

Poziom współpracy pacjentów chorych na schizofrenię w zakresie przyjmowania leków a ryzyko nawrotu psychozy

The level of medication adherence in schizophrenic patients and the risk of psychotic relapse

Paweł Pawełczak^{1,2}, Hanna Karakuła-Juchnowicz³, Paulina Łukasik⁴

¹ZOZ Szpitala Powiatowego w Sochaczewie

²Centrum Zdrowia Mazowsza Zachodniego Sp. z o.o.

³Zakład Neuropsychiatrii Klinicznej

Katedry Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁴ I Klinika Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Schizofrenia jest przewlekłą chorobą obarczoną wysokim ryzykiem nawrotu. Nowoczesne leczenie schizofrenii, którego istotnym składnikiem jest farmakoterapia może w znacznym stopniu zmniejszyć to ryzyko. Jednak aby leczenie farmakologiczne było skuteczne, konieczna jest dobra współpraca w zakresie wypełniania zaleceń lekarskich ze strony pacjenta. W artykule tym dokonano przeglądu dostępnej literatury dotyczącej powiązań pomiędzy poziomem współpracy w zakresie przyjmowania leków przez pacjentów chorych na schizofrenię a ryzykiem nawrotu psychozy i ponownej hospitalizacji psychiatrycznej. Wychodząc od podstawowych definicji i rozpowszechnienia problemu niestosowania się do zaleceń lekarskich w tej grupie pacjentów, poprzez ukazanie czynników ryzyka wystąpienia tego zjawiska, opisano możliwe powiązania pomiędzy poziomem współpracy pacjentów w zakresie przyjmowania leków a ryzykiem nawrotu psychozy. Dotychczasowe badania wskazują na obecność istotnej zależności pomiędzy poziomem współpracy w zakresie przyjmowania leków przez pacjentów a ryzykiem nawrotu psychozy i rehospitalizacji. Związek ten ma charakter złożony, a duże znaczenie odgrywają czynniki pośrednio związane zarówno z poziomem współpracy przy leczeniu jak i ryzykiem nawrotu schizofrenii.

Słowa kluczowe: współpraca w leczeniu, schizofrenia, nawrót

Abstract

Schizophrenia is a chronic disease with a high risk of relapse. Modern treatment of schizophrenia that involves pharmacotherapy as its vital element may reduce this risk. However, effective pharmacological intervention requires patient's compliance with a treatment regimen. This paper provides an overview of the available literature on possible associations between the level of medication adherence in schizophrenic patients and the risk of psychotic relapse and psychiatric rehospitalization. In the first part, the article offers general information on basic concepts, prevalence data and possible factors contributing to nonadherence in schizophrenia. The studies published to date have shown the significant relationship between a level of collaboration with drug treatment by schizophrenic patients and the risk of relapse and rehospitalization. This relationship is complex and largely determined by factors indirectly connected to both the level of medication adherence and the relapse risk.

Keywords: patient's adherence to treatment, schizophrenia, relapse

Wstęp

Niestosowanie się do zaleceń lekarskich w zakresie przyjmowania leków jest nadal istotnym i aktualnym problemem terapii osób cierpiących na zaburzenia psychiczne, w tym schizofrenię [1]. Uznaje się, że właściwe stosowanie się do zaleceń lekarskich ma główny wpływ na osiągnięcie remisji objawowej w schizofrenii [2], zaś trudności w uzyskaniu remisji są predyktorem złego rokowania, oporności na leki, gorszego przebiegu choroby oraz zwiększonego ryzyka zgonu z powodu towarzyszących chorób lub samobójstwa [3]. Obserwuje się, iż za-

przestanie przyjmowania leków wiąże się także ze zwiększonym ryzykiem nawrotu epizodu psychotycznego i rehospitalizacji [4, 5, 6].

Celem artykułu jest przegląd dostępnej literatury dotyczącej powiązań pomiędzy poziomem współpracy w zakresie przyjmowania leków przez pacjentów chorych na schizofrenię a ryzykiem nawrotu psychozy i ponownej hospitalizacji psychiatrycznej.

Metoda: Analizie poddano dostępne artykuły z bazy Medline i PubMed przy użyciu deskryptorów czasowych: 2004-2014 oraz słów-kluczy: *compliance, adherence, schizophrenia, relapse, rehospitalization*.

W kolejnych częściach artykułu przedstawiono różne aspekty braku współpracy w schizofrenii: I. Definicje i rozpowszechnienie braku współpracy lub częściowego braku współpracy w leczeniu pacjentów leczonych z powodu schizofrenii. II. Sposoby oceny stosowania się do zaleceń lekarskich przez pacjentów leczonych z powodu schizofrenii. III. Czynniki ryzyka niestosowania się do zaleceń lekarskich wśród pacjentów chorych na schizofrenię. IV. Brak współpracy i częściowa współpraca we wczesnych etapach leczenia schizofrenii. V. Konsekwencje braku współpracy i częściowego braku współpracy.

I. Definicje i rozpowszechnienie braku współpracy lub częściowego braku współpracy w leczeniu pacjentów leczonych z powodu schizofrenii

W anglojęzycznej literaturze medycznej używa się kilku zwrotów dotyczących współpracy pacjenta przy leczeniu takich jak *compliance*, *adherence*, *cooperation*, *concordance*, *shared decision making*. Zwroty te używane są niejednokrotnie zamiennie i często są tłumaczone na język polski jako tożsame. Określenie *compliance* jest zwykle tłumaczone jako „respektowanie”, „przestrzeganie”, „stosowanie się do zaleceń” [7]. Według jednej z definicji, *compliance* to stopień w jakim aktualnie realizowany schemat brania leków pokrywa się z zaleconym przez lekarza [7, 8]. Termin ten stał się przedmiotem krytyki, a główne zarzuty dotyczą jego zabarwienia paternalistycznego [7, 9, 10]. Krytycy pojęcia *compliance* podnoszą, że zagraża ono autonomii pacjenta, stawiając go w roli biernej osoby, której jedynym zadaniem jest wypełnianie medycznych zaleceń lekarza korzystającego ze swego monopolu posiadania fachowej wiedzy [9]. W odpowiedzi na krytykę określenia *compliance*, w literaturze anglojęzycznej używa się terminu *adherence*, który oznacza stopień, w jakim zachowanie pacjenta pokrywa się z uzgodnionymi zaleceniami lekarza. Określenie *adherence* podkreśla potrzebę wstępnej zgody w sprawie poddania się lub niepoddania się wskazówkom lekarza [9, 11]. W języku polskim oba terminy są często tłumaczone jako „wypełnianie zaleceń”, ale wydaje się, że właściwsze byłoby odnośnienie terminu *compliance* do przestrzegania nakazanych zaleceń, a określenia *adherence* do wypełniania uzgodnionych zaleceń [7]. Niezadowolony z dotychczasowego ujęcia relacji lekarz–pacjent za pomocą terminów *compliance* i *adherence* skutkowało zaproponowaniem nowego terminu *concordance*, który w języku polskim oznacza „zgodność”, „jedność” [7, 12]. Idea tego terminu sprowadza się do uznania, że wybór sposobu rozpoznawania i leczenia powinien być oparty na porozumieniu osiągniętym wskutek negocjacji pomiędzy pacjentem a lekarzem, które uwzględnia życzenia pacjenta dotyczące tego, czy, kiedy i jak brać leki [7, 13]. Dalszym rozwinięciem postrzegania relacji lekarz–pacjent było wprowadzenie

