

Olanzapin pamoát injekció – tapasztalatok és esettanulmányok a hazai klinikai gyakorlatból

SÜMEGI ANDRÁS¹, KÁLMÁN JÁNOS² ÉS CSEKEY LÁSZLÓ³

¹ Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Pszichiátriai Centrum, Szombathely

² SZTE ÁOK Pszichiátriai Klinika, Szeged

³ Dr. Kenessey Albert Kórház és Rendelőintézet, Pszichiátriai Osztály, Balassagyarmat

A szkizofrénia és az egyéb pszichotikus betegségek kezelése során igen gyakran szembesülünk a nonadherencia problémakörével, mely a hosszú távú farmakoterápiák során a tartós remisszió elérésének egyik legnagyobb kerékkötője lehet. A bizonytalan gyógyszeresedés egy idő után a betegség újbóli fellángolásához vezethet, mely a remisszió elérésének esélyét és a jobb életminőség biztosítását tovább ronthatja. A második generációs tartós hatású készítmények segítségével a betegek egy részénél lehetőségünk nyílik ezen problémák elkerülésére. Jelen összefoglaló tanulmány a tartós hatású készítmények alkalmazásának farmakológiai hátterét próbálja bemutatni olyan esetismertetésekkel ötvözve, ahol a II. generációs olanzapin pamoát depot injekciós készítmény alkalmazása során a kezelés a beteg számára a remisszió lehetőségét hozta.

(Neuropsychopharmacol Hung 2013; 15(2): 105-117)

Kulcsszavak: olanzapin pamoát, tartós hatású injekció, adherencia.

A 22-ES CSAPDÁI – A NONADHERENCIA JELENSÉGE ÉS JELENTŐSÉGE A SZKIZOFRÉNIA HOSSZÚ TÁVÚ KEZELÉSÉBEN

Vajon szedi? Nem szedi? Ha szedi, megfelelően szedi? Vissza fog jönni a következő kontrollvizsgálatra? Minden gyakorló pszichiáter számára fontos kérdések ezek a szkizofréniaában szenvedő betegek antipszichotikus kezelése során.

A szkizofrén betegek adherenciaproblémái évtizedek óta jól ismertek. Számos klinikai vizsgálat bizonyítja, hogy gyógyszeres kezelésüket gyakran megszakítják – s a terápiamegszakítás(ok) háttere általában nem redukálható önmagában egyetlen kiválasztott komponensre (Lieberman et al., 2005a).

A CATIE vizsgálat során az első 18 hónapban a betegek 74%-a szakította meg az antipszichotikus kezelést valamilyen okból (all cause discontinuation). Ha más betegségek gyógyszeres kezelésének statisztikai mutatóit is megvizsgáljuk, kiderül, hogy például a magas vérnyomás vagy a cukorbetegség területén, a „mentálisan egészséges” betegeknél sem sokkal jobbak a mutatók. Éppen ezért a terápiamegszakítás, mint klinikai hatásossági paraméter önmagában történő használata bizonytalansághoz és téves (nem ritkán

elkapkodott) farmakoterápiás döntésekhez vezet(het) (Weiden, 2007).

A szkizofrén betegeknél klinikai szempontból az adherenciaproblémák több részre oszthatók. Kisebb részüknél a nonadherencia primér jelenség, mely mögött kifejezett anozognóziás háttér állhat (gyakori terápiaerezisztenciával) (Pia és Tamietto, 2006), míg a fennmaradó többségnél a helyzet összetettebb, az adherenciát érintő jellemzők a kezelés során mind negatív, mind pozitív irányba változhatnak. Meglévőket, esetleges súlyosbodásukat több tényező befolyásolhatja: a betegség súlyossága, az alkalmazott antipszichotikumok (és egyéb gyógyszerek) esetleges mellékhatásai, a hatás teljes vagy csak részleges megléte, esetleg hiánya, a szer hosszú távú tolerálhatósága, az egészségügyi ellátórendszerek működése, a hatékony nem gyógyszeres terápiák lehetősége és hozzáférhetősége. Ha ezek közül bármelyik is csak kevésbé (vagy nem) működik, az esetek jó részében mind súlyosabb adherencia problémákkal találkozhatunk. A nonadherencia irányába tartó működésmód lassú, majd mind intenzívebb láncreakciót indíthat el: egy idő után a relapszusok számát jelentősen növelheti, mind több kórházi beutalással, lépésről lépésre rontva a prognózist, az életminőséget, a további terápiás lehe-

tőségeket és azok hatásfokát, s közben hatványozottan veszi igénybe az ellátórendszert mind pénzügyi-gazdasági, mind pedig humán erőforrás szempontból. Éppen ezért fontos tehát, hogy az adherencia problémákra illetve a nonadherens működésmódra ne egyfajta statikus állandóként, hanem jóval inkább dinamikus változóként tekintsünk. Weiden és Zygmont vizsgálatai azt mutatják, hogy a per os antipszichotikus farmakoterápia esetén az első 4-6 hétben a kezelt betegek több mint 35%-ánál, 2 éven belül pedig már a betegek háromnegyedénél észlelhetők részleges vagy komolyabb adherencia problémák (Weiden és Zygmont, 1997). A kezeléssel járó adherencia problémák tűnnek jelenleg a relapszusok és a kórházba visszakérülés legfőbb okának (Perkins, 1999).

Klinikai szempontból az adherenciaproblémák leginkább a relapszusok számában, súlyosságuk fokozódásában nyilvánulhatnak meg, a gyógyszeres és a neurobiológiai hosszabb távú következmények oldaláról nézve azonban jóval összetettebb (és súlyosabb) lehet a kép.

