

# AZ ELSŐ TARTÓS HATÁSÚ ATÍPUSOS ANTIPSZICHOTIKUM: ÚJ MÉRFÖLDKŐ A SZKIZOFRÉNIA KEZELÉSÉBEN

FALUDI GÁBOR

Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Pszichiátriai Klinikai Csoport

Érkezett: 2005. 02. 28.

Elfogadva: 2005. 03. 16.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A szkizofrénia az egyik legsúlyosabb, testi-szellemi és szociális károsodást okozó krónikus betegség, melynek kezelésében fontos szempont, hogy a tünetek enyhítésén kívül a visszaesések számát is csökkentsük. Ma a kezeléstől azt is megköveteljük, hogy a hatékonyságon kívül a páciens életminősége is javuljon, melynek előfeltétele, hogy a javulás biztonságosan fenntartható legyen. Az ismétlődő relapszus rontja a betegség kimenetelét, terápiarezisztenciához vezethet, csökken az esély a reintegrációra. A krónikus pszichiátriai betegségek gyógyításában jelentős probléma a hiányos terápiás együttműködés. A tartós hatású konvencionális antipszichotikum injekciók ugyan megoldják részben a „compliance” problémát, azonban a hagyományos perorális készítményekhez hasonló mellékhatások okozta szubjektív distress – pl. akatízia, akinézia, súlynövekedés – miatt a páciensek jó része rosszul tolerálja a kezelést. Az atípusos antipszichotikumok – így a risperidon is – a tünetek tágabb körében hatékonyabbak és kedvezőbb tulajdonságokkal rendelkeznek biztonsági és tolerancia szempontból a konvencionális szerekhez képest. A risperidon tartós hatású injekciós formája – Risperdal Consta – az első atípusos antipszichotikum, mely egyesíti magában a perorális nem-konvencionális szerek és a tartós hatású injekciók előnyeit. Közleményünkben bemutatjuk az első ilyen atípusos antipszichotikumot, mely hatékony, jól tűrhető szer és javasolt minden páciensnek, akinek szüksége van erre a kezelési formára.

**KULCSSZAVAK:** tartós hatású risperidon, terápiás együttműködés, relapszus ráta, szkizofrénia

## THE FIRST LONG-ACTING ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC: NEW MILESTONE IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

Schizophrenia is a major chronic psychiatric disorder associated with significant impairment in psychosocial functioning and reduced quality of life. The major goals of current pharmacotherapy for schizophrenia are to achieve continuous relief from psychotic symptoms, to reduce relapse rates, and to provide maximal patient functioning and improved quality of life. To attain these goals, treatment needs to be effective, safe, and well tolerated.

It is now generally accepted that the use of second generation or atypical antipsychotics for schizophrenia represents an advance over conventional antipsychotics. However, therapeutic compliance continues to be a major problem of the maintenance treatment. The long-acting conventional injectable antipsychotics might increase compliance, but they have become unpopular, largely because of the associated adverse events – akathisia, akinesia, and weight gain. Long-acting risperidone is the first atypical antipsychotic to be available in a long-acting formulation, which combines the benefits of risperidone with the advantages of a long-acting injection. It is dosed at 25-50 mg every 2 weeks. Available data on long acting atypical risperidone suggest that it is safe, efficacious and well tolerated. Long acting risperidone initiated during inpatient and outpatient treatment may be an important strategy in improving long-term outcomes among patients with schizophrenia. This article provides practical advice to physicians on the characteristics of patients who would benefit from treatment with long acting atypical antipsychotic agent and offers suggestions on how to initiate treatment.

