

COMPLIANCE V LÉČBĚ SCHIZOFRENIE

MUDr. Luboš Janů, Ph.D., MUDr. Sylva Racková

Psychiatrická klinika FN a LF UK v Plzni

Compliance je zásadním faktorem pro dlouhodobou léčbu schizofrenie. Zhruba 50% schizofreniků je noncompliantních, což vede často k rehospitalizaci. Důvody jsou rozličné. Významný je náhled onemocnění a přijetí medikace. Vedlejší účinky, zejména subjektivně nepříjemné, jsou častým důvodem přerušení medikace. Novější antipsychotika nejsou nežádoucích účinků prosta. V textu jsou zmiňovány možnosti edukačních programů, minimalizace nežádoucích účinků, vliv choroby a charakteristik pacientů.

Klíčová slova: compliance, schizofrenie, antipsychotika, adherence, relaps.

COMPLIANCE IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

Compliance is a principal factor in the long-term treatment of schizophrenia. About 50% of schizophrenics are noncompliant. Noncompliance with antipsychotic medication leads to rehospitalization. The reasons for being noncompliant are different. Insight of schizophrenia and acceptance of medication are important. Adverse events, subjectively unpleasant, are often reason for antipsychotic discontinuation. Novel antipsychotics are not clear of adverse events. Educational multiapproach programs, minimalisation of adverse events possibilities, influence of the illness and patients characteristics are discussed.

Key words: compliance, schizophrenia, antipsychotics, adherence, relaps.

Úvod

Budeme-li překládat slovo compliance do češtiny přesně, dozvíme se ze slovníku, že znamená soulad, poddajnost nebo spolupráci. Přestože významově nejbližší je „dodržování doporučených postupů léčby“, výraz se většinou nepřekládá, protože nevyjadřuje přesně jeden český význam. Často je **compliance zaměňována s adherencí**, kterou označujeme dodržování (příchýlnost k) medikamentózní léčby. Tedy míru užívání farmak, zde antipsychotik. Compliance vyjadřuje širší terapeutické postupy. V následujícím textu používáme termíny dle původních sdělení.

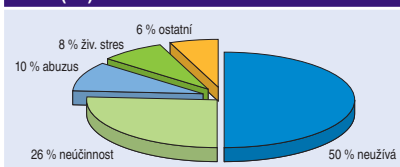
Schizofrenie je závažné onemocnění týkající se cca 1% populace, kde je obecně noncompliance předpokládána. Dopad onemocnění je neblahý nejen pro jedince, jeho kvalitu života, rodinu, event. pečovatele, ale i pro celou společnost prostřednictvím ekonomické zátěže chronickým onemocněním. Jedinou ověřeně účinnou léčbou akutní i profylaktické fáze a zábranou relapsu schizofrenie je podávání antipsychotik. **Noncompliance je při léčbě antipsychotiky častá, je zásadním faktorem pro další vývoj onemocnění.**

Relapsy schizofrenie

U pacientů léčených pro schizofrenii dochází často k znovuzplanutí onemocnění a tím k dalším hospitalizacím. V prospektivní studii zrelabovalo 48% pacientů s chronickou schizofrenií v prvním roce léčby schizofrenie. Toto číslo se zvýšilo na 74% v druhém roce (5). Přitom **počet relapsů by při optimální léčbě zřejmě mohl dosáhnout i jen 15%** (17).

U pacientů léčených po první epizodě schizofrenie perorálními antipsychotiky došlo

Graf 1. Upraveno dle Weiden a Glazer 1997 (31)



ve starší studii k relapsům u 87%, zatímco u pacientů, kde bylo zahájeno podávání depotních intramuskulárních injekcí antipsychotik, zrelabovalo méně než 30% ze sledovaného podskupiny (16).

Z faktorů, které se podílejí na příčinách rehospitalizací, je neužívání doporučených léků hlavním důvodem přijetí v 50% sledovaných pobytů, neúčinnost léku v 26%, komorbidní abuzus v 10% a životní stres v 8% rehospitalizací (31). Faktory se samozřejmě kombinují. Compliance je pro úspěšnou léčbu mnohem důležitější nežli účinnost antipsychotika.