Az antipszichotikus terápia klinikai hatékonyságát leginkább jelenleg is a dopamin D_2 receptorok lefedtségének paramétere mutatja. A modell szerint legalább 60%-os (vagy valamennyivel nagyobb) striatális D_2 lefedtség szükséges a klinikailag már észlelhető – és a későbbiekben fenntartható antipszichotikus aktivitáshoz (Kapur et al., 2000). A célreceptorok (nemcsak a D_2) ebben a relációban nem statikus, hanem jóval inkább dinamikus változó egységként-rendszerként működnek és reagálnak: mind mennyiségük, mind pedig szenzitivitásuk az antipszichotikus kezelés valamint annak elmaradása illetve változása függvényében széles skálán változhat. Tartós (és túlzott) D_2 lefedtség esetén a dopamin receptorok mennyisége jelentősen nőhet, szenzitivitásuk csökkenhet, melynek (I. generációs szerek használata esetén) rövid- és középtávon extrapiramidális tünetek és akatázia; hosszú távon pedig tardív diszkinézia lehet a következménye (Strange, 2008; Strange, 2001). Állatkísérletek igazolták, hogy már két hetes tartós lefedtség esetén a D_2 receptor mRNS-ének szintje kb. 50%-kal emelkedik. Adherencia problémák, bizonytalan, kimaradó gyógyszeresedés vagy terápiamegszakítás esetén farmakológiai szempontból a „kinn is vagyok, benn is vagyok” helyzettel szembesülhetünk, azaz hol képes az antipszichotikum kapcsolódni (éppen rendelkezésre áll a célterületen), hol pedig jóval kevésbé, vagy éppen nem. S mivel a dopaminreceptorok nem kevés intra- és interneuronális rendszerrel állnak kapcsolatban (Ca^{++} és K^+ csatornák, foszfolipáz C, adozin receptorok, arachidonsavműködést szabályozó rendszerek,

TrkB receptorok és neurotrofinok stb.), a folyamatosan változó-hullámzó állapot és a mind időben, mind pedig hatásfokában véletlenszerű, kiszámíthatatlan antipszichotikus aktivitás következtében hosszabb távon a célreceptorokon és a kapcsolt rendszereken feltérképezhetetlen, előre nem látható változások következhetnek be. Ez pedig a klinikai és a pszichopatológiai kép mind konfúzusabb voltában mutatkozhat meg. Éppen ezért a tartós, egyenletes gyógyszer-jelenlét (az antipszichotikum állandó rendelkezésre állásra, „ottléte” a célterületen) alapvető fontosságú a terápia kimenetelének szempontjából (Pani et al., 2007; Mamo et al., 2008). *Jól mutatja ezt, hogy a klinikai adatok szerint, összehasonlítva az adherens betegeket nonadherens társaikkal a relapszusok jelentős tüneti eltérést mutathatnak.* Nonadherens betegeknél a relapszusok során jóval gyakoribbak a manifeszt pszichotikus tünetek, melyek lassan, fokozatosan, lépcsőzetesen alakulnak ki (a bizonytalan gyógyszeresedés következtében mind jobban „elbillenő”, széteső neurobiológiai folyamatok miatt), addig a gyógyszerüket megfelelően szedő, adherens betegeknél sokkal inkább gyorsan megjelenő tüneti képpel találkozunk, erőteljesebb affektív tünetek kíséretében (a betegség „lineárisan felülírja” a kezelést). Szintén érdekes, de a fentiek alapján viszonylag könnyen értelmezhető, hogy az adherens betegeknél a relapszus és a vele járó tünetek elhalványulása/megszűnése sokkal jobb hatásfokkal működik a kórházi kezelés során – függetlenül attól, hogy részesültek-e kiegészítő antipszichotikus medikációban, vagy csak a már korábban alkalmazott terápiában (Kane et al., 1998; McEvoy et al., 1984; Steingard et al., 1994). A fentiek jól mutatják, hogy a hosszú távú és hatékony terápia szempontjából a gyógyszer folyamatos rendelkezésre állása kardinális jelentőséggel bír.

A gyógyszer vérszintjének függvényében a rendelkezésre állás – így ennek megfelelően a receptorlefedtség is – mutathat eltéréseket (Özdemir et al., 2002; Takano et al., 2004). A betegek egy részénél gyors hatású per os terápiát alkalmazva gyakran hullámzó vérszint észlelhető, ez farmakológiailag az ún. fűrészfog-effektusban nyilvánulhat meg (peaks and troughs, saw-tooth profile). Ilyenkor a lefedtség először még a klinikailag is észlelhető antipszichotikus hatáshoz szükséges küszöbérték alatt marad, ám idővel gyorsan átlépheti a küszöböt. Az emelkedés viszont nem áll meg, a lefedtség tovább fokozódhat, és a túlzott lefedtség már mellékhatásokat eredményezhet. A „peak” időtartama nem tart sokáig, így a lefedtség mértéke ismét gyorsan csökkenni kezd, majd a terápiás szint alá kerül (trough). Ez pedig az antipszichotikus ha-