**KEYWORDS:** long acting risperidone, compliance, relapse rate, schizophrenia

A szkizofrénia pszichotikus epizódokkal, negatív tünetekkel, a kognitív funkciók károsodásával járó krónikus lefolyású betegség, amely a természetéből következően az életminőség romlásához és a pszicho-szociális funkciók beszűküléséhez vezet. Lefolyási formája lehet schubszerű vagy folyamatos, részleges vagy teljes remisszióval gyógyuló, állandó vagy egyre romló deficittünetekkel jellemzett. Az öngyilkosság rizikója, főként a betegség kezdetén nagy – minden tizedik beteg kísérel meg szuicidiumot. A szkizofrénia-ban szenvedő betegek nagy részének életpályája megtörik, családi és egyéb kapcsolatrendszer szétzilálódik, munkanélkülivé, esetleg hajléktalanná válik, leszázalékolásra kerül. Kezelése igen magas egészségügyi költséggel jár. Több fejlett országban – így pl. az USA-ban – a szkizofrénia kezelésének közvetlen költsége a teljes egészségügyi kiadás 1,5-3%-át teszi ki, de a betegség indirekt költségei (táppénz, szociális ellátás, nyugdíj stb.) is tetemesek. Előfordulási gyakorisága világszerte 1%. Farmakoterápiájának fő célja a pszichotikus tünetek megszüntetése és a visszaesés kockázatának csökkentése, ezzel párhuzamosan a páciens funkcióképességének és életminőségének javítása. Ezeknek a céloknak az eléréséhez, a kezelésnek hatékonynak, biztonságosnak és jól tolerálhatónak kell lenni.

A konvencionális perorális antipszichotikumokat kb. 50 éve használják a szkizofrénia kezelésében. Előnyük, hogy hatékonyan csökkentik a pozitív tüneteket és a relapszusok számát, hátrányuk, hogy nem mérséklik a szkizofrénia negatív tüneteit, a kognitív deficitet a depresszív szindrómát, és sok esetben nem javítják vagy éppen rontják a páciens életminőségét (1).

Az 1990-es évektől a klinikai gyakorlatba bevont atípusos perorális antipszichotikumok szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyultak a szkizofrénia pozitív és negatív tüneteinek visszaszorításában, használatuk biztonságosabb, kevesebb és enyhébb mellékhatást okoznak, mint a konvencionális szerek.

Irodalmi adatok és a tapasztalat egyaránt igazolják, hogy a szkizofrénia kezelésében a hosszú távú, fenntartó gyógyszeres kezelés előnyösebb, mint az intermittáló kezelés. Azoknak a betegeknek, akik nem szedik folyamatosan a gyógyszerüket, a „relapszus rátája” ötszöröse a folyamatosan kezeltékének, ezenkívül a visszaesés mértéke is súlyosabb, valamint gyakoribb az öngyilkosság és antiszociális viselkedés előfordulása (2,3).

A kezeléssel nem megfelelő együttműködés a krónikus betegek körében gyakrabban fordul elő

mint gondolnánk – pl. a diabetes mellitusban szenvedők csak 25%-a „compliance”, a rheumatooid arthritisek 67%-a, a hypertóniások 53%-a (4). Ez különösen fontos kérdés a szkizofrén betegek esetében (5). Dolder egy éves „utánkövetés” vizsgálata szerint a perorális antipszichotikummal ambulánsan kezelt szkizofrén betegek együttműködése a kezeléssel 50-55%-os volt (6).

Néhány beteg egyáltalán nem kooperál, a többség azonban részlegesen együttműködik. Kozma és Grogg (7) 1 éves vizsgálata szerint a gyógyszermentes napok száma pozitívan korrelál a hospitalizációs rátával. A vizsgált 4325 beteg 92,4%-ka legalább 1 napig nem vett be gyógyszert. Azt találták, hogy legalább kétszerese volt azoknak a betegeknek a hospitalizációs rátája, akik 1-10 egymást követő napon kihagyták a gyógyszerüket, mint a folyamatosan gyógyszert szedőknek (7).

A direkt egészségügyi költség legnagyobb részét a kórházi felvételek teszik ki, a gyógyszerköltség a direkt költségeknek csupán 1-6%-a. A szkizofrénia-ban szenvedő betegekre fordított ápolási költségek körülbelül háromszor nagyobbak, mint az átlagos állampolgárok egészségügyi kiadásai. Ezt az értéket tovább növeli az a tény, hogy a szkizofrén betegek kezelési prevalenciája igen magas, kb. 60%-os (ez az arány csak a szív-érrendszer betegségeire jellemző). Kiemelendő, hogy relapszus után gyakori a páciensek otthoni vagy rehabilitációs kórházban történő kezelése, ami további jelentős költségvonzattal bír. A fenti adatok tanúsága szerint a szkizofrénia fenntartó, relapszus prevenciós kezelése a legolcsóbb.