terminu *shared decision making* (SDM), który w języku polskim oznacza „wspólne podejmowanie decyzji”. Model ten zakłada zaangażowanie zarówno pacjenta jak i lekarza, dynamiczną relację służącą do dochodzenia do wspólnej decyzji dotyczącej leczenia i wynikająca z tego potrzebę dwukierunkowego przepływu informacji i w konsekwencji konsensus w kwestii preferowanych wyborów terapeutycznych [7]. Według Charlesa i wsp. SDM służy do ograniczenia asymetrii informacji i władzy pomiędzy lekarzami a pacjentami [14].

W literaturze wykorzystanej w niniejszej pracy określenia *compliance* i *adherence* są często używane zamiennie, dlatego w dalszej części artykułu współpraca w zakresie leczenia będzie oznaczać wypełnienie zaleceń lekarskich, zarówno tych uzgodnionych wspólnie z pacjentem, jak i zaleconych przez lekarza w sposób paternalistyczny.

W ujęciu ścisłym brak współpracy w zakresie leczenia oznacza, że pacjent aktualnie nie przyjmuje jakichkolwiek dawek przepisanych leków. Definicja ta odnosi się również do pacjentów, którzy zaprzestali przyjmowania jakichkolwiek leków po początkowym okresie prawidłowego wypełniania zaleceń lekarskich. Na drugim biegunie zachowań związanych ze współpracą pacjentów z zakresie leczenia jest pełna współpraca, która oznacza przyjmowanie wszystkich dawek przepisanych leków. Pomędzy tymi dwoma skrajnymi postawami można umieścić pacjentów prezentujących częściową współpracę, u których występują rzadkie przerwy w przyjmowaniu leków, przypadkowe opuszczanie poszczególnych dawek lub stosowanie leków w niewłaściwych dawkach [15, 16]. Według innej definicji, o złej współpracy możemy mówić w przypadku gdy pacjent przyjmuje mniej niż 70-80% przepisanych leków w ciągu ostatniego tygodnia [17].

Należy podkreślić, że niestosowanie się do zaleceń lekarskich nie występuje jedynie w schizofrenii [18]. Już Hipokrates wskazywał, że należy zwracać uwagę na to, czy pacjent właściwie wypełnia zalecenia lekarza [19]. W jednej z metaanaliz określającej poziom współpracy pacjentów przy leczeniu z powodu chorób somatycznych ustalono, że 24,8% pacjentów nie stosuje się do zaleceń lekarskich [20]. Badania oceniające poziom współpracy w przypadku przewlekłych chorób somatycznych wskazują na jeszcze wyższy wskaźnik złej współpracy wśród pacjentów, który oscyluje w granicach 40-60% [21, 22].

Pełna współpraca przy leczeniu nie jest zjawiskiem częstym wśród pacjentów chorych na schizofrenię. Oehl i wsp. ustalili, że tylko jeden na trzech pacjentów ze schizofrenią w pełni współpracuje przy leczeniu, dalsza jedna trzecia pacjentów prezentuje częściową współpracę, a jedna trzecia całkowicie nie stosuje się do zaleceń lekarskich [16]. Przeglądy literatury wskazują na dużą rozbieżność w badaniach oceniających stopień niestosowania się do zaleceń lekarskich wśród pacjentów chorych na schizo-

frenię pomiędzy, mianowicie 20% a 89% [23]. Średnie rozpowszechnienie niestosowania się do zaleceń lekarskich w ciągu dwóch lat po epizodzie psychiatrycznym jest oceniane na 55% [24]. W badaniu CATIE 74% pacjentów chorych na schizofrenię zaprzestało leczenia przed upływem 18 miesięcy, w przypadku pacjentów przyjmujących olanzapinę było to 64%, perfenazynę – 75%, kwetiapinę – 82%, risperidon – 74%, ziprazidon – 79% [25]. Badacze wskazują również, że problem złej współpracy w zakresie leczenia pojawia się zwykle na początkowym etapie leczenia schizofrenii. Opisywano, że 35% pacjentów chorych na schizofrenię prezentuje problemy w zakresie współpracy przy leczeniu w ciągu pierwszych 4-6 tygodni leczenia [26].

Bardzo istotnym zjawiskiem, ale jednocześnie trudniejszym do oceny, jest częściowa współpraca przy leczeniu wśród pacjentów chorych na schizofrenię. McCombs i wsp. stwierdzili, że u 92% pacjentów wystąpiła przynajmniej jedna przerwa w leczeniu w trakcie rocznej obserwacji [27]. Podobnie w innym badaniu, które obejmowało 565 pacjentów chorych na schizofrenię stwierdzono, że 90% spośród nich prezentowało różny stopień częściowej współpracy w trakcie rocznej obserwacji [28].

II. Sposoby oceny stosowania się do zaleceń lekarskich przez pacjentów leczonych z powodu schizofrenii

Zachowania związane ze stosowaniem się do zaleceń lekarskich są trudne do oszacowania, a obecnie stosowane metody takie jak wywiad od pacjenta i osób z jego otoczenia dotyczący stosowania się do zaleceń lekarskich, liczenie tabletek, pomiar stężenia leku w surowicy krwi nie są pozbawione wad. Pytając wprost pacjenta o to, czy stosował się do zaleceń, możemy uzyskać informację nieprawdziwą. W jednym z badań oceniających współpracę pacjentów przy leczeniu po wypisie ze szpitala, 55% pacjentów deklarowało stosowanie się do zaleceń, ale gdy wykorzystano do oceny tego parametru liczenie tabletek okazało się, że tylko 40% pacjentów prawidłowo wypełniało zalecenia lekarskie, a tylko 9% chorych stosowało się od tych zaleceń w pełni [29]. Na błędną ocenę poziomu współpracy przez samych pacjentów może mieć wpływ nasilenie objawów psychopatologicznych, zaburzenia funkcji poznawczych oraz świadome zatajanie przez pacjentów informacji o niestosowaniu się do zaleceń przed lekarzem [30]. Przy zastosowaniu pomiaru stężenia leku w surowicy krwi, wykazano, że jedynie 23% pacjentów stosuje się do zaleceń lekarskich [29]. Metoda ta jednak jest procedurą inwazyjną, kosztowną i obciążoną błędem związanym z różnicami osobniczymi w zakresie np. metabolizmu leków [31]. Również liczenie tabletek jako metoda oceny poziomu współpracy przy przyjmowaniu leków może być obciążona błędem [32].