tás átmeneti visszaesését-felfüggesztődését eredményezheti, majd az egész folyamat kezdődik előlről. A nem optimális rendelkezésre állás következtében a lefedettség ingadozhat (terápiás tartomány fölött, majd alatt), rapid mellékhatásokat illetve a pszichotikus tünetek átmeneti, kisebb-nagyobb intenzitású fellángolását eredményezve. A változó lefedettség miatt ilyenkor az esetleges visszacsapási tünetekkel is számolni kell (kolinerg, hisztaminerg és szerotonerg rebound, dopaminerg szuperszenzitívus stb.) (Strange, 2001; Lambert, 2007; Lieberman et al., 2008). Klinikai szempontból az adherenciaproblémák aspektusából nézve újabb csapdával szembesülhetünk ilyenkor. A beteg említést tesz a mellékhatásról, amit előző este tapasztalt, viszont ez másnap délelőtt a vizsgálat során a vizsgáló részéről már nem észlelhető. Ráadásul a hozzátartozó beszámolhat a betegség esetleges állapotromlásáról, így az a hamis összkép alakulhat ki az orvosban, hogy a beteg csak azért beszél mellékhatásokról, hogy ne kelljen szednie a gyógyszert. Hiszen a hozzátartozó is megerősíti, hogy ő reggel mellékhatást bizony nem látott, állapotromlást annál inkább. Az eredmény egy idő után az indukált terápiaerezisztencia lehet, s ha a betegnél már korábban is voltak adherenciaproblémák, akkor az együttműködés a későbbiekben hatványozottan romolhat. Adherencia problémák esetén gyakran észlelhető az adott antipszichotikum plazmaszint-hullámozása. (Természetesen felmerül ilyenkor a „tyúk vagy a tojás” kérdése, hiszen a napi gyakorlatban nem mindig dönthető el pontosan, hogy a hullámozó vérszint hátterében inkább a „hullámozó gyógyszerzedés” vagy pedig tényleges farmakológiai fűrészfog effektus áll. Pontosabb információt ilyenkor a hosszmetzeti képből nyerhetünk.) Ha ilyenkor nagyobb dózisban alkalmazzuk az antipszichotikumokat (az ingadozó lefedettség elkerülése céljából), ez az adherenciát tovább ronthatja, mert a peak-trough effektus még erőteljesebben jelentkezhet. Természetesen ilyenkor az alap plazmaszint is folyamatosan magasabb lesz, mint optimális esetben elégséges lenne – s ez a mellékhatások növekedésének kockázatával jár, további adherencia problémákat okozva. Éppen ezért az utóbbi években a modern per os antipszichotikumok fejlesztésénél előtérbe kerültek a hosszú hatású variánsok (paliperidon, quetiapin).

A napi gyakorlatban viszont relapszus esetén előfordul, hogy (hirtelen) gyógyszerelváltás történik, ez pedig a nonadherens betegeknél a már eleve zűrzavaros neurobiológiai helyzetet tovább tudja rontani (visszacsapási effektusok, a receptorszenzitívus változásai miatt kialakult kötődési mikrokinetikai változá-

sok stb.) (Keith és Kane, 2003; Masand és Berry, 2000). Mivel az antipszichotikumok farmakológiai paramétereit jelentős eltérést mutatnak, s ebben nemcsak a D_2 kötődési képesség számít, hanem a gyógyszer receptorokról történő disszociációs értéke is (azaz mennyi ideig „időzik” a gyógyszer a célreceptoron), a gyenge adherenciájú betegnél a következmény egy újabb átláthatatlan biokémiai kavalkád lehet, s az esetleg erre ráépülő újabb és újabb gyógyszeres próbálkozások (s a nem ritka kombinált antipszichotikus kezelés) a hosszmetzeti klinikai képet tovább ronthatják, egyre jobban csökkentve a stabilizáció és a terápiával való együttműködés esélyét (Seeman és Tallerico, 1999).

A fentiekből jól látható, hogy az adherencia problémák döntően nem egyfajta önálló elemként jelennek meg a beteg kezelése során, sokkal inkább összetett, dinamikus változó rendszerről beszélhetünk, melynek „menedzsentje” a klinikus részéről igen komoly, mind a farmakológiai, mind pedig a nem gyógyszeres terápiák részéről is összetett stratégiát igényel.

A szkizofrénia kezelése során a gyógyszeres terápia mellett a pszichológiai és pszichoszociális komplex kezelés elengedhetetlen. A komplex, biopszichoszociális terápia esetén a probléma viszont ott kezdődik, hogy a legtöbb esetben a nem farmakológiai terápiá(k) hoz olyan optimális (és klinikailag effektív) gyógyszeres kezelés szükséges, mely a pszichológiai és a pszichoszociális terápiák számára *alapként* szolgálhat. Egyszerű hasonlattal mondhatjuk úgy is, hogy míg a farmakoterápiák a házépítésben a „kőműves- és ácsmunkát” jelentik, addig a nem gyógyszeres kezelések a legtöbb esetben a „belsőépítészterét” felelősek. Falak és tető nélkül viszont elég sikertelen próbálkozás lenne bármilyen belsőépítészet. („*Megtaláltuk mennyország kulcsát, de nincs meg az ajtó...*”) Éppen ezért hiába rendelkezünk egy hatékonyságban és hatásosságban is optimális „csodamolekulával”, azt valamilyen módon tartósan a „célhelyen kell tartani”. A kérdés alapvetően az, hogy a tartós hatású antipszichotikus injekciós (depot) készítmények segítségével érhetünk-e el szignifikáns javulást a nonadherens betegeknél? Már az első generációs depot injekcióknál feltételezték, hogy ezeknek a készítményeknek a hosszú távú terápiás hatékonysága optimálisabb lehet, mivel egyenletesebb plazmaszintet biztosíthatnak, fluktuáció, illetve fűrészfog-effektus nélkül (Ereshfsky és Mascarenas, 2003). Az egyenletes vérszint jótékony hatását már az első generációs depot készítményeknél is megfigyelték (Ereshfsky et al., 1990), mely a relapszusok és rehospitalizációk számának csökkenésével járt (Bai et al., 2006).