Noncompliance

Vliv compliance je vysoký. V 5letém sledování bylo zjištěno, že **relaps je 4,89x pravděpodobnější u pacientů, kteří neužívají antipsychotickou medikaci** dle doporučení, než u pacientů, kteří jí užívají spolehlivě (25). Noncompliance byla označena jako nejmohutnější prediktor relapsu. Signifikantně korelovala s frekventními rehospitalizacemi a byla zaznamenána u 92% často hospitalizovaných (15). Noncompliance také predikuje potřebu delší hospitalizace k залечení relapsu schizofrenie (3). Dle dat z 24 studií **užívají pacienti 24–90%, průměrně 58%, předepsaných antipsychotik**. U antidepresiv je compliance mírně vyšší – 40–90%,

průměrně 65%, data pocházejí z 10 studií. U somatických onemocnění se compliance pohybuje mezi 60–92%, s průměrem 76%, ve 12 studiích. V jednotlivých studiích zabývajících se compliance při léčbě somatických onemocnění se tato pohybovala mezi 0 až 143% – pacienti užívali více než doporučenou dávku (6, 10).

Problémem je zdroj těchto informací. Ve výše uvedených 24 sledovaných studiích byla polovina z nich hodnocena na základě sdělení pacientů. U 7 studií byly testovány vzorky moči, v 5 byl závěr tvořen na základě mínění lékaře (6).

Sledované výsledky ovlivňuje řada faktorů. Důležitá je přirozená snaha uvést do sledování „lepší“ informace, a to pacientem i lékařem. Nejasná, s ohledem na další teorie (viz dále), je míra kognitivního poškození nemocného, tedy i schopnost uvést požadované informace dle skutečnosti. Nezanedbatelný je i výběr populace pacientů. Pacienti odevzdávající moč jsou pravděpodobně celkem dobře spolupracující podskupinou léčených schizofreniků. Vzhledem k postupně se zvyšujícímu počtu noncompliantních pacientů je sledování kratší než 12 měsíců málo hodnotné. Značně odlišných, výrazně horších, výsledků je dosaženo prostřednictvím elektronického sledování (6, 10).

Zájem na sledování a zvýšení compliance je motivován nejen snahou po zlepšení výsledku léčby. Dalším motivem je snížení finančních nákladů na léčbu schizofrenie. Situaci a interpretaci získaných výsledků komplikuje odlišnost sledovaných studií v zásadních parametrech designu studie a měřené veličiny – viz tabulka 1 (27).

Tabulka 1. Studie compliance pacientů s farmakoterapií schizofrenie, upraveno podle Thieda a kol 2003 (27)