III. Czynniki ryzyka niestosowania się do zaleceń lekarskich wśród pacjentów chorych na schizofrenię

Tacchi i Scott opisali szereg czynników mających wpływ na niestosowanie się do zaleceń lekarskich u pacjentów chorych na schizofrenię, takich jak: młody wiek, płeć męska, brak zatrudnienia, izolacja społeczna, wcześniejszy wywiad dotyczący niestosowania się do zaleceń lekarskich, aktualne stosowanie substancji psychoaktywnych [33]. Kampman i wsp. wskazywali, że młodszy wiek, płeć męska oraz wycofanie się z relacji społecznych były predyktorami złej współpracy przy leczeniu [34]. W niektórych badaniach autorzy nie stwierdzili istotnej zależności pomiędzy stosowaniem się do zaleceń lekarskich a wiekiem i płcią pacjentów [35]. Badacze wskazują, że pacjenci mogą nie widzieć potrzeby przyjmowania leków we wczesnych stadiach choroby, gdy doświadczyli dopiero pierwszego lub drugiego epizodu psychiatrycznego [15]. Dla młodych pacjentów perspektywa przyjmowania leków do końca życia może być zbyt obciążająca. Osoby te mogą ponadto postrzegać przyjmowanie leków jak objaw słabości bądź zależności. Również Coldham i wsp. opisali, że pacjenci nie współpracujący po pierwszym epizodzie byli młodszy i mieli wcześniejszy wiek zachorowania [36]. Ponadto Robinson i wsp. stwierdzili, że przedchorobowe zaburzenia funkcjonowania poznawczego były istotnym predyktorem przerywania leczenia w pierwszym roku terapii [37].

Zależności pomiędzy nasileniem objawów psychopatologicznych a stosowaniem się do zaleceń lekarskich są wciąż niejasne [38]. Część badań wskazywała na związek pomiędzy obecnością objawów psychiatrycznych a stosowaniem się do zaleceń lekarskich [24]. Istnieją jednak badania, których autorzy nie stwierdzili zależności pomiędzy stosowaniem się do zaleceń lekarskich a nasileniem objawów wytwórczych i obecnością objawów ubocznych leczenia [35]. Zależności pomiędzy nasileniem objawów psychopatologicznych, a poziomem stosowania się do zaleceń wydają się być złożone. Z jednej strony obserwuje się, że pacjenci, którzy lepiej współpracują przy leczeniu prezentują mniej objawów psychopatologicznych [39]. Leki przeciwpsychotyczne zmniejszają natężenie objawów psychopatologicznych, co może sprzyjać uzyskaniu dobrego wglądu chorobowego. Dobra odpowiedź terapeutyczna na stosowane leki jest pozytywnie skorelowana z dobrą współpracą w zakresie leczenia [1]. Z drugiej strony niepełna kontrola objawów oraz obecność objawów ubocznych leczenia może skłaniać pacjentów do przerywania leczenia [39]. A zatem nie jest do końca jasne, czy niedostateczna reakcja na leki ma związek z brakiem współpracy, czy też brak współpracy prowadzi do utrzymywania się objawów psychiatrycznych [1]. W badaniu oceniającym pacjentów będących pod opieką ambulatoryjną stwierdzono, że stosowanie się do zaleceń

lekarskich było lepsze wśród pacjentów w dobrym stanie psychicznym, prezentujących mniejsze nasilenie objawów, w tym objawów ubocznych leczenia [40]. Wczesniejsze badania dały również niespójne wyniki w zakresie związku pomiędzy zaburzeniami funkcji poznawczych, a stosowaniem się do zaleceń lekarskich [24]. Nowsze badania donoszą, że zaburzenia podstawowych funkcji poznawczych, takie jak deficyty uwagi i pamięci, mają związek z właściwym wypełnianiem zaleceń dotyczących stosowanych leków [41, 42]. Z kolei Narasimhan i wsp. opisali, że symptomatologia, funkcjonowanie poznawcze, wgląd chorobowy, obecność uzależnienia od substancji psychoaktywnych były najbardziej istotnymi czynnikami związanymi z niestosowaniem się do zaleceń lekarskich [43].

Czynnikiem mającym wpływ na poziom współpracy przy przyjmowaniu leków, który był intensywnie badany, jest obecność i nasilenie objawów ubocznych leczenia. Badacze dowodzą, że obecność polekowych objawów ubocznych jest związana z gorszą współpracą przy leczeniu pacjentów chorych na schizofrenię [30]. Jeżeli chodzi o leki przeciwpsychotyczne pierwszej generacji, zwracano głównie uwagę na fakt, że wywoływane przez nie objawy pozapiramidowe mają związek z przerywaniem leczenia [37, 44]. Po pierwszym nawrocie przerywanie leczenia było częstsze u pacjentów, u których wystąpiły objawy parkinsonowskie [37]. W przypadku leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji wywoływana przez nie sedacja i przyrost wagi były skorelowane z gorszym przestrzeganiem zaleceń lekarskich [45]. Wydaje się, że poziom współpracy pacjentów leczonych atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi jest niższy niż oczekiwano [46]. W jednym z badań Dolder i wsp. opisali, że pacjenci stosujący atypowe leki przeciwpsychotyczne, średnio przez 4 dni w miesiącu nie przyjmowali leków, w porównaniu do pacjentów leczonych typowymi lekami przeciwpsychotycznymi, u których okres ten wynosił 7 dni [47]. Oczekiwanie, że szerokie zastosowanie atypowych leków przeciwpsychotycznych, które wykazują się lepszą tolerancją w porównaniu do typowych leków przeciwpsychotycznych, doprowadzi do lepszej współpracy w zakresie stosowania się do zaleceń lekarskich nie do końca się spełniło [39].

Kolejnym aspektem mającym wpływ na stosowanie się do zaleceń lekarskich przez pacjentów chorych na schizofrenię jest sposób dawkowania leku i wielkość dawek. Mniejsze dawki leków zwykle są związane z lepszą tolerancją, ale mogą wykazywać niepełną skuteczność terapeutyczną. Badania wskazują, że przyjmowanie leków w jednej dawce dobowej sprzyjało lepszej współpracy przy leczeniu [48, 49]. Inni badacze dowodzą, że przyjmowanie leków kilka razy dziennie może mieć negatywne znaczenie dla stosowania się do zaleceń lekarskich, ponieważ taki sposób dawkowania może być niewygodny dla pacjentów [43].