A TARTÓS HATÁSÚ ANTIPSZICHOTIKUMOK SZEREPE A NON-ADHERENS SZKIZOFRÉN BETEGEK KEZELÉSE SORÁN

Az antipszichotikumok tartós hatású (depot) injekciós változatait (long acting injectable, LAI) 1966 óta alkalmazzák a szkizofrénia és egyéb pszichotikus zavarok kezelésében (Simpson, 1984). A hatvanas évektől kezdődően több első generációs szernek is megjelent a tartós hatású, 4-6 hetente adható változata, alapvetően olajos injekció formájában. Az első meghatározások alapján akkor minősült hosszú hatásúnak egy ilyen készítmény, hogyha egy parenterális dózis alkalmazása után legalább két héten belül észlelhető volt a terápiás koncentráció. Kémiaiag észterekre van szó, melyek a gyógyszervegyület etilcsoportja és adott zsírsav hosszú lánc közötti kapcsolódás eredményei (pl. haloperidol dekanóat = haloperidol + dekánsav); az észtert pedig valamilyen olajban oldják fel. Az észter az olajos közegből lassú diffúzióval szabadul fel, minél nagyobb a zsírolékonyság, természetesen annál lassabban. Az olajos közegből történő kiszabadulást követően a folyamat következő lépése az észter hidrolízise, majd ezt követően az antipszichotikus aktivitás megindulása. A tartós hatású injekciók fejlesztések kezdetén világos volt a cél: olyan készítményt alkotni, amely a kezeléssel csak részlegesen vagy egyáltalán nem kooperáló betegek számára is segítséget nyújthat. Az adherenciaproblémák mellett azonban már ekkor is fontosnak tartották, hogy ezen változatok segítségével bizonyos felszívódási zavarok, illetve a májműködés esetleges egyéni variációiból fakadó, a biohasznosulást redukál(hat)ó elemek kiiktathatók (Altamura et al., 2003; Barnes és Curson, 1994; Johnson, 1977).

Logikailag tehát alapvető lehet a feltételezés, hogy a gyenge adherenciával rendelkező vagy nonadherens szkizofrén betegek farmakoterápiája során a tartós hatású injekciók csökkent(het)ik a relapszusrátát, és jelentősen javíthatják a prognózist. Az elkövetkező évtizedek során számos klinikai vizsgálat keresett választ arra, hogy vajon a tartós hatású készítmények ténylegesen csökkenteni képesek-e a relapszusrátát. Per os kezeléssel összehasonlítva Adams et al. metaanalízisükben, 800 beteg adatainak feldolgozásakor azt az eredményt találták, hogy a klinikai kimenetel szempontjából a depot készítmények jobbnak bizonyultak az orális változatoknál, a relapszusráta tekintetében az első generációs orális és tartós hatású készítmények – globális statisztikai összehasonlításban – nem mutattak szignifikáns eltérést (Adams et al., 2001). Az adatokat tovább elemezve azonban kiderült, hogy a vizsgált

betegek döntő többsége a kezeléssel jól együttműködő beteg volt. (Aki már végzett klinikai vizsgálatot, nagyon jól tudja, hogy mindennapi körülmények között mennyire nehéz a gyenge adherenciával rendelkező betegek hosszú időn át történő „vizsgálatban” tartása, éppen ezért az első összehasonlító vizsgálatoknál is döntően az optimális adherenciájú betegek tudtak részt venni.) Azon vizsgálatokban viszont, ahol a gyenge adherenciájú betegekkel is végigvihető volt a vizsgálat, ott a relapszusráta szempontjából a tartós hatású készítmények már szignifikáns előnyt mutattak. Davis et al. részleges és átfogó metaanalízisében kettősvak, per os-LAI vizsgálatok összehasonlító elemzése történt, ahol az eredmények szintén szignifikánsan jobb eredményt mutattak a LAI-k szempontjából a relapszusrátánál (Davis et al., 1994). A Davis-féle metaanalízis szempontjából azonban fontos kérdés lehet, hogy vajon a maximum 40 hétig tartó vizsgálatok elemzése elégséges-e ahhoz, hogy a hosszmetseti kép szempontjából kimondhassuk a nemcsak statisztikailag szignifikáns, hanem klinikailag is tartósan releváns különbséget (Kane és Borenstein, 1985). Peng és munkatársai vizsgálata azt mutatta, hogy tartós hatású készítmények alkalmazásakor mind a kórházba történő visszakerülések száma, mind pedig ezen szkizofrén betegeknél a globális kezelési költség jelentős csökkenést mutatott (Peng et al., 2011).