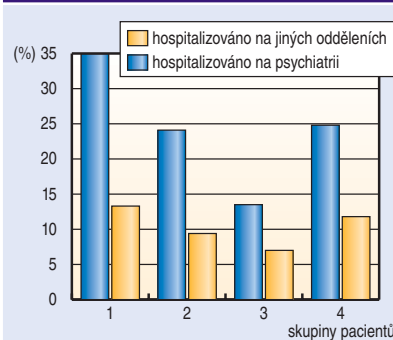
design, zdroj		sledovaný parametr	výsledky, počty pacientů			
1	metanalýza studií (sledování farmak) u primárně rezistentní schizofrenie (Chacos a kol., 2001)	počet dokončených	risperidon	84,8 % (n=78)		
			klozapin	69,9 % (n=400)		
			olanzapin	65,7 % (n=259)		
			AP1	56,1 % (n=398)		
2	metanalýza studií s AP (6)	compliance 26 skupin pacientů (24 studií)	58 % +/- 19 % rozmezí 24–90 %			
3	metanalýza (8)	počet dropoutů	risperidon	22,7 % (n=53)		
			halopridol	61,9 % (n=53)		
4	12měsíční studie (9)	adherence, přerušení užívání antipsychotik	haloperidol(n=57 %), perfenazin (n=60), risperidon (n=53), olanzapin (n=28) adherence signif.lepší u AP2 v 6-ti měsících, nesignifikantně v 12-ti měsících			
5	review (Gaebel, 1997)	počet noncompliantních	hospitalizovaní 11–19 %, denní zařízení 37 %, ambul. 40–48 %, AP: orální 46 %, depotní 15–20 %			
6	random. klinické studie 6 týdnů akutní léčby, 46 týdnů pokračovací (Hamilton a kol., 1999)	dokončení fází studie	látka	akutní	pokračovací fáze	
			olanzapine	63,9 %	50 %	(n=551/270)
			haloperidol	43,2 %	43,5 %	(n=266/74)
7	12měsíční studie po amb. zahájení léčby klozapinem (Luchins a kol., 1998)	dokončení studie	klozapin 75 % (n=28)			
8	12měsíční studie, první přijetí pacientů po dimisi z nemocnice (Mojtabai a kol., 2002)	přerušení medikace na < 30 dní (n=182)	37 % pacientů bez přerušení medikace 47 % pacientů s jedním přerušením 15 % pacientů více než jedno přerušení			
9	3měsíční sledování po dimisi z nemocnice (Olsson a kol., 2000)	noncompliance dle sdělení pacienta	19,2 % noncompliantních (n=213)			
10	6měsíční sledování pacientů na klozapinu (Rastogi a kol., 2000)	odstoupení ze studie	32 % (n=31)			
11	12měsíční studie hospitaliz. pacientů (Rosenheck a kol., 1997)	dokončení studie	klozapin	55,7 % (n=205)		
			haloperidol	28,0 % (n=218)		
12	12měsíční studie užívajících haloperidol nebo klozapin (Rosenheck a kol., 2000)	týdny užívání medikace (n=423)	klozapin	35,2 týdnů		
			haloperidol	27,2 týdnů		
13	6týdenní sledování haloperidolem indukovaných expy symptomů (Costa e Silva a kol., 2001)	dokončení studie (užívání olanzapinu)	88,3 % medikovaných olanzapinem (n=92)			
14	12měsíční sledování AP, lithia a antidperesiv (Svarstad a kol., 2001)	nepravidelné užívání medikace	31 % (n=424)			
15	1měsíční sledování pacientů po dimisi orální versus depotní AP (Weiden a kol., 1996)	compliance		špatná	dobrá	výborná
			AP depotní	7,5 %	25,0 %	67,5 %
			AP orální	26,4 %	30,2 %	43,4 %
16	review (Weiden a Olsson, 1995)	noncompliance	7,6 % za měsíc s haloperidolem a flufenazinem			

Bylo zjištěno, že **k medikaci nonadherentní schizofrenici mají nejen vyšší počet hospitalizací na psychiatrii, ale i na jiných medicínských odděleních**. Zvýšení compliance je tedy zásadním faktorem pro zlepšení léčby, potažmo kvality života pacientů i jejich rodin, stejně tak jako snížení zdravotnických nákladů. Na následujícím grafu je zobrazena četnost hospitalizací na psychiatrických a ostatních medicínských odděleních u sledovaného vzorku 2801 pacientů. Hodnoceno u:

- 24 % nonadherentních
- 16 % částečně adherentních
- 41 % adherentních
- 19 % medikaci nadužívajících pacientů (13) (graf 2).

Předpoklad vyšší compliance při užití atypických antipsychotik je zmiňován již řadu let. Specifickým problémem jsou však dávkovací

Graf 2. Vliv nonadherence na četnost hospitalizací, upraveno podle Gilmera a kol. 2004 (13)



schémata, používaná ve srovnávacích studiích. Konvenční antipsychotika (antipsychotika 1. generace – AP1) jsou rutinně, zejména v USA, používána v dávkách, které působí vyšší blokádu D2 receptorů, nežli antipsychotika atypická (antipsychotika 2. generace – AP2). Studie srovnávající adherenci na velkém vzorku pacientů jsou řídce, převážně retrospektivní, spíše na základě dokumentace.

Studii srovnávajících AP1 a AP2 není mnoho. Jako příklad lze uvést dříve zmíněnou kalifornskou studii – viz graf 3 (13). Zde **nebylo zjištěno, že by adherence při užití AP2 byla signifikantně vyšší**. Výjimku zde tvoří klozapin, pacienti medikovaní tímto AP2 byli v jeho užití výrazně spolehlivější. Nicméně je možné, že příčinou byl výběr populace pacientů schopných dodržovat

podmínky medikace klopazinem. Chybí však široké srovnání antipsychotik v odpovídajících dávkách sledovaných prospektivně (graf 3).