Nie tylko rodzaj stosowanego neuroleptyku, ale również forma jego podania mogą mieć znaczenie dla poziomu współpracy przy leczeniu pacjentów chorych na schizofrenię. W odpowiedzi na liczne trudności w uzyskaniu właściwej współpracy przy przyjmowaniu leków doustnych wprowadzono do leczenia leki przeciwpsychotyczne w postaci iniekcji o przedłużonym działaniu. Powszechnie rekomenduje się stosowanie neuroleptyków o przedłużonym działaniu w przypadku braku współpracy przy leczeniu schizofrenii [50]. W jednym z badań Shi i wsp. stwierdzili, że 91% pacjentów przyjmujących typowe leki przeciwpsychotyczne o przedłużonym działaniu przyjmowało je zgodnie z zaleceniami [51]. Inne badania opisują jednak, że w tej grupie pacjentów 26% prezentuje złą współpracę przy leczeniu [52]. Autorzy wskazują, że leczenie za pomocą neuroleptyków o przedłużonym działaniu może redukować częstotliwość opuszczania dawek leku, co może sprzyjać zapobieganiu nawrotom psychozy [53, 54]. Z drugiej jednak strony obserwuje się, że pomimo tych zaleceń psychiatrzy nie stosują tej metody leczenia w takim zakresie jak wynikałoby to z rekomendacji. W jednym z badań Valenstein i wsp. opisali, że w badanej grupie 1307 pacjentów, 49% było zidentyfikowanych jako niestosujący się do zaleceń lekarskich w ciągu ostatniego roku, a tylko 18% spośród tej grupy otrzymywało leki przeciwpsychotyczne w postaci o przedłużonym działaniu [55]. Większe nadzieje są związane z zastosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych o przedłużonym działaniu [50, 56]. W badaniu oceniającym pacjentów przyjmujących risperidon o przedłużonym działaniu w okresie 12 miesięcy stwierdzono, że tylko 2% pacjentów zaprzestało leczenia, a 18% wymagało ponownej hospitalizacji. Opisano również korzyści ze zmiany leczenia risperidonem doustnym na risperidon o przedłużonym działaniu w zakresie kontynuacji leczenia oraz zmniejszenia częściowego niestosowania się do zaleceń lekarskich [57]. Badacze podkreślają, że na to czy pacjent akceptuje, czy też odrzuca leczenie lekami o przedłużonym działaniu ma znaczenie postrzeganie tego sposobu leczenia nie tylko przez samego pacjenta, ale również przez profesjonalistów zajmujących się leczeniem psychiatrycznym i opiekunów chorego [58]. Ostatnie badania wskazują, że spośród tych trzech grup najgorzej nastawieni do tego sposobu leczenia są pacjenci w porównaniu do psychiatrów i rodziny chorego. Jako przyczyny negatywnego postrzegania leczenia za pomocą leków o przedłużonym działaniu przez pacjentów wymienia się strach przed iniekcją, oraz utratę autonomii przez chorego [59]. Z drugiej strony wskazywano, że tylko niewielka część pacjentów chorych na schizofrenię uzyskuje informację od swoich psychiatrów o możliwości leczenia za pomocą leków o przedłużonym działaniu, a tylko około 10% psychiatrów zaleca przyjmowanie leków w tej postaci pacjentom z pierwszym epizodem schizofrenii [59].

Udowodniono, że wytworzenie dobrego przymierza terapeutycznego jest związane z lepszą współpracą przy leczeniu [60]. Ważnym czynnikiem mającym znaczenie dla poziomu współpracy przy leczeniu jest sposób postrzegania choroby przez pacjenta. Teoretyczne modele tego zagadnienia podkreślają znaczenie czterech głównych czynników związanych z tym zjawiskiem: korzyści, kosztów, ryzyka nawrotu oraz wtórnych korzyści leczenia i dobrej współpracy dla pacjenta. Różnice w postrzeganiu tych zagadnień przez pacjentów mogą wpływać na poziom wglądu chorobowego i różnice w stosowaniu się do zaleceń lekarskich [61]. Opiszano że lepiej współpracowali pacjenci, którym przed wypisem ze szpitala przedstawiono odpowiedni plan dalszego leczenia ambulatoryjnego [62, 63]. Badacze wskazywali również, że niektóre czynniki środowiskowe mogą sprzyjać lepszej współpracy przy leczeniu. Podkreślano, że wsparcie rodziny i przyjaciół przy przyjmowaniu leków i stabilna sytuacja życiowa skutkowały lepszym stosowaniem się do zaleceń lekarskich przez pacjentów chorych na schizofrenię [24, 35].

Uzależnienie od substancji psychoaktywnych, które jest częste wśród pacjentów chorych na schizofrenię, zwiększa ryzyko niestosowania się do zaleceń lekarskich trzynastokrotnie w porównaniu do pacjentów bez towarzyszącego uzależnienia [64]. Verdeux i wsp. opisali, że u pacjentów z pierwszym epizodem psychozy niski status ekonomiczny, nadużywanie alkoholu, oraz występowanie ostrych halucynacji i podejrzliwości były predyktorami złej współpracy przy leczeniu [65].

Dodatковым aspektem związanym ze stosowaniem się do zaleceń przewlekłego przyjmowania leków przeciwpsychotycznych jest niespójne stanowisko badaczy na temat przewagi stosowania leków w sposób ciągły nad stosowaniem leczenia tylko w okresach zaostrzeń przebiegu schizofrenii. Dyskusja ta wynika z założenia, że pacjenci w stabilnym stanie psychicznym zwykle doświadczają obecności objawów prodromalnych poprzedzających nawrót psychozy o kilka dni bądź tygodni [66, 67]. Niektórzy autorzy dowodzili, że ciągła ekspozycja pacjentów na leki przeciwpsychotyczne może być ograniczona poprzez przerywanie leczenia przeciwpsychotycznego w okresach stabilizacji stanu psychicznego i ponowne włączanie leków przy pierwszych objawach zwiastunowych nawrotu psychozy [68, 69]. Ostatnie badania i metaanalizy pokazują jednak, że ciągłe przyjmowanie leków lepiej zabezpiecza pacjentów przed nawrotem schizofrenii niż leczenie tylko w okresach zaostrzenia choroby. Badacze opisali, że w przypadku leczenia przerywanego ryzyko nawrotu wynosi około 50%, a przy ciągłym leczeniu profilaktycznym ryzyko to spada do 25% [70].

IV. Brak współpracy i częściowa współpraca we wczesnych etapach leczenia schizofrenii

Przerywanie leczenia oraz częściowa współpraca są powszechnym zjawiskiem we wczesnych etapach schizo-

frenii [71, 72], co może mieć istotny wpływ na przebieg schizofrenii i wynik choroby [73]. Robinson i wsp. opisali, że 26% pacjentów po pierwszym epizodzie schizofrenii przerwało leczenie. Badacze ci stwierdzili również, że zła współpraca w zakresie leczenia wśród pacjentów po pierwszym epizodzie psychotycznym, w trakcie pięcioletniej obserwacji, była najistotniejszym czynnikiem ryzyka nawrotu psychozy [74]. W innym badaniu, które oceniało poziom współpracy u pacjentów we wczesnych stadiach choroby, 39% pacjentów nie współpracowało przy leczeniu, a kolejne 20% przyjmowało leki w sposób nieregularny [36]. Mojtabai i wsp. w swoim badaniu opisali, że u 63% pacjentów z nowym rozpoznaniem schizofrenii obserwowano jedną lub więcej przerw w przyjmowaniu typowych leków przeciwpsychotycznych w trakcie pierwszego roku po wypisie z oddziału [75]. W badaniu oceniającym 65 pacjentów po wypisie ze szpitala, wśród tych u których stwierdzono co najmniej jedną przerwę w stosowaniu leków w ciągu dwuletniej obserwacji wystąpiło 5 razy większe ryzyko pogorszenia i trzykrotnie większe ryzyko ponownej hospitalizacji [75]. Badacze stwierdzili ponadto, że 97,5% pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu w trakcie 12 miesięcy po pierwszym epizodzie psychotycznym nie przyjmowało leków zgodnie z zaleceniami lekarskimi [76].