Bizonyított, hogy a folyamatos, tartós hatású injekciós kezelés a szkizofrén betegek hatékony terápiája. 1970-es évektől ismert a tartós hatású injekciós kezelési forma egyik jelentős előnye, hogy javítja a compliance-t, kisebb gyógyszerkoncentráció is biztosítja a „steady state” kialakulását, a first-pass effektus elkerülésével csökken a gyógyszerinterakciók és mellékhatások esélye. Davis és munkacsoportja metaanalízisében az ambulánsan perorális vagy tartós hatású injekciós antipszichotikummal kezelt betegek kórházi napjainak számát hasonlította össze. Eredményeik szerint a perorális kezelésben részesülők átlagosan 75,5 napot töltöttek kórházban, míg a tartós hatású antipszichotikum terápiát kapók 17,9 napot (8).

A konvencionális tartós hatású antipszichotikumok hátránya a konvencionális hatóanyagokból és ennek a már ismert mellékhatásaiból adódik – ide sorolhatók az extrapiramidális mellékhatások,

a kognitív diszfunkció, diszfória és a szedáció. Itt kell megjegyeznünk az injekció olajos vivőanyagából következő problémákat, mely- az injekció helyén jelentkező lokális irritáció és fájdalom.

### A KEZELÉS HATÉKONYSÁGA ÉS BIZTONSÁGA

A szkizofrén betegek kezelésének újabb, egyben jobb lehetősége a második generációs antipszichotikum terápia egyesítése a tartós hatású kezelési formával. A tartós hatású risperidon vizes oldatban polimer mikroszférákba kapszulázva tartalmazza a hatóanyagot, mely kéthetente intramuszkuláris injekció formában alkalmazható a klinikai gyakorlatban. Hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálatok sora bizonyítja. Placebóval összehasonlítva szignifikánsan javítja a szkizofrénia pozitív és negatív tüneteit (a hatékonyság mutatója a Positive and Negative Symptom Scale, PANSS és a Clinical Global Improvement, CGI volt). 370 beteget placebo kontrolllos, duplavak módon 12 hétig és 610 beteget nyílt vizsgálat keretében kezelték tartós hatású risperidonnal (9, 10). A PANSS és CGI pontszám átlag a kezelés eleje és vége között szignifikánsan csökkent a 12 hetes és a 12 hónapos terápia alatt. A stabil állapotú betegek reziduális tüneteit is mérsékelte a kezelés.

A tartós hatású risperidon biztonságosan alkalmazható és jól tolerálható. 12 hetes 25 mg risperidon tartós hatású injekció kezelés során az extrapiramidális mellékhatások előfordulási aránya megegyezett a placebo-csoportéval (9). 12 hónap kezelés alatt a tardív diszkinézia előfordulása 0,68% volt, hasonlóan a risperidon tablettá vagy az egyéb új generációs antipszichotikum kezelés melletti előfordulási aránnyal. Egy év alatt a páciensek 5%-a szakította meg a kezelést mellékhatás miatt. A súlygyarapodás 12 hét alatt 0,5 kg, 12 hónap alatt 1,8 kg volt 25 mg dózisú kezelés mellett. Az adatok tanulsága szerint javult a betegek életminősége, csökkent a kórházban töltött napok száma. (11) A konvencionális depot antipszichotikumokkal összehasonlítva az injekció helyén jelzett fájdalom enyhébb és ritkább volt (9-12). Lauriello és munkatársai 12 hetes duplavak, placebo kontrolllos 214 páciens bevonásával végzett vizsgálata alapján a tartós hatású risperidon injekció hatékonyságáról, biztonságos alkalmazhatóságáról számolnak be. A tartós hatású risperidon kezelés és a placebo alkalmazása között szignifikáns különbség volt kimutatható a PANSS összpontszám és a CGI érték csökkenésében. A responder ráta a risperidon csoportban szignifikánsan magasabb

volt, mint a placebo csoportban. A risperidon kezelést jól tolerálták a betegek (13).

### AZ EGYÜTTMŰKÖDÉS

A pszichiáterek a tartós hatású injekciós készítményeket általában a rosszul együttműködő, nehezen kezelhető betegcsoportok számára tartják fenn. Ezzel szemben minden páciensnek ajánlhatók, akinek hosszú távú fenntartó antipszichotikum kezelésre van szüksége. Segít abban, hogy a páciens a kezeléssel együttműködőbb legyen, csökkentve a relapszusok esélyét. A kezeletlen szkizofrénia relapszus rátája az első epizód utáni 12 hónapban 50%. Elsősorban a stabil betegek számára ajánlott a tartós hatású risperidon injekció, mert az állandó plazmaszint biztosításával csökken a relapszusok esélye. Akut tünetek esetén monoterápiában való alkalmazása nem elegendő, mert a terápiás gyógyszer szint az injekció beadása után kb. a 3. héten alakul ki.