V rozsáhlé severoamerické studii byl sledovaný soubor i zajímavě rozdělen na pacienty užívající vysoké a nízké dávky antipsychotik. Hranicí bylo 1000 mg chlorpromazinových ekvivalentů, 6 mg risperidonu, 20 mg olanzapinu, 750 mg quetiapinu a 900 mg klopazinu. Adherence byla hodnocena dle **MPR**, která bývá tolerována v rozmezí 0,8–1,1 (29).

$$\text{MPR (mediation possession ratio)} = \frac{\text{počet dní, na které je pacient vybaven antipsychotikem}}{\text{počet dní, kdy je doporučeno kontinuální užívání antipsychotik}}$$

„koeficient držení medikace“

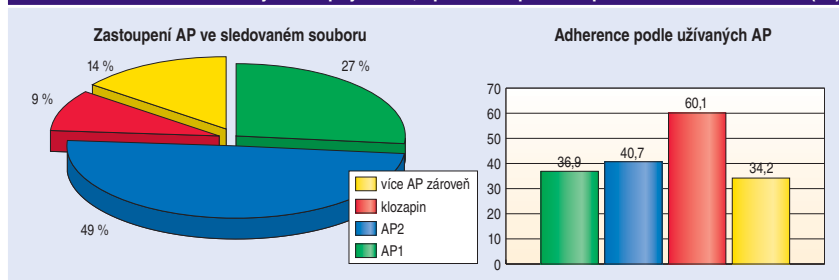
Mezi pacienty s $\text{MPR} > 1,1$ (tedy pacienti užívající větší množství farmak nežli bylo doporučeno) převažovali pacienti s polypragmazií nad monoterapií (19 % ku 11 %). Na druhou stranu pacienti s $\text{MPR} < 0,8$ méně často užívali vysoké dávky antipsychotik (3,4 % ku 10,3 %). Stejně zajímavá jsou zjištění u pacientů měnících medikaci. Data byla hodnocena jen od pacientů užívajících druhou medikaci nejméně 90 dní. Zatímco pacienti přecházející z AP1 (nonadherence 45,8 %) užívali AP2 více (nonadherence 40,2 %), přechod z AP2 (nonadherence 49,0 %) na AP1 neznamenal zlepšení přijímání léčby (nonadherence 63,9 %). Přechod z AP1 na AP1 a z AP2 na AP2 žádnou změnu nepřinesl. Byla tedy naznačena tendence k jistému zvýšení adherence, ale **přechod na klasická AP2 přinesl rozhodně snížení míry adherence** (29).

Příčiny noncompliance

Zajímavé jsou příčiny noncompliance. Ve výčtu a významu nepanuje jednoznačná shoda. Příčiny jsou nejčastěji děleny na skupiny **ze strany pacienta, medikace a okolí**. Ve studiích je popisován odlišný význam těchto sledovaných parametrů, jsou většinou zaměřeny na jen jednu z dále uváděných příčin, často referované na jen malém vzorku pacientů dle subjektivního sdělení pacienta. Proto jejich relativní význam pro compliance nelze dosud přesně stanovit.

Faktory ze strany demografických údajů byly hodnoceny opakovaně. Největší soubor pacientů hodnotí studie Gilmera a spol. (13). Více adherentní byli pacienti ze zajištěných životních podmínek, horší výsledek vykazovali pacienti **žijící osamocně** a bezdomovci. Zajímavým zjištěním z této studie je, že **adherence ve sledovaném vzorku vzrůstá s věkem**. Stejný údaj je zmiňován častěji (29). Dalším důležitým zjištěním je, že pacienti žijící v podmínkách asistovaného bydlení (kontakt s pečovatелеm) častěji nadužívají medikaci (29 % ku 15,6 %). Tento fenomén je častější u pacientů s polypragmazií nežli monoterapií (54,4 % ku 12,5 %) ($p > 0,001$) (13).