V. Konsekwencje braku współpracy i częściowego braku współpracy

Złe przestrzeganie zaleceń lekarskich ma wpływ na szereg istotnych aspektów w przebiegu schizofrenii. Opisano istotny związek pomiędzy niestosowaniem się do zaleceń lekarskich a zwiększonym ryzykiem zachowań agresywnych i autoagresywnych [77], częstszym zgłaszaniem się pacjentów w trybie nagłym do opieki psychiatrycznej [78], gorszym rokowaniem [79]. Zwracano również uwagę na fakt, że zła współpraca w zakresie leczenia prowadzi do zwiększenia kosztów leczenia i opieki nad osobami chorymi na schizofrenię [80]. Autorzy badań wskazują również, że nieprzestrzeganie zaleceń w zakresie przyjmowania leków może być najistotniejszym czynnikiem zwiększającym ryzyko nawrotu psychozy i prowadzącym do ponownej hospitalizacji psychiatrycznej. Wieden i wsp. w swojej pracy opisali, że pacjenci którzy stosowali się do zaleceń lekarskich w stopniu mniejszym niż 70% byli częściej hospitalizowani niż pacjenci lepiej współpracujący. Przerwy w stosowaniu leków od 1 do 10 dni niemal podwajały ryzyko ponownej hospitalizacji, co wskazuje, że nawet z pozoru niewielkie odstępstwa od zaleceń lekarskich mogą mieć poważne konsekwencje dla przebiegu choroby [5]. Ci sami autorzy opisali, że przerwa w przyjmowaniu leków trwająca od 11 do 30 dni zwiększa ryzyko hospitalizacji 2,81 razy, a nieprzyjmowanie leków przez okres dłuższy niż 30 dni zwiększa to ryzyko 3,96 krotnie [5]. W innym badaniu stwierdzono, że

u pacjentów źle współpracujących w zakresie leczenia, występowało 2,4-krotnie większe ryzyko hospitalizacji psychiatrycznej w porównaniu do grupy pacjentów prawidłowo realizujących zalecenia lekarskie [81]. Badania wskazują, że subterapeutyczny poziom leków antypsychotycznych w surowicy, który jest skutkiem częściowej współpracy przy przyjmowaniu leków, ma związek z nasileniem objawów psychopatologicznych, ryzykiem nawrotu i dłuższą hospitalizacją [82, 83, 84]. W swoim badaniu Docherty i wsp. stwierdzili, że istnieje statystycznie istotny związek pomiędzy właściwą współpracą przy leczeniu a nawrotem objawów chorobowych. Autorzy ci opisali, że pogorszenie stosowania się do zaleceń w zakresie przyjmowania leków o 20% prowadzi do nasilenia objawów w skali PANSS o 3,1 punktu [85].

Poziom współpracy w zakresie leczenia ma również wpływ na długość hospitalizacji, co przekłada się w sposób znaczny na zwiększenie kosztów leczenia pacjentów ze schizofrenią. W swoich badaniach Valenstein i wsp. opisali, że pacjenci źle współpracujący byli hospitalizowani średnio 33 dni, a lepiej wypełniający zalecenia lekarskie 24 dni [86]. Z kolei Gilmer i wsp. wskazali, że ryzyko hospitalizacji było najwyższe wśród pacjentów niewspółpracujących (35%), mniejsze wśród częściowo współpracujących chorych na schizofrenię (24%), a najniższe wśród dobrze współpracujących (14%) [87]. W badaniu Bodéna i wsp. również potwierdzono, że krótki okres pierwszej hospitalizacji oraz nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich w zakresie przyjmowania leków bezpośrednio po wypisie z oddziału są związane z większym ryzykiem rehospitalizacji [6]. Badacze tłumaczą, że nieprzestrzeganie zaleceń przez pacjentów w pierwszym tygodniu po wypisie ze szpitala może mieć związek z niepełną remisją objawów psychozy, któremu towarzyszy często brak wglądu w proces chorobowy i potrzebę leczenia [88]. Istotnym aspektem, który może mieć znaczenie dla złej współpracy we wczesnym etapie leczenia, mogą być zaburzenia funkcji poznawczych występujące u tych pacjentów, utrata motywacji, zaburzenia pamięci, co w konsekwencji prowadzi do większego ryzyka nawrotu i rehospitalizacji [89]. Kolejny czynnik mogący mieć znaczenia dla większego ryzyka rehospitalizacji jest związany z trudnościami w zastosowaniu leczenia farmakologicznego u pacjentów w stanie pogorszenia, którzy nie stosują się do zaleceń lekarskich, w sytuacji gdy leczenie przeciwpsychotyczne u tych pacjentów zarówno prowadzi do zmniejszenia nasilenia objawów psychopatologicznych, jak i zapobiega zaostrzeniu objawów psychotycznych [90]. W jednym z badań w którym obserwowano 53 pacjentów, u których przerwano leczenie neuroleptykami o przedłużonym działaniu, opisano, że niemal u wszystkich badanych wystąpił nawrót psychozy w ciągu dwóch lat [91]. Co ciekawe, tylko 13% spośród tych pacjentów, u których

nastąpił nawrót było następnie hospitalizowanych. W innym z badań określono, że zaprzestanie leczenia przeciwpsychotycznego pięciokrotnie zwiększało ryzyko nawrotu psychozy w ciągu pierwszych pięciu lat psychozy w porównaniu do pacjentów kontynuujących leczenie [74]. Również w badaniach fińskich Tiihonen i wsp. potwierdzono, że niewypełnianie zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania leków jest związane z większym ryzykiem rehospitalizacji [92].

Badacze wskazują również, że dla wyjaśnienia związku pomiędzy wczesnym zaprzestaniem leczenia a rehospitalizacją może mieć znaczenie długość hospitalizacji [6]. Konsekwencją zbyt krótkiej hospitalizacji psychiatrycznej może być uzyskanie niepełnej remisji objawów, brak wglądu chorobowego i brak odczuwania przez pacjenta korzyści płynących z leczenia. Dodatkowo, brak odpowiedniego przymierza terapeutycznego i niewystarczające włączenie rodziny w proces leczenia mają związek z nieprzestrzeganiem zaleceń lekarskich po wypisie [78]. Można przypuszczać, że w trakcie dłuższej hospitalizacji łatwiej jest uzyskać włączenie leczenia do codziennego planu dnia, ustalenie właściwego planu terapeutycznego i wsparcia dla pacjenta po zakończeniu hospitalizacji [6].