A nonadherencia farmakológiai problémája természetesen nem merül ki a „nem veszem be a gyógyszert” kérdéskörében. Egy nonadherens beteg ugyanúgy dönthet úgy, hogy nem megy el a gondozóba beadatni a következő injekciót. És relapszus ugyanúgy jelentkezhet, ha mind a compliance, mind pedig az adherencia oldaláról nézve optimális a helyzet, azaz a beteg megfelelően szedi a gyógyszert vagy havonta megkapja a hosszú hatású készítményt. Mégis, klinikai és farmakológiai szempontból a tartós hatású készítmények (típustól függetlenül) jelentős „farmakológiai” előnyt képesek biztosítani per os társaikkal szemben. Ez pedig a korábban részletezett optimális „rendelkezésre állás” mellett a nonadherens betegek kezelése esetén a gyakorló klinikus számára az ún. „lassított változás” formájában jelentkezik (*lásd fentebb az adherens és a nonadherens betegek relapszustípusait*). LAI alkalmazásakor a gyenge adherenciájú betegek esetén az is objektív, dokumentálható indikátorként funkcionálhat, hogy megtörtént-e az injekció beadása vagy sem – azaz ilyen esetekre fenntartott terápiás „B-terv” viszonylag hamar foganatosítható. Az elmaradt injekció így sok esetben egyfajta potenciális „pre-relapszus” vészjelzőként működhet. Orális terápiák esetén a terápia megszakítása vagy

szüneteltetése logisztikailag jóval nehezebben dektálható. S mivel a terápiamegszakítást az esetleges relapszus nem azonnal, hanem jóval később – esetleg csak hónapok múlva – követi (nonadherens betegek relapszusformája), a klinikus sokkal nehezebb helyzetben lehet, mivel a beteg „elveszhet” a terápiás rendszerből, azaz a pszichopatológiai kép észlelése és kontrollálása jóval bonyolultabb lehet. A másik szintén fontos szempont a LAI-per os összehasonlítás során, hogy az injekció esetleges kimaradása – a tartós hatású készítmények farmakológiai jellemzői miatt – csak ritkán jár azonnali relapszussal és kellemetlen visszacsapási tünetekkel. Így, a „lassított változás” miatt a terápiás „B terv” sokkal jobban kivitelezhető (Kane et al., 1998).

Szintén célszerű elkerülni a LAI = nonadherencia nyers egyenlőségjelét is, azaz veszélyes lehet abban az elgondolásban rekedni, hogy a tartós hatású készítmények csak az adherenciaproblémákkal élő betegeknél lehetnek hatékonyak. Noha a klinikai gyakorlatban igen gyakran (és változó értelmezésben) használjuk a „nonadherencia és noncompliance” kifejezést, gyakran elfelejtjük, hogy nonadherencia nemcsak az „elmében”, hanem bizony a „testben” is létezik. Sajnos a napi gyakorlatban rendkívül limitált azon lehetőségek száma, hogy az adott készítménynél a betegben végbemenő farmakokinetikai és dinamikai változásokat rutinszerűen nyomon kövessük (plazmaszint-mérés, gyógyszer-receptor aktivitás képalkotó vizsgálata stb.), de még abban a „mesebeli” esetben is, ha mindez rendelkezésünkre állna, egyáltalán nem biztos, hogy a mért adatok teljes képet adnának. A szkizofrén betegek jó részénél eleve kapcsolt genetikai sérülékenység áll fent mind az esetleges kardiovaszkuláris, mind pedig a metabolikus zavarok területén, emellett a kutatások azt is gyanítják, hogy a szkizofrén betegek egy részénél már a gyógyszer felszívódásánál és első lépésben történő metabolizmusánál is gátak lehetnek (P-glikoprotein stb.). Így LAI alkalmazása esetén bizonyos betegeknél ezek a korai gátak optimálisan kikerülhetők (Gardiner és Begg, 2006; Linnét és Ejsing, 2008; Newcomer, 2007; Brown, 1997).

További figyelmet érdemelnek a „pszichológiai gátak”. Bármelyikünkéről is legyen szó, ha valamilyen gyógyszeres kezelésben részesülünk – még ha az gyógyulást is hoz –, emberi mivoltunkból fakadóan nem szívesen mondunk le a farmakoterápia bizonyos szinten történő kontrolljának lehetőségéről. Azaz az a „jogunk”, hogy saját döntésünkben kifolyólag esetlegesen leállítsuk a terápiát, pszichológiai szempontból legalább olyan erős, mint amennyire meg szeretnénk gyógyulni. Az „elvesztem a kontrollt” érzése változa-

tos (és döntően nem reális) fantáziákat és szorongást képes elindítani. Amikor ebbe az alapattitűdbe „betör” egy tartós hatású készítmény, óhatatlanul felmerül a „nem lehet belőlem kivenni, ha baj történik” érzése. Ráadásul szkizofrén betegeknél adherenciaproblémák esetén, de még optimális együttműködés során is az információfeldolgozó hálózatok jóval „zajosabbak”, mint az egészséges embereknél, éppen ezért a „depot” alkalmazása sokukban a kezelés elején még erősebb averziót válthat ki. Mindezt tetézheti a hozzátartozók információhiányából fakadó effektus és az orvos szorongása is. Az első generációs LAI-k ráadásul az alpmolekula tulajdonságaiból kifolyólag erős extrapiramidális és antikolinerg potenciállal bírnak, melyek mellékhatások esetén igen „látványosan” (és drámaian) tudnak megnyilvánulni. Éppen ezért jelentenek mind klinikailag, mind pedig farmakológiailag látványos előrelépést a második generációs antipszichotikumok tartós hatású injekciós változatai.