A szkizofrén betegek 60%-a alkohol- vagy gyógyszerdependenciában is szenved, közöttük még magasabb a kezeléssel nem együttműködők száma és gyakoribb a relapszus. Ennek a betegcsoportnak is ajánlható a tartós hatású risperidon terápia. A szkizofrének 10%-a agresszív, violens, öngyilkosságra hajlamos, akiknél a folyamatos antipszichotikum kezelés csökkenti az agresszív és violens magatartást.

Azoknál a betegeknél is alkalmazható a tartós hatású risperidon, akik jól reagálnak a perorális risperidon kezelésre, de mellékhatásokról panaszkodnak. Az ő esetükben is csökkenhet a mellékhatások száma, ha kezelésüket tartós hatású risperidon injekcióra állítják át (9).

Az Egyesült Királyság National Institute for Clinical Excellence ajánlása szerint az új antipszichotikumok elsőként választandó szerek a frissen diagnosztizált szkizofrén betegek kezelésében, elősegítve a minél teljesebb gyógyulást, a jobb együttműködést, megelőzve az újabb relapszusok, mellékhatások kialakulását (14,15).

### FARMAKOKINETIKA

Fontos, hogy a pszichiáter elmagyarázza a gyógyszerelváltás várható előnyeit és esetleges hátrányait a páciensnek és a hozzátartozójának a tartós hatású risperidon injekcióra váltás előtt. Informálni kell a beteget arról, hogy az első injekció után kb. 3 hét múlva alakul ki a risperidon terápiás vérszintje, ezért ebben az időszakban a megelőző gyógyszer szedése javasolt. El kell fogadtatni a

pácienssel, hogy hagyjon elég időt a kezelésre, mivel az első néhány hétben csak kisebb mértékű javulás várható, a jelentősebb javulás az első injekció beadása után hónapokkal észlelhető.

Az egyszeri dózis farmakokinetikájából következik, hogy a Risperdal Consta injekciók 2 hetes időközökben való adagolási rendje az optimális. Az aktív összetevő plazma szintje arányos a bevitt dózissal, az állandó egyensúlyi (steady state) plazmaszint 8 hét (azaz 4 injekció beadása) után alakul ki. Risperdal Consta alkalmazása esetén az aktív szer maximum és minimum koncentrációinak hányadosa kisebb, mint perorális adagolás esetén. Ez azt jelenti, hogy az injekciós kezeléskor a terápiás plazmaszint kiegyensúlyozottabb, emellett a csúcspozitív plazmaszint ( $C_{max}$ ) kb. 30%-kal alacsonyabb, mint perorális adás során.

A tartós hatású risperidon injekció kezdő adagja általában 25 mg, 2 hetenként. Azoknak a betegeknek, akik még nem szedtek risperidont az esetleges gyógyszerérzékenység kiszűrésére risperidon tabletta adása javasolt az első injekció előtt. Perorális antipszichotikumról történő váltásnál az első risperidon injekció után még 3 hétig a perorális kezelés folytatása ajánlott. Konvencionális depot injekcióról történő váltásnál elég, ha az esedékes injekció helyett a risperidon injekciót kapja meg a páciens, mert a megelőző depot injekciók még 3 hétig biztosítják a terápiás várszintet. Amennyiben ebben az időszakban reziduális tünetek, vagy relapszus észlelhető, a terápiát perorális kezeléssel kell kiegészíteni.

A risperidon injekció ajánlott kezdő dózisa súlyosabb esetben vagy, akik nagy adagú gyógyszer mellett voltak tünetmentesek, 37,5 mg vagy 50 mg. Amennyiben szükséges a dózis 2 hetente 12,5 mg-mal emelhető. A dóziszváltás után a hatás megjelenéséig minimum 3 hetet kell várni, tehát a páciensnek minimum 2 azonos adagú injekciót kell kapni.