Autorzy wskazują ponadto, że ryzyko rehospitalizacji jest zależne od czasu upływającego od wypisu ze szpitala. Największe ryzyko ponownej hospitalizacji związane z wczesnym zaprzestaniem leczenia i krótkim okresem leczenia szpitalnego ma miejsce w trakcie pierwszego miesiąca po wypisie ze szpitala, a zależność ta staje nieistotna po sześciu miesiącach od wypisu [6].

Dyskusja

Z przeglądu badań dotyczących aspektów związanych ze stosowaniem się do zaleceń lekarskich i ryzykiem nawrotu psychozy wynika, że zależności te mają złożony charakter. Istnieje szereg badań wskazujących na bezpośredni związek pomiędzy niestosowaniem się do zaleceń lekarskich, bądź częściową współpracą w tym zakresie, a zwiększonym ryzykiem nawrotu psychozy i ponownej hospitalizacji psychiatrycznej u pacjentów chorych na schizofrenię [4, 81, 82, 87, 92]. Liczne badania wskazują również, że dla tego związku mają znaczenie czynniki pośrednie, takie jak: nasilenie objawów psychopatologicznych, brak wglądu chorobowego, uzależnienie od substancji psychoaktywnych, występowanie zachowań agresywnych, wybór leku i sposobu jego podawania, obecność objawów ubocznych leczenia, wytworzenie odpowiedniego przymierza terapeutycznego [24, 38, 39, 46, 60, 77]. Z badań wynika, że bardziej nasilone objawy psychopatologiczne są zarówno czynnikiem ryzyka gorszej współpracy przy leczeniu jak i ponownej hospitalizacji psychiatrycznej [93]. Podobne zależności można obserwować pomiędzy brakiem wglądu chorobowego, niestosowaniem się do zale-

ceń lekarskich, a ryzykiem rehospitalizacji. Brak wglądu chorobowego może mieć związek z niepełną remisją psychozy, a to może powodować niepełną współpracę przy leczeniu i ryzyko ponownej hospitalizacji [94]. Z drugiej strony można przypuszczać, że niewypełnianie zaleceń lekarskich skutkuje gorszymi wynikami leczenia, bardziej niekorzystnym przebiegiem choroby, a to z kolei również może sprzyjać nawrotowi psychozy i zwiększać ryzyko rehospitalizacji. Podobnie można rozpatrywać problem niewytworzenia odpowiedniego przymierza terapeutycznego pomiędzy chorym, przedstawicielami opieki psychiatrycznej i bliskimi chorego. Brak odpowiedniego przymierza terapeutycznego oraz negatywne postrzeżenie przez pacjenta samej choroby i potrzeby leczenia skutkują złym wypełnianiem zaleceń w zakresie farmakoterapii. Taka postawa może przyczynić się do utrzymywania się objawów psychopatologicznych i w konsekwencji powoduje, że pacjent nie odczuwa pozytywnych skutków terapii, a zatem nie widzi sensu w jej kontynuowaniu [60, 62, 63]. Problem ten jest niezwykle istotny w przypadku pacjentów we wczesnych etapach choroby, gdy prawidłowe leczenie ma istotny wpływ na ostateczny wynik choroby i dalszy jej przebieg. Lista czynników mających wpływ na stosowanie się do zaleceń lekarskich przez pacjentów chorych na schizofrenię jest ciągle otwarta i konieczne są dalsze badania w tym kierunku. Biorąc pod uwagę te uwarunkowania, dokładne poznanie czynników wpływających na stopień współpracy pacjentów chorych na schizofrenię jest jednym z kluczowych elementów służących opracowaniu skutecznych programów terapeutycznych zapobiegających nawrotom psychozy [95, 96]. Obecnie badacze podkreślają, że działania służące lepszej współpracy przy leczeniu powinny obejmować: poświęcenie czasu na rozwój prawidłowego przymierza terapeutycznego, omawianie i zrozumienie problemów pacjenta, ustalenie na ile pacjent akceptuje proponowane interwencje, przedstawienie pozytywnych skutków proponowanego leczenia, np. powrót do aktywności zawodowej, stałe monitorowanie czy pacjent właściwie rozumie chorobę i przyczyny leczenia, zastosowanie prostych metod służących poprawie współpracy (obejmujące edukację, techniki behawioralne i poznawcze) [33].

Wnioski

Dotychczasowe badania wskazują na obecność istotnej zależności pomiędzy poziomem współpracy w zakresie przyjmowania leków przez pacjentów chorych na schizofrenię a ryzykiem nawrotu psychozy i rehospitalizacji. Związek ten ma charakter złożony, a duże znaczenie odgrywają czynniki pośrednio związane zarówno z poziomem współpracy jak i ryzykiem nawrotu choroby. Konieczne są dalsze badania, które przyczyniłyby się do pełniejszego wyjaśnienia opisywanych zależności i iden-

tyfikacji czynników mających na nie wpływ. Dokładne określenie aspektów związanych z poziomem współpracy przy leczeniu pacjentów chorych na schizofrenię daje nadzieję na opracowanie bardziej skutecznych programów terapeutycznych w przyszłości.

References

1. Barkhof E., Meijer CJ., Sonnevile LMJ., Linszen D.H., Haan L. Interventions to improve adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia – a review of the past decade. *Eur. Psychiatry*, 2012; 27(1): 9–18.
2. San L., Ciudad A., Alvarez E., Bobes J., Gilaberte I. Symptomatic remission and social/vocational functioning in outpatients with schizophrenia: prevalence and associations in a cross-sectional study. *Eur Psychiatry*, 2007; 22: 490–498.
3. Kane JM. Utilization of long-acting antipsychotic medication in patient care. *CNS Spectr*, 2006; 11: 1–7.
4. Weiden PJ., Kozma C., Grogg A., Locker J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr. Serv*, 2004; 55: 886–891.
5. Masand PS., Narasimhan M. Improving adherence to antipsychotic pharmacotherapy. *Curr Clin Pharmacol*, 2006; 1: 47–56.
6. Bodén R., Brandt L., Kieler H., Andersen M., Reutfors J. Early non-adherence to medication and other risk factors for rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr. Res*, 2011; 133(1-3): 36–41.
7. Friemann K., Wciórka J. Compliance – przeżytek czy termin użyteczny. *Postępy Psychiatr. Neurol*, 2008; 17(4): 365–375.
8. Urquhart J. Patient non-compliance with drug regimens: measurement, clinical correlates, economic impact. *Eur Heart J*. 1996; 17: 8–15.
9. Horne R. Compliance, adherence, and concordance. Implications for asthma treatment. *Chest*, 2006; 130: 65–72.
10. Heath I. A wolf in sheep's clothing: a critical look at the ethics of drug taking. *BMJ*, 2003; 327: 856–858.
11. Chatterjee JS. From compliance to concordance in diabetes. *J. Med. Ethics*, 2006; 32(9): 507–510.
12. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. From compliance to concordance: achieving shared goals in medicine taking. London; RPS: 1997.
13. Dickinson D., Wilkie P., Harris M. Taking medicines: concordance is not compliance. *BMJ*, 1999; 319(7212): 787.
14. Charles C., Gafni A., Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc. Sci. Med*, 1997; 44: 681–692.
15. Kane JM. Problems of compliance in the outpatient treatment of schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 1983; 44: 3–6.
16. Oehl M., Hummer M., Fleischhacker WW. Compliance with antipsychotic treatment. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl*, 2000; 407: 83–86.
17. Haynes RB., Taylor DW., Sackett DL. Compliance in health care. Baltimore; Johns Hopkins University Press: 1979.
18. Cramer JA., Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr. Serv*, 1998; 49: 196–201.
19. Carrick JA. Medical ethics in the ancient world. Washington DC; Georgetown University Press: 2001.
20. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care*, 2004; 42: 200–209.
21. Berg JS., Dischler J., Wagner DJ., Raia JJ., Palmer-Shevlin N. Medication compliance: a healthcare problem. *Ann. Pharmacother*, 1993; 27(9Suppl): S1–24.

22. Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler MA, Lentine KL, Willoughby LM, Burroughs TE, Bunnapradist S. A retrospective analysis of immunosuppression compliance, dose reduction and discontinuation in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.*, 2007; 7: 2704–2711.
23. Young JL, Zonana HV, Shepler L. Medication noncompliance in schizophrenia: codification and update. *Bull. Am. Acad. Psychiatry Law*, 1986; 14: 105–122.
24. Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr. Bull.*, 1997; 23(4): 637–651.
25. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenbeck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1209–1223.
26. 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(10): 1049–1054.
27. McCombs JS, Nichol MB, Stimmel GL, Shi J, Smith RR. Use patterns for antipsychotic medications in Medicaid patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 1999; 60(suppl 19): 5–11.
28. Docherty JP, Grogg AL, Kozma C. San Francisco; Calif: 2003. Antipsychotic partial compliance: impact on clinical outcomes in schizophrenia. In: Program and Abstracts of the 156th annual meeting of the American Psychiatric Association. May 17–22. Abstract NR172.
29. Velligan DI, Lam F, Ereshefsky L, Miller AL. Psychopharmacology: perspectives on medication adherence and atypical antipsychotic medications. *Psychiatr. Serv.*, 2003; 54: 665–667.
30. Diaz E, Levine HB, Sullivan MC, Sernyak MJ, Hawkins KA, Cramer JA, Woods SW. Use of the Medication Event Monitoring System to estimate medication compliance in patients with schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci.*, 2001; 26: 325–329.
31. Shriqui CL. Neuroleptic dosing and neuroleptic plasma levels in schizophrenia: determining the optimal regimen. *Can. J. Psychiatry*, 1995; 40: S38–48.
32. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA*, 1989; 261: 3273–3277.
33. Tacchi M-J, Scott J. Improving adherence in schizophrenia and bipolar disorders. Chichester, UK; John Wiley & Sons: 2005.
34. Kampman O, Laippala P, Vaananen J, Koivisto E, Kiviniemi P, Kilkku N, Lehtinen K. Indicators of medication compliance in first-episode psychosis. *Psychiatry Res.*, 2002; 110: 39–48.
35. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Lecband 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(10): 892–909.
36. Coldham EL, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2002; 106: 286–290.
37. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Bilder RM, Hinrichsen GA, Lieberman JA. Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr. Res.*, 2002; 57: 209–219.
38. Masand PS, Roca M, Turner MS, Kane JM. Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia: a review. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*, 2009; 11(4): 147–154.
39. Aquila R, Weiden PJ, Emanuel M. Compliance and the rehabilitation alliance. *J. Clin. Psychiatry*, 1999; 60(suppl 19): 23–27.
40. Karow A, Czekalla J, Dittmann RW, Schacht A, Wagner T, Lambert M, Schimmelmann BG, Naber D. Association of subjective well-being, symptoms, and side effects with compliance after 12 months of treatment in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 2007; 68(1): 75–80.
41. Elveva B, Maylor EA, Gilbert AL. Habitual prospective memory in schizophrenia. *BMC Psychiatry*, 2003; 3: 9.
42. Jeste SD, Patterson TL, Palmer BW, Dolder CR, Goldman S, Jeste DV. Cognitive predictors of medication adherence among middle-aged and older outpatients with schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 2003; 63(1–2): 49–58.
43. Narasimhan M, Pae CU, Masand N. Partial compliance with antipsychotics and its impact on patient outcomes. *Int. J. Psych. Clin. Pract.*, 2007; 11: 102–111.
44. Weiden PJ, Shaw E, Mann J. Causes of neuroleptic noncompliance. *Psychiatr. Ann.* 1986; 16: 571–575.
45. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can. J. Psych.*, 2006; 51: 480–491.
46. Berger A, Edelsberg J, Sanders KN, Alvir JM, Mychaskiw M, Oster G. Medication adherence and utilization in patients with schizophrenia or bipolar disorder receiving aripiprazole, quetiapine, or ziprasidone at hospital discharge: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry*, 2012; 12: 99.
47. Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? *Am. J. Psychiatry*, 2002; 159: 103–108.
48. Diaz E, Neuse E, Sullivan MC, Pearsall HR, Woods SW. Adherence to conventional and atypical antipsychotics after hospital discharge. *J. Clin. Psychiatry*, 2004; 65(3): 354–360.
49. Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin. Ther.*, 1984; 6(5): 592–599.
50. Zhornitsky S, Stip E. Oral versus long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia and special populations at risk for treatment nonadherence: a systematic review. *Schizophr. Res. Treatment*, 2012: Article ID 407171. doi:10.1155/2012/407171.
51. Shi L, Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Montgomery W, Marder SR. Characteristics and use patterns of patients taking first-generation depot antipsychotics or oral antipsychotics for schizophrenia. *Psychiatr. Serv.*, 2007; 58: 482–488.
52. Tattan TM, Creed FH. Negative symptoms of schizophrenia and compliance with medication. *Schizophr. Bull.*, 2001; 27: 149–155.
53. Kaplan G, Casoy J, Zummo J. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. *Patient Prefer. Adherence*, 2013; 7: 1171–1180.
54. Dencker S. Neuroleptic relapse prevention guidelines for neuroleptic relapse prevention in schizophrenia. Berlin; Springer: 1991.
55. Valenstein M, Copeland LA, Owen R, Blow FC, Vinic S. Adherence assessments and the use of depot antipsychotics in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 2001; 62(7): 545–551.
56. Kane JM. Review of treatments that can ameliorate nonadherence in patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 2006; 67(suppl 5): 9–14.
57. Schmauss M, Sacchetti E, Kahn JP, Medori R. Efficacy and safety of risperidone long-acting injectable in stable psychotic patients previously treated with oral risperidone. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2007; 22: 85–92.
58. Naber D, Karow A. Good tolerability equals good results: the patient's perspective. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2001; 11(Suppl 4): S391–396.
59. Jaeger M, Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists. *Psychiatry Res.*, 2010; 175: 58–62.
60. Frank AF, Gunderson JG. The role of the therapeutic alliance in the treatment of schizophrenia. Relationship to course and outcome. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1990; 47(3): 228–236.
61. Hughes IH, Budd R. Compliance with antipsychotic medication: from theory to practice. *J. Ment. Health*, 1997; 6: 473–489.