Graf 3. Adherence dle užívaných antipsychotik, upraveno podle Gilmera a kol. 2004 (13)



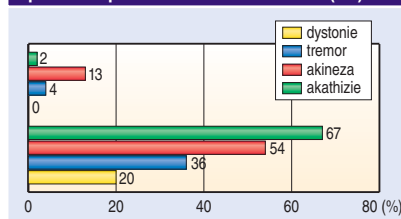
ků antipsychotik. Zde je třeba odlišit jejich intenzitu, typ a vliv na subjektivní pohodu pacienta. Nelze říci, že by AP2 byla nežádoucích účinků prostá.

Za nežádoucí účinky důležité pro (ne)ochotu dále pokračovat v terapii byly označeny některé **extrapyramidové syndromy, sedace, neuroleptická dysforie, akathizie, sexuální dysfunkce a nárůst hmotnosti** (11). Nejedná se jen o problémy v akutní léčbě, ale zejména o potíže při dlouhodobé léčbě profylaktické. Pacienti často o nežádoucích účincích spontánně nereferují. Nezbytné je aktivní vyhledávání nežádoucích účinků, edukace pacientů a následná kompenzace všech nežádoucích účinků dle současných možností.

V extrapyramidových nežádoucích účincích (EPS) je situace relativně přehledná, bývají často spolehlivě sledovány, snad jen s výjimkou akathizie. Vyjma tardivních dyskinez je jejich výskyt zaznamenán již v prvních týdnech terapie, může být promptně léčen snížením dávky nebo změnou farmaka. Ve srovnávacích studiích bývá vyzdvihován přínos atypických antipsychotik, množství pacientů, kteří je užívají do konce studie, bývá vyšší (8, 22, 29). Z jednotlivých typů EPS má na odmítání léčby zásadní vliv **zejména akathizie**.

EPS byly v hojně zmiňované studii (23) hodnoceny u 92 % pacientů s dysforií, ale jen u 21 % nedysforických. Stejně tak samotná dysforie má vliv na odmítání medikace po ukončení hospitalizace. Dysforičtí pacienti oproti nedysforickým častěji ukončují léčbu předčasně (31 % ku 6 %) a častěji plánují nepokračovat v medikaci po dimisi (92 % ku 11 %) (30). Novější antipsychotika jsou nyní ověřována v indikacích léčby nejen manických nálad,

Graf 4. Výskyt EPS u pacientů přijímajících (horní řady) a akceptujících potřebu další medikace (dolní řady) v ambulantní péči, upraveno podle Van Puttena 1974 (23)



Míru compliance může ovlivňovat choroba – schizofrenie. Nejčastěji jsou popisovány **poruchy vnímání** – hlasy bránící pacientovi v užívání medikace. Stejně tak kognitivní postižení může mít vliv na schopnost pacienta pochopit potřebu medikace a přijmout fakt onemocnění. Dostáváme se tak k zásadní proměnné – náhledu pacienta. Při léčbě schizofrenie je náhled na přítomnost onemocnění vzhledem k **poškození kognitivních funkcí** obecně nižší než u ostatních chronických onemocnění. Nedostatek náhledu je někdy považován za základní příznak schizofrenie. Důležitá je také výška skóru negativních symptomů a dezorganizace. Nicméně nedostatečný náhled je stále nejsilnějším prediktorem noncompliance v další léčbě, jak bylo zjištěno ve více studiích (20).

Nedostatečný náhled můžeme považovat za relativně stabilní rys. V recentní studii (24) byl zaznamenán u 63 % hospitalizovaných nonadherentních pacientů na rozdíl od 24 % adherentních. Stav se při propuštění příliš nezměnil (41 % ku 13 %). K zvýšení náhledu slouží mnoho typů edukačních programů. Nicméně jen některé byly zhodnoceny jako alespoň krátkodobě úspěšné. Úspěšnější se zdají být ty programy, které směřují k přijetí onemocnění (někdy dokonce role), spíše než k podání prosté informace. Zásadní je také zavzetí rodiny nebo pečovatелů do těchto programů. Samozřejmě má na další vývoj léčby neblahý vliv přetrvávání potíží, délka předchozí hospitalizace, věk prvního výskytu potíží a mnohé další (2).