## MELLÉKHATÁSOK

A risperidon tartós hatású injekció extrapiramidális mellékhatásai a vizsgálatok tanulsága szerint enyhék és ritkán fordulnak elő, így a páciens fokozatosan elhagyhatja az injekció előtt szedett antikolinerg gyógyszereit. Amennyiben tablettákat szedett az injekciók előtt még néhány hétig, megelőző konvencionális depot injekciós kezelés után még néhány hónapig lehetnek extrapiramidális mellékhatások. 3 hónapos risperidon injekciós kezelés után az addig alkalmazott dózis felülvizsgálata

ajánlott, általában 1-2 éves kezelés után a kezdeti adag csökkenthető (16).

Nagyon fontos, hogy a risperidon injekcióra állított betegeiket a kezelőorvos folyamatosan monitorozza. Az állapotkövetésre használhatják a standardizált pontozóskálákat, pl. a Rövid Pszichiátriai Pontozóskálát (BPRS), a Pozitív- Negatív Tünet Skálát (PANSS), a Klinikai Összbenyomás Skála Javulás Skáláját (CGI-I), vagy bármilyen más skálát, amiben kellően jártasak. A páciens folyamatos megfigyelése azért szükséges, mert így a kezelőorvos a kisebb mértékű állapotváltozást is észleli. Az irodalmi adatok szerint a tartós hatású risperidon kezelés alatt a mellékhatások ritkábban és enyhébb formában észlelhetők, mint a perorális kezelés során. Ez a tény az alacsonyabb és egyenletesebb plazma koncentrációval magyarázható.

Az első generációs antipszichotikus kezelés mellett gyakran észlelhető elhízás és extrapiramidális mellékhatás, akatizia, parkinsonizmus, tardív diszkinézia formájában, míg az újabb, második generációs szerek extrapiramidális mellékhatásai ritkábbak és enyhébbek. A tartós hatású risperidon kezelés alatt elhízás ritkán észlelhető és az extrapiramidális hatások is gyengébbek. Az antipszichotikus kezelés során neuroendokrin hatások alakulhatnak ki, pl. prolaktinaemia következtében amenorrhea, galaktorrhoea, ginekomasztia, szexuális diszfunkció keletkezhet. Ismeretes ugyanakkor, hogy az emelkedett prolaktinszint nem mindig idéz elő klinikailag fontos tünetet. Köztudott, hogy a risperidon tabletta szedése prolaktinszint emelkedéshez vezet. Megfigyelték ugyanakkor, hogy a risperidon tablettáról injekcióra átállított páciensek prolaktinszintje csökkent az átállítás után.

Ritkán fordultak elő a vércukor-háztartással összefüggő eltérések. Egy 12 hetes vizsgálatban a 25 mg-os Risperdal Consta csoportban nem fordult elő, az 50 mg-os csoportban és a placebo alkalmazás mellett 1-1 esetben (1%) volt vércukor-háztartást érintő mérsékelt súlyosságú mellékhatás. 1 éves kezelés során hasonló értékeket kaptak, a 25 mg-os Risperdal Consta csoportban nem fordult elő vércukor-háztartást érintő mellékhatás, 50 mg alkalmazása mellett pedig 4 alkalommal (1,5%) mutattak ki hiperglikémiát és/vagy glikozúriát. Risperdal Consta kezelés 1 éve alatt nem fejlődött ki újonnan cukorbetegség egyik dózis mellett sem (9).

Nem tapasztaltak klinikailag lényeges kardiovaszkuláris eltérést sem a disztóliás, sem a szisztolés

lés vérnyomás, sem a pulzusszám, sem az EKG eredményekben.

A betegek gyakran panaszkodnak fájdalomra, gyulladásra a régi olajos alapú depot injekciók beadásának helyén. A vizes alapú risperidon alkalmazásával ez a mellékhatás lényegesen enyhébb. 12 hetes vizsgálatban a betegek a 6. injekció után enyhébb fájdalmat jeleztek, mint az 1. injekció után (9,10).

Nasrallah 12 hetes placebo kontrollos vizsgálatában 369 szkizofrén beteg életminőségének a változását követte, a 36 kérdéses Medical Outcomes Study Short-Form kérdőív segítségével. A 12 hétig tartó 25 mg tartós hatású risperidon injekció kezelés után a betegek adatai és a normál érték között nem volt szignifikáns különbség (17).