A második generációs készítmények jelentős változásokat hoztak a szkizofrénia gyógyszeres kezelésében. Eltérően első generációs társaiktól, alkalmazásuk során nemcsak a pozitív, hanem a negatív és az affektív tüneti kép is jelentős javulást mutathat, ami a jobb életminőségben nyilvánulhat meg. Mindezek mellett jóval kevésbé jellemző rájuk az első generációs szereknél igen gyakori extrapiramidális tünetcsoport és neuroleptikus diszfória. Azonban egy idő után mind a klinikum, mind pedig a pszichofarmakológia is beleesett a „hype” csapdájába, azaz a fürdővízzel együtt majdnem a gyerek is kiöntésre került. A probléma tulajdonképpen egyszerű, és abban rejlik, hogy akármennyire is „jobbak” a második generációs per os készítmények; ahhoz, hogy ez a különbség hosszú távon észlelhető legyen (és meg is maradjon!), az antipszichotikus terápiának *időre és folyamatosságra van szüksége* (Lieberman et al., 2005b; Lieberman et al., 2005a). A napi gyakorlatot nézve: melyik szkizofrén betegünkönél teljesül maradéktalanul a hosszú ideig tartó, folyamatos gyógyszeresedés? Éppen ezért a második generációs szerek előnyét sok betegnél akkor tudjuk jobban kamatoztatni, ha a fentiekben részletezett farmakológiai és adherencia problémákat a hosszú hatású formák segítségével képesek vagyunk áthidalni.

Az elméletben jól működő elgondolás azonban további csapdákat rejthet magában. Minden új készítménynél (legyen akár új molekula vagy pedig új formula) gyakran jutunk arra az elgondolásra, hogy „*ezt majd a legsúlyosabb, legnehezebb betegeknél fogom alkalmazni...*”. Mivel az első generációs szereknél is

sajnos igen gyakran találkozunk azokkal a „városi legenda” szerű kifejezésekkel, hogy „bázisterápia”, „végső megoldás”, „ha már semmi nem működik”, célszerű a modern LAI-k terápiás spektrumban történő elhelyezését óvatosan, körültekintően végiggondolni. A hirtelen, átgondolatlan lendület és a nem megfelelő betegválasztás komoly csalódásokkal járhat. A terápiarezisztens, „hopeless” betegeknek igen kicsi a valószínűsége annak, hogy bármilyen új készítmény radikális javulást hoz(na). A kezdeti csalódások pedig könnyen általánosításra kerülhetnek, melyeknél a későbbi konklúzió az „ez sem működik” lesz. Így a bármilyen új típusú LAI-ra esetlegesen jól reagáló betegek kieshetnek az új készítmény nyújtotta terápiás lehetőségekből.

OLANZAPIN PAMOÁT, MINT AZ OLANZAPIN TARTÓS HATÁSÚ INTRAMUSZKULÁRIS INJEKCIÓS GYÓGYSZERFORMÁJA

Az olanzapin depot egy kristályos só, mely olanzapinból és pamoosavból képződik (olanzapin pamoát monohidrát). A pamoát testsemleges anyag, azaz a testben semmivel nem lép interakcióba, kiürülése során kémiai formátuma változatlan marad. Az olanzapin pamoát mikrorészecskék az izomszövetben igen lassan képesek csak oldódni. Mivel az oldódási folyamat nagyon lassú, a felszívódás is több hetet vesz igénybe. Farmakokinetikai szempontból az a legfontosabb kérdés, hogy az alkalmazás során az olanzapin pamoát mennyire viselkedik a „klasszikus” depot injekciókhoz hasonló módon. A maximális plazmakoncentráció négy nappal az injekció beadását követően jelentkezik. Az első három hónapban az olanzapin akkumulációja zajlik, ez a kezelés további időtartamában már nem jelentkezik. A steady state állapot a harmadik hónap végére áll be, a készítmény féléletideje átlagosan 26 nap. Az alkalmazott dózissal és az adagolási frekvencia figyelembe vételével az olanzapin depot plazmaszintje analógiát mutat a per os (5-20 mg) szedett olanzapinével. Az eddig elvégzett klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy tartós alkalmazás esetén a hatékonyság szempontjából az olanzapin depot injekció a per os olanzapinnal egyenértékű. A mellékhatásprofil és a biztonságosság szempontjából a posztinjekciós esemény (lásd lentebb) kivételével az olanzapin depot injekcióval kezelt betegek és a per os olanzapint szedők között érdemi különbség nem mutatkozott. Az olanzapin depot plazmakoncentrációja még több hónappal az adott injekció után is mérhető szintű marad (Kane et al., 2010; McDonnell et al., 2011).

POSZTINJEKCIÓS SZINDRÓMA

Az olanzapin depot injekció klinikai vizsgálati során észlelték azt, hogy az injekciók igen kis hányadánál (0,07%) a beadását követően gyorsan fellépő, leggyakrabban szedációval, elkent beszéddel, ataxiával, gyengeséggel, delirózus tünetekkel, pszichomotoros nyugtalansággal, agitációval járó állapot lépett fel (post injection syndrome, PIS). Egyetlen eset kivételével a tünetek a beadást követő 3 órán belül léptek fel. Az összes eddigi posztinjekciós szindrómát figyelembe véve a tünetcsoport 80%-ban a beadást követő első órában jelentkezik. A posztinjekciós szindróma fiziológiai háttere az olanzapin pamoát kémiai sajátosságaihoz rejlik. Míg a készítmény az izomszövetben rendkívül lassan oldódik, addig vérben/plazmában ez az oldódási folyamat jóval gyorsabb. Abban az esetben tehát, ha az olanzapin pamoát beadása során az injekciós tű szerencsétlen módon egy érbe vagy egy erősen kapillarizált területbe hatol, hirtelen nagy mennyiségű olanzapin pamoát kerül az érpályába, ahol igen gyorsan fel is oldódik. A következmény az excesszív mennyiségű aktív olanzapin központi idegrendszeri aktivitása, mely a fent említett tünetek egyéni ötvözetében nyilvánul meg.