Noncomplanci také můžeme chápat jako **důsledek obranného mechanismu, popření**, které chrání proti snížení sebeúcty (14). Proti teoriím přiřazujícím nízký náhled k neurokognitivním poruchám schizofrenie, zejména k neuropsychologickým poruchám funkcí čelních laloků, hovoří některá novější zjištění. Nízký náhled může tvořit základní symptom schizofrenie, ale pro compliance jsou zásadní symptomy pozitivní. Přesto je role neurokognitivního stavu dosud nejasná (4, 19).

Stran působení medikace je nejčastěji zmiňován **negativní vliv nežádoucích účinků**

ale zejména depresivních symptomů. A to jak samotných, tak i v rámci schizofrenie. V tomto terapeutickém vlivu je z AP2 vyzdvihována zejména skupina multireceptorových antagonistů, úspěšně byla hodnocena skoro všechna AP2 (22, 28).

Problematika sedace a nárůstu hmotnosti pro další compliance nebyla dosud dostatečně hodnocena. Zde je naopak vliv multireceptorových antagonistů jednoznačně horší než vliv ostatních skupin antipsychotik.

Stejně tak jako pro EPS a dysforické reakce se jako červená nit vine skrz nežádoucí účinky **míra D2 blokady**, významná i pro sexuální nežádoucí účinky. Jako problematické jsou označována všechna AP1, z AP2 pak zejména amisulprid a risperidon, a to vzhledem k potenciálu D2 blokady a navýšení prolaktinémie, naopak multireceptoroví antagonisté a zejména quetiapin jsou v tomto ohledu bezpečné (7).

Velice nadějný je v kontextu nežádoucích účinků aripiprazol. Zřejmě právě díky svému profilu (parciální D2 agonista) je výskyt D2 blokádou podmíněných nežádoucích účinků ve srovnání s ostatními farmaky velmi nízký (EPS, hyperprolaktinémie, dysforie). Dosud byl úspěšně ověřen i potenciál léčby negativních a afektivních symptomů. Bohužel tento preparát není dosud (v době sepsání publikace) na trhu v ČR (18).

Zvýšení compliance

Snahy zvýšit compliance pacientů se prolínají snad všemi medicínskými obory. Vzhledem k uvedeným příčinám noncompliance jsou nasnadě, přesto ověření jejich účinnosti pokulhává za teorií. Z nefarmakologických postupů je většina zaměřena na zvýšení náhledu. Avšak jen některé byly zjištěny jako účinné, většina nikoli (10). Lze říci, že účinnější se jeví postupy kombinující nejen edukaci (informace typu „vím, jak nemoc-schizofrenie vypadá“), ale také přijetí nemoci se vším (nejen včetně medikace), co přináší (tedy spíše tvrzení typu „jsem nemocný – schizofrenik“).

Z 21 studií sledujících účinnost programů zaměřených na zvýšení compliance jen 15 bylo účinných. Bylo použito postupů edukačních, behaviorálních, afektivních a kombinací. Snížení počtu relapsů, rehospitalizací, snížení psychopatologie, zvýšení sociálních dovedností, zvýšení povědomí o medikaci a kvalitnější náhled na onemocnění bylo zaznamenáno spíše **u studií kombinujících výše uvedené postupy** – 8 úspěšných z 12-ti (9).

Důležitá je **minimalizace nežádoucích účinků léčby** (nejen medikace) schizofrenie. Byl kladen důraz na minimalizaci nežádoucích účinků, které si pacient bolestně uvědomuje – některé extrapyramidové syndromy, neuroleptická dysforie, akathizie, sexuální dysfunkce

a nárůst hmotnosti. Je třeba pacienty na jejich možnost vhodně **upozornit, aktivně je vyhledávat a včas léčit** (21). Další důležité faktory jako iniciální dysforická reakce, charakteristiky terapeutického vztahu, práce s osobností pacienta, pracovní terapie, rehabilitace a mnohé další se již bohužel vymykají rozsahu tohoto sdělení.