A szkizofrén beteg kezelésekor a klinikus gyakran komorbid állapottal találkozik, kezelnie kell az alap- és a társ-betegséget is. A tartós hatású risperidon kezelés mellett is kialakulhat depresszió, szorongás, kényszerbetegség, ilyen esetben a risperidon injekció mellé antidepresszívum beállítása szükséges. Itt hívjuk fel a kezelőorvos figyelmét arra, hogy a kiegészítő gyógyszereket kellő körültekintéssel válassza ki, ügyeljen arra, hogy elkerülje a gyógyszerinterakciókat. Például a fluoxetin és a paroxat is a cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) inhibitora, a risperidon metabolizmusa is ezen az enzimen történik. Nagy adag fluoxetin vagy paroxat megemelheti a risperidon vérszintjét, és ezzel párhuzamosan a mellékhatások előfordulását. Az enyhébb CYP2D6 inhibitorok, mint a sertralin, citalopram, escitalopram biztonságosabban alkalmazhatók a tartós hatású risperidon mellett. Gyakran tapasztalhatunk mániás tüneteket szkizoaffektív és bipoláris betegekben. A

risperidon alkalmazása magában is mérsékli a felhangolt állapotot, illetve hangulatstabilizáló szerekkel együtt is adható (18).

## ÖSSZEFOGLALÁS

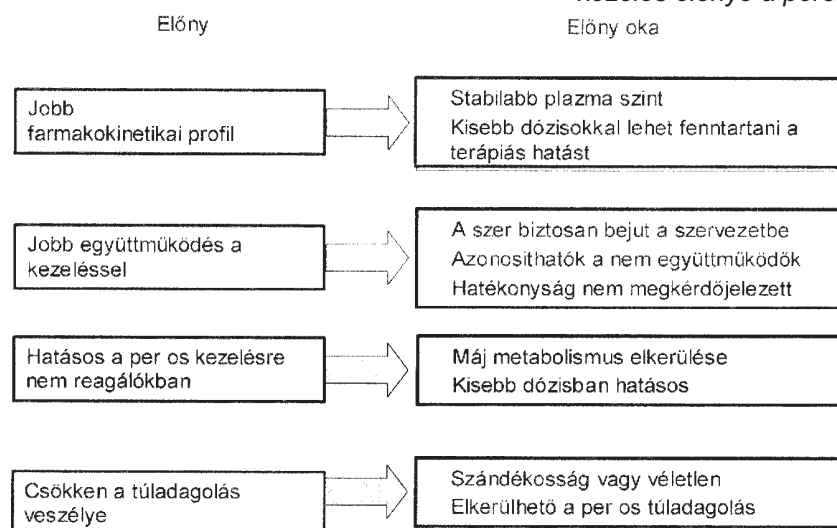
A Risperdal Consta az első atípusos antipszichotikum, mely magában egyesíti a gyógyszerosztály és a tartós hatású injekciók előnyeit.

### 1. táblázat. Risperdal Consta kezelés javallatai

- akinek kedvező lehet a hosszútávú kezelés
- aki képes lehet további javulásra
- aki nem tartja be a perorális antipszichotikumok szedését
- aki maga választja az átállást perorális készítményről hosszútávú hatásúra
- akinek kedvező lehet az átállás hagyományos depot antipszichotikumról

A Risperdal Consta adagolása 2 hetente alkalmazott intragluteális injekció formában történik. Állandó egyensúlyi (steady state) plazmaszint mellett megbízható terápiás védelmet nyújt, az ajánlott adagolási rend mellett nem halmozódik fel, jóval kiegyensúlyozottabb plazmaszintet biztosít, mint a perorális kezelés. Az injekciót követő 3 hetes latencia időszakban a Risperdal Consta terápiás plazmakoncentrációjának eléréséig átfedő antipszichotikus védelmet kell biztosítani. Azt követően a 2 hetente alkalmazott injekciók már fenntartják az állandó plazmaszintet. A kezelés bizonyítottan csökkenti a kórházi felvételek gyakoriságát és hozzájárul ahhoz, hogy a betegek tartalmasabb életet élhessenek, és több időt tölthessenek közösségben. Az egészségügyi szolgáltatások

### 1. ábra. Tartós hatású antipszichotikum injekciós kezelés előnye a perorálissal szemben



igénybevételének csökkenése jelentős megtakarításokhoz vezethet.