Az olanzapin biokémiai aktivitását szerotonin- (5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆), a dopamin- (D₁, D₂, D₃, D₄, D₅), az M₁-M₅ kolinerg típusú muszkarin receptorok, valamint az α₁ adrenerg és a H₁ hisztamin receptorokon fejti ki (Bymaster et al., 1996; Lin, 2000; Brown et al., 2001; Raedler et al., 2000). A posztinjekciós esemény során annyi történik, hogy a túl sok olanzapin a célreceptorokat átmeneti időre „kiüti”. A következményes tünetek így döntően a fokozott H₁ antagonizmus okozta, gyorsan fellépő szedáció, valamint a muszkarin típusú kolinerg receptorokon kifejtett aktivitás által kialakuló antikolinerg delírium lesznek. (Pont e két fő tünet miatt az Egyesült Államokban az esemény neve poszt injekciós delírium és szedáció szindróma (Post Injection Delirium and Sedation Syndrome, PDSS)). A per os olanzapin felezési ideje 27,5 óra, éppen ezért klinikailag az esemény időtartama maximum másfél-két nap. Farmakológiai szempontból érdekes, hogy az M₁-M₅ receptorok stabilizációja valamivel gyorsabb lehet, mint a H₁ receptoroké, így egy esetleges PIS esetén a delirózus tünetek hamarabb szanálódnak, míg a szedáció elmúlása valamivel később jelentkezik.

A posztinjekciós tünetcsoport átmeneti jellegű. Az esemény során az olanzapin plazmakoncentrációja meredeken emelkedik, túlhaladva a normál övezet 5-73 ng/ml-es értékét. A maximális koncentráció

600 ng fölé emelkedhet. A vérszint 24-72 órán belül minden esetben visszatért a normál tartományba (McDonnell et al., 2011; Detke et al., 2010). Minden eddigi posztinjekciós esemény során néhány napon belüli teljes felépülésről számoltak be.

A posztinjekciós szindrómát tehát alapvetően egy igen gyors olanzapin intoxikációnak tekinthetjük. A tünetek ismeretében jogosan merülhet fel bármelyikünkben a kérdés: mennyire veszélyes? Bárkiben, nemcsak a hozzátartozóban, de az orvosban is masszív szorongást válthat ki az a látvány, amikor egy injekció beadása után rövid idő elteltével erőteljes intoxikációs tünetek lépnek fel – az addig fentjáró beteg hirtelen dülöngélni kezd, súlyosan szédülttá válik, amire még a delírium tünetei is rárakódhatnak. A folyamat viszonylagos gyorsasága és vizuális drámaisága ezt a szorongást fokozhatja, és ebben az akut helyzetben nem nagyon jut az ember eszébe, hogy az antipszichotikus kezeléseknek bizony vannak egyéb, ténylegesen életveszélyes állapotokat okozó elemei, mint pl. a bármilyen antipszichotikus terápia során esetlegesen fellépő neuroleptikus malignus szindróma vagy 2-3 hónapra felírt antipszichotikummal történő öngyilkossági kísérlet (Elian, 1998). A vizuális drámaiság, a nem teljes farmakológiai ismeretek, valamint az „X-től hallottam, hogy...” irreleváns, pletykaszintű információk igen könnyen képesek demonizálni a PIS perceptív síkját, majd a reális klinikai információkat messzemenően torzítani, mely hosszú távon az orvos részéről az adott készítménnyel szembeni tartós averziót, valamint annak terápiás repertoárból történő kiemelését eredményezheti. Korrekt klinikai információk birtokában, és amennyiben mind a beteg, mind pedig a hozzátartozók megfelelő pszichoedukációban részesültek, a posztinjekciós szindróma alapvetően nem több, mint egy átmeneti, pár napos mellékhatás.

ESETISMERTETÉSEK

Erzsébet története, avagy kezeljük-e a pszichózis első epizódját depot antipszichotikummal?

Erzsébet 27 éves főiskolai oktató, aki vidéken született és nevelkedett, majd házasságát követően férjével Budapestre költözött. Két gyermeke születését követően elváltak, férje magára hagyta a családot. Ekkor elsősorban a család anyagi gondjainak enyhítése céljából két állást is vállalt, érdeklődése pedig egyre jobban a vallási témák felé irányult szabadidejében. Ez a szabadidős tevékenység azonban egyre jobban kontrollálni kezdte életét, mind több időt töltött vallási rendezvényeken való részvétellel, otthoni vallásos

aktivitással. A család szűkös anyagi helyzete mellett több és több pénzt költött vallással kapcsolatos könyvek rendelésére, vásárlására, így még törekenyebbé tette szűkös anyagi lehetőségeiket.

A fokozott hitélet a gyerekeivel való kapcsolatát is egyre jobban veszélyeztette. Kiskorú, 10 év alatti két gyermekének idejét, érdeklődési körét nem vette figyelembe, hanem egyre többet és hosszabban vitte őket különböző vallással kapcsolatos rendezvényekre, eseményekre. Ebben az időszakban került sor első sürgősségi pszichiátriai felvételére Budapesten vallásos üldöztetési vonatkozású téveseszmék, autisztikus magatartás miatt. Jézussal beszélgetett, és az a meggyőződése alakult ki, hogy hivatása, küldetése a szegények problémáinak megoldása. A felvételét megelőző hetekben alvásrhythusa teljesen felborult, nem tudta ellátni munkáját, és agított magatartása, csökkent frusztrációs toleranciája miatt anyai szerepének betöltésére is mind jobban alkalmatlanná vált. Betegségelátási problémái is jelentkeztek, aggodó szülei kérésének ellenére sem fordult orvoshoz.

