long-Lasting Schizophrenia Drug. Exome 08.04.2014. <http://www.xconomy.com/boston/2014/04/08/alkermes-scores-phase-3-win-for-long-lasting-schizophrenia-drug/>; 15.08.2015.
8. Potkin S., Bera R., Zubek D., Lau G. Patient and prescriber perspectives on long-acting injectable (LAI) antipsychotics and analysis of in-office discussion regarding LAI treatment for schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 261.
9. Patel M.X. Stosunek pracowników ochrony zdrowia i pacjentów do leków w postaci LAI. W: Haddad P., Lambert T., Lauriello J. (red.). *Leki przeciwpsychotyczne w iniekcjach o przedłużonym działaniu*. Gdańsk, 2011.
10. Jaeger M., Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatr. Res.* 2010; 175: 58–62.
11. Heres S., Reichhart T., Hamann J., Mendel R., Leucht S., Kissling W. Psychiatrists' attitude to antipsychotic depot treatment in patients with first-episode schizophrenia. *Europ. Psych.* 2011; 26: 291–301.
12. Murawiec S. Leki przeciwpsychotyczne II generacji w iniekcjach o przedłużonym działaniu w polu skojarzeniowym psychiatrii. *Psychiatria* 2014; 11: 23–28.
13. Heres S., Schmitz F.S., Leucht S., Pajonk F.G. The attitude of patients towards antipsychotic depot treatment. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2007; 22: 275–282.
14. Olivares J.M., Sermon J., Hemels M., Schreiner A. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Ann. Gen. Psychiatry* 2013; 12: 32.
15. Kane J.M., Aguglia E., Altamura A.C. i wsp. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. European Neuropsychopharmacology Consensus Conference in Siena, Italy. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1998; 8: 55–66.
16. Lehman A.F., Lieberman J.A., Dixon L.B. i wsp. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. American Psychiatric Association, Steering Committee on Practice Guidelines. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161 (2 supl.): 1–56.
17. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF i wsp. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. *J. Clin. Psychiatry* 2007; 68: 1751–1762.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (update). NICE Clinical Guidelines; no. 82: London 2009.
19. Llorca P.M., Abbar M., Courtet P., Guillaume S., Lancrenon S., Samalin L. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 340.
20. Kim S., Solari H., Weiden P.J., Bishop J.R. Paliperidone palmitate injection for the acute and maintenance treatment of schizophrenia in adults. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6: 533–545.
21. Kim S.W., Lee Y.H., Jang J.E., Yoo T., Kim J.M., Shin I.S., Yoon J.S. Comparison of attitudes toward long-acting injectable antipsychotics among psychiatrists and patients. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 28: 80–86.
22. Emsley R., Oosthuizen P.P., Koen L., Niehaus D.J., Martinez G. Symptom recurrence following intermittent treatment in first-episode schizophrenia successfully treated for 2 years: a 3-year open-label clinical study. *J. Clin. Psychiatry* 2012; 73: 541–547.
23. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M. i wsp. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1999; 56: 241–247.
24. Lieberman J.A., Alvir J.M., Koreen A. i wsp. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14 (3 supl.): 135–215.
25. Kiejna A., Piotrowski P., Adamowski T. Schizofrenia. Perspektywa społeczna. Sytuacja w Polsce. Polskie Towarzystwo Psychiatryczne, Warszawa 2013.
26. Wiersma D., Nienhuis F.J., Slooff C.J., Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr. Bull* 1998; 24: 75–85.
27. Weiden P.J., Kozma C., Grogg A., Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr. Serv.* 2004; 55: 886–891.
28. Kirschner M., Theodoridou A., Fusar-Poli P., Kaiser S., Jäger M. Patients' and clinicians' attitude towards long-acting depot antipsychotics in subjects with a first episode of psychosis. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2013; 3: 89–99.
29. Niaz O.S., Haddad P.M. Thirty-five months experience of risperidone long-acting injection in a UK psychiatric service including a mirror-image analysis of in-patient care. *Acta Psychiatr. Scand.* 2007; 116: 36–46.
30. Taylor D.M., Fischetti C., Sparshatt A., Thomas A., Bishara D., Cornelius V. Risperidone long-acting injection: a prospective 3-year analysis of its use in clinical practice. *J. Clin. Psychiatry* 2009; 70: 196–200.
31. Olivares J.M., Rodriguez-Martinez A., Burón J.A., Alonso-Escolano D., Rodriguez-Morales A; e-STAR Study Group. Cost-effectiveness analysis of switching antipsychotic medication to long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia: a 12- and 24-month follow-up from the e-STAR database in Spain. *Appl. Health Econ Health Policy* 2008; 6: 41–53.