62. Klingberg S, Schneider S, Wittorf A, Buchkremer G, Wiedemann G. Collaboration in outpatient antipsychotic drug treatment: analysis of potentially influencing factors. *Psychiatry Res*, 2008; 161(2): 225–234.
63. McEvoy JP, Freter S, Everett G, Geller JL, Appelbaum P, Apperson LJ, Roth L. Insight and the clinical outcome of schizophrenic patients. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1989; 177(1): 48–51.
64. Kashner TM, Rader LE, Rodell DE, Beck CM, Rodell LR, Muller K. Family characteristics, substance abuse, and hospitalization patterns of patients with schizophrenia. *Hosp. Community Psychiatry*, 1991; 42: 195–197.
65. Verdoux H, Lengronne J, Liraud F, Gonzales B, Assens F, Abalan F, van Os J. Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome: a 2-year follow-up of first-admitted subjects. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2000; 102: 203–210.
66. Gaebel W, Frick U, Kopcke W, Linden M, Muller P, Muller-Spahn F, Pietzcker A, Tegeler J. Early neuroleptic intervention in schizophrenia: are prodromal symptoms valid predictors of relapse? *Br. J. Psychiatry Suppl.*, 1993; 21: 8–12.
67. Herz MI, Glazer WM, Mostert MA, Sheard MA, Szymanski HV, Hafez H, Mirza M, Vana J. Intermittent vs maintenance medication in schizophrenia. Two-year results. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1991; 48: 333–339.
68. Carpenter W. Jr. Early, targeted pharmacotherapeutic intervention in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 1986; 47(Suppl): 23–29.
69. Carpenter WT. Jr. Maintenance therapy of persons with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 1996; 57(Suppl 9): 10–18.
70. Davis JM, Matalon L, Watanabe MD, Blake L, Matalon L. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs*, 1994; 47: 741–773.
71. Hui CL, Chen EY, Kan CS, Yip KC, Law CW, Chiu CP. Detection of non-adherent behaviour in early psychosis. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 2006; 40: 446–451.
72. Kamali M, Kelly BD, Clarke M, Browne S, Gevin M, Kinsella A, Lane A, Larkin C, O'Callaghan E. A prospective evaluation of adherence to medication in first episode schizophrenia. *Eur. Psychiatry*, 2006; 21: 29–33.
73. Tandon R. In conclusion: does antipsychotic treatment modify the long-term course of schizophrenic illness? *J. Psychiatr. Res.*, 1998; 32: 251–253.
74. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, Chakos M, Mayerhoff D, Lieberman JA. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1999; 56: 241–247.
75. Mojtabai R, Lavelle J, Gibson PJ, Sohler NL, Craig TJ, Carlson GA, Bromet EJ. Gaps in use of antipsychotics after discharge by first-admission patients with schizophrenia, 1989 to 1996. *Psychiatr. Serv.*, 2002; 53: 337–339.
76. Rabiner CJ, Wegner JT, Kane JM. Outcome study of first-episode psychosis. I: Relapse rates after 1 year. *Am. J. Psychiatry*, 1986; 143: 1155–1158.
77. Steadman HJ, Mulvey EP, Monahan J, Robbins PC, Appelbaum PS, Grisso T, Roth LH, Silver E. Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1998; 55: 393–401.
78. Olfson M, Mechanic D, Hansell S, Boyer CA, Walkup J, Weiden PJ. Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia. *Psychiatr. Serv.*, 2000; 51: 216–222.
79. Lieberman JA, Sheitman B, Chakos M, Robinson D, Schooler N, Keith S. The development of treatment resistance in patients with schizophrenia: a clinical and pathophysiologic perspective. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1998; 18(2 suppl. 1): 20S–24S.
80. Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 1995; 21: 419–429.
81. McGlashan TH. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biol. Psychiatry*, 1999; 46: 899–907.
82. Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. *J. Clin. Psychiatry*, 2003; 64: 1308–1315.
83. Valenstein M, Ganoczy D, McCarthy JF, Myra Kim H, Lee TA, Blow FC. Antipsychotic adherence over time among patients receiving treatment for schizophrenia: a retrospective review. *J. Clin. Psychiatry*, 2006; 67: 1542–1550.
84. Perkins DO. Adherence to antipsychotic medications. *J. Clin. Psychiatry*, 1999; 60(Suppl 21): 25–30.
85. Docherty J, Mahmoud R, Grogg A, Kozma C. Antipsychotic maintenance in schizophrenia: partial compliance and clinical outcome. In: 9th International Congress on Schizophrenia Research; 29 March – 02 April 2003, Colorado Springs, Colorado. 2003; 60(1): 281–282.
86. Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, Bringham CR, Stavenger T. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med. Care*, 2002; 40: 630–639.
87. Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, Folsom DP, Lindamer L, Garcia P, Jeste DV. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 2004; 161: 692–699.
88. Swett C. Symptom severity and number of previous psychiatric admissions as predictors of readmission. *Psychiatr. Serv.*, 1995; 46 (5): 482–485.
89. Chen EY, Hui CL, Dunn EL, Miao MY, Yeung WS, Wong CK, Chan WF, Tang WN. A prospective 3-year longitudinal study of cognitive predictors of relapse in first-episode schizophrenic patients. *Schizophr. Res.*, 2005; 77(1): 99–104.
90. Robinson DG, Woerner MG, Delman HM, Kane JM. Pharmacological treatments for first-episode schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 2005; 31(3): 705–722.
91. Gitlin M, Nuechterlein K, Subotnik KL, Ventura J, Mintz J, Fogelson DL, Bartzokis G, Aravagiri M. Clinical outcome following neuroleptic discontinuation in patients with remitted recent-onset schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 2001; 158(11): 1835–1842.
92. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 2011; 168(6): 603–609.
93. Liu-Seifert H, Osuntokun O, Feldman P. Factors associated with adherence to treatment with olanzapine and other atypical antipsychotic medications in patients with schizophrenia. *Compr. Psychiatry*, 2012; 53: 107–115.
94. Misdrahi D, Petit M, Blanc O, Bayle F, Llorca PM. The influence of therapeutic alliance and insight on medication adherence in schizophrenia. *Nord. J. Psychiatry*, 2012; 66(1): 49–54.
95. Markowitz M, Karve S, Panish J, Candrilli SD, Alphas L. Antipsychotic adherence patterns and health care utilization and costs among patients discharged after a schizophrenia-related hospitalization. *BMC Psychiatry*, 2013; 13: 246.
96. Vassileva I, Milanova V, Asan T. Predictors of medication non-adherence in Bulgarian outpatients with schizophrenia. *Community Ment. Health J.*, 2014 Jan 23.

Correspondence address:

Paweł Pawełczak
ppawel02@wp.pl