Další možností zvýšení adherence k antipsychotické medikaci je **podávání depotních preparátů**. Jak bylo výše uvedeno, může jejich vhodné použití snížit počet relapsů i 3x oproti perorálním preparátům. Míra jejich používání je výrazně regionálně odlišná. Nevýhodou je malá možnost jemné titrace dávky, častý výskyt dysforií, hyperprolaktinemií a EPS. Snížení kvality života tedy může být daní za jistotu dávky antipsychotika. Důvody proti jejich užití jsou dány také snadnou kontrolou podávání. Tedy nejistotou, zda se při aplikaci jedná o rozhodnutí lékaře, donucení rodiny nebo pečovatele, či opravdu vůli pacienta. Nesporná je však redukce relapsů a preference některými pacienty vzhledem ke spolehlivosti a snadnosti podání postačující dávky antipsychotika.

Literatura

1. Awad AG, Hogan TP. Subjective response to neuroleptics and the quality of life: implications for treatment outcome. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994; 380: 27–32.
2. Boyer CA, McAlpine DD, Pottick KJ, Olsson M.: Identifying risk factors and key strategies in linkage to outpatient psychiatric care. *Am J Psychiatry.* 2000 Oct; 157 (10): 1592–1598.
3. Caton CL, Koh SP, Fleiss JL, Barrow S, Goldstein JM.: Rehospitization in chronic schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 1985 Mar; 173 (3): 139–148.
4. Collins AA, Remington GJ, Coulter K, Birkett K.: Insight, neurocognitive function and symptom clusters in chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997 Oct 17; 27 (1): 37–44.
5. Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD. From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry.* 1990 Nov; 41 (11): 1203–1211.
6. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv.* 1998 Aug; 49 (8): 1095.
7. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology.* 2003 Jan; 28 (Suppl 1): 69–82.
8. Davies A, Adena MA, Keks NA, Catts SV, Lambert T, Schweitzer I. Risperidone versus haloperidol: I. Meta-analysis of efficacy and safety. *Clin Ther.* 1998 Jan-Feb; 20 (1): 58–71.
9. Dolder CR, Lacro JP, Leckband S, Jeste DV. Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol.* 2003 Aug; 23 (4): 389–399.
10. O'Donnell C, Donohoe G, Sharkey L, Owens N, Migone M, Harries R, Kinsella A, Larkin C, O'Callaghan E. Compliance therapy: a randomised controlled trial in schizophrenia. *BMJ.* 2003 Oct 11; 327 (7419): 834.
11. Fleischacker WW, Meise U, Gunther V, Kurz M. Compliance with antipsychotic drug treatment: influence of side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1994; 382: 11.
12. Gerlach J, Larsen EB. Subjective experience and mental side-effects of antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1999; 395: 113–117.
13. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, Folsom DP, Lindamer L, Garcia P, Jeste DV: Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care cost among medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psych* 2004; 161, 4: 692–699.
14. McGlashan TH, Carpenter WT Jr. Postpsychotic depression in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1976 Feb; 33 (2): 231–239.
15. Green JH. Frequent rehospitalization and noncompliance with treatment. *J Hosp Commun Psychiatry* 1988; 39: 963–969.
16. Kane JM, Borenstein M. Compliance in the long-term treatment of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 1985; 21(1): 23–27.
17. Kissling W, Leucht S. Results of treatment of schizophrenia: is the glass half full or half empty? *Int Clin Psychopharmacol.* 1999 Jun; 14 (Suppl 3): S11–S14.
18. Lieberman JA. Dopamine partial agonists. A new class of antipsychotic. *CNS Drugs* 2004; 18 (4): 251–267.
19. Lysaker PH, Bryson GJ, Lancaster RS, Evans JD, Bell MD. Insight in schizophrenia: associations with executive function and coping style. *Schizophr Res.* 2003 Jan 1; 59 (1): 41–47.
20. Mutsaers SH, Joyce EM, Hutton SB, Webb E, Gibbins H, Paul S, Barnes TR. Clinical correlates of early medication adherence: West London first episode schizophrenia study. *Acta Psychiatr Scand.* 2003 Dec; 108 (6): 439–446.
21. Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2002 Dec; 63 (12): 1121–1128.

Další literatura u autora