Az irodalmi adatok és saját tapasztalataink alapján kijelenthető, a risperidon injekció egy új, hatékony, jól tolerálható és ígéretes kezelési forma, választásra javasolt terápia mindazoknak,

akik számára hasznos a tartós hatású atípusos antipszichotikus kezelés.

*Levelezési cím:*

*Dr. Faludi Gábor*

*Semmelweis Egyetem, Kútvölgyi Klinikai Tömb  
Pszichiátriai Klinikai Csoport  
Budapest 1125 Kútvölgyi út 4.  
faludi@kut.sote.hu*

#### IRODALOM

1. Naber D., Moritz S., Lambert M., et al: Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. *Schizophrenia Research* 50:79-88; 2001
2. Carpenter WT., Hanlon TE., Heinrichs DW., et al: Continuous versus targeted medication in schizophrenia outpatients: outcome results. *Am J Psychiatry* 147: 1138-1148; 1990
3. Johnson DA., Pasterski G., Ludlow JM., et al: The discontinuance of maintenance of neuroleptic therapy in chronic schizophrenic patients: drug and social consequences. *Acta Psychiatr. Scand.* 67: 339-352; 1983.
4. Kane J., Conley R., Keith S., et al.: Guidelines for the use of long-acting injectable atypical antipsychotics *J. Clin. Psychiatry* 65:1-12; 2004
5. Keith S., Kane J.: Partial compliance and patient consequences in schizophrenia... our patient can do better. *J. Clin. Psychiatry* 63: 1308-1315; 2003.
6. Dolder CR., Lacro JP., Dunn LB., et al: Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? *Am. J. Psychiatry* 159: 103-108; 2002.
7. Kozma CK., Grogg AL.: Medication compliance and hospitalization in schizophrenia / poster / Presented at the 6 th annual meeting of th College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists; May 1-4 2003; Charleston
8. Davis J., Metalon L., Watanabe M., et al: Depot antipsychotic drugs: place in therapy. *Drugs* 47: 741-773; 1994.
9. Kane JM., Eerdeken M., Lindenmayer JP., et al: Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J. Psychiatry* 160: 1125-1132; 2003.
10. Fleishhacker W., Eerdeken M., Karcher K., et al: Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone : a 12 month evaluation of the first long-acting 2 nd generation antipsychotic. *J. Clin. Psychiatry* 64:1250-1257; 2003
11. Chue P., Devos E., Duchesne I., et al.: One-year hospitalization rates in patients with schizophrenia during long-term treatment with long-acting risperidone. *Schizophrenia Research* 60 (suppl 1): 227-278; 2003
12. Kane JM.: Strategies for improving compliance in treatment of schizophrenia by using a long-acting formulation of an atipsychotic: clinical studies *J. Clin. Psychiatry* 64 (suppl 10):36-42; 2003
13. Lauriell J., McEvoy JP., Rodriguez S., Bossie CA., Lasser RA.: Long-acting risperidone vs. Placebo in the treatment of hospital inpatients with schizophrenia *Schizophrenia Research* 72: 249-258; 2005
14. Gaebel W., Janner M., Frommann N., et al: First vs multiple episode schizophrenia: two-year outcome of intermittent and maintenance medication strategies. *Schizophrenia Research* 53: 145-159; 2002
15. Keith JS., Pani L., Beat N., Emsley R., San L., Turner M., Conley R., Scully P., Chue PS., Lachaux B.: Practical application of pharmacotherapy with long-acting risperidone for patients with schizophrenia *Psychiatric Services* 55: 997-1005; 2004
16. Marder SR., Conley R., Ereshefsky L., Kane JM., Turner MS.: Dosing and switching strategies for long-acting risperidone *J. Clin. Psychiatry* 64 (suppl 0):43-48; 2003
17. Nasrallah HA., Duchesne I., Mehnert A., Janagap C., Eerdeken M.: Health-related quality of life in patients with schizophrenia during treatment with long-acting, injectable risperidone. *J. Clin. Psychiatry* 65:4 531-536; 2004
18. Kane JM., Conley RR., Keith SJ., Nasrallah HA., Turner M.: Guidelines for the use of long-acting injectable atypical antipsychotics *J. Clin. Psychiatry* 65:1 120-131; 2004