Sürgősségi pszichiátriai Budapesti felvétele után 2x400 mg amisulprid tablettát kapott, melyet kezdetben jól tolerált és pszichotikus tünetei három hét alatt rendeződtek. A későbbiekben azonban menstruációs zavarai jelentkeztek valószínűleg az antipszichotikum által kiváltott hiperprolaktinémia következtében, és így a farmakális mellékhatások miatt az addig is bizonytalan terápiahűségét elvesztette. *(A vallási téveseszmék gyakoriak paranoid szkizofréniában. Esetleges jelentkezésük olyan klinikai dilemmára világít rá, hogy a religiózus doxazmák hogyan képesek befolyásolni betegeink adherenciáját. Az irodalomban a kérdésfelvetést érintő egyetlen vizsgálat (Mohr et al., 2007; Borrás et al., 2010) eredménye szerint a spirituális hiedelmek krónikus stabilizált szkizofrének esetében rontják a terápiahűséget. Megfelelő kontrollcsoporttal összevetve a religiózus doxazmák 27%-os részleges és 8%-os teljes adherenciával járnak, amely kisebb mértékű mint a nem religiózus doxazmák esetén.)*

Erzsébet pár hetes budapesti pszichiátriai gyógykezelését követően visszaköltözött szülővárosába, ahol szülei is éltek, annak reményében, hogy a nagyobb szülői támogatás és anyagi segítség segít megőrizni lelki egészségét. Költözését követően is sikerült munkába állnia, gyógyszereit azonban nem szedte és pszichiátriai ellenőrzésre sem járt vissza. A környezetváltozás, az új megterhelő állás ismét pszichotikus szintű dekompenzációhoz vezetett. Így került sor második sürgősségi felvételére szüleiével szemben tanúsított agresszív viselkedés alvászavar, belátási problémák, pszichotikus tüneteinek recidívája miatt. Felvételét

követően néhány napon keresztül olanzapin gyors hatású injekciót kapott napi 1-3 alkalommal 10 mg/alkalom dózisban. Kezelésének második napjától esti olanzapin szájban oldódó készítménnyel egészítettük ki terápiáját, melyet három hetes kezelése során szükség esetén clonazepam injekciókkal és valproát 2x500 mg/nap rendszeres adásával kombináltunk.

Osztályos tartózkodásának három hete során Erzsébet agitációja, pszichotikus tünetei rapidan szanálódtak, emissziója előtt két nappal a beteggel történt megbeszélés, beleegyezés alapján olanzapin tartós hatású injekció adása mellett döntöttünk 300 mg/két hét dózisban, a 15 mg/nap per os olanzapin dózis terápiais folytatásáért.

Az olanzapin depot injekció választását a beteg hiányzó adherenciája, ismételt pszichotikus epizódja, agitált, violens magatartása, korábbi antipszichotikus kezelésével járó mellékhatás, csökkent belátás és az alvásrítmus felborulása indokolta. Döntési szempontjaink összhangban voltak Heres (Heres et al., 2008) pszichiáterek körében végzett vizsgálatának adataival a depot antipszichotikumok indikációs javaslatait illetően. A kutatás szerint a pszichiáterek többsége veszélyeztető magatartás, múltbéli adherencia problémák, öngyilkossági rizikó és ismételt relapszusok esetében tartja legfontosabbnak a depot antipszichotikumok alkalmazását.

Az osztályos depot injekció beadását követő napon Erzsébet otthonába távozott, és a nyomkövetés, a két hetes kontrollok 17 hónapja során nem jelentkezett relapszus pszichózisában. Azóta rendszeresen kapja klinikánk depot ambulanciáján olanzapin depot injekcióját, pszichotikus tünetei szanálódtak, adherenciája továbbra is csak részlegesnek mondható a tablettás gyógyszerkészítmények irányában; alvási problémái rendeződtek, és farmakális mellékhatást nem tapasztalt a hat kg testsúlynövekedés kivételével. Hiperprolaktinemiás panaszai megszűntek. Jelentős javulás következett be szociális funkcióit tekintve is. Spirituális élete már nem terhelte a környezetében élőket, jobban egyensúlyt tudott találni anyai, munkahelyi szerepei és hitélete között. Sikerült tanárként elhelyezkednie, és munkája mellett jelenleg Ph.D. hallgató is. Szülei az unokák nevelésében való részvétellel és gyógyszeres adherenciájának felügyeletével segítik kezelését. A szülők a kezelőorvost negyedévente Erzsébettel közösen keresik fel. A többi kontroll alkalmával Erzsébet rendszeresen visszajár depot ambulanciánkra.

Természetesen a kérdés mindannyiunkban felmerül: hogy zajlott volna Erzsébet pszichiátriai karrierje, ha már az első pszichotikus epizódját követően

sikerült volna depot antipszichotikummal kezelni pszichózisát? A különböző felmérések adatai szerint a pszichiáterek többsége vonakodik első epizódos szki-zofrén betegeit depot antipszichotikummal kezelni. Hamann et al. (Hamann et al., 2010) vizsgálata szerint ha a relapszus rizikója 10%-ot meghaladó, akkor a pszichiáterek több mint fele már előnyben részesíti a depot injekciós antipszichotikumokat a per os készítményekkel szemben. *A pszichiáterek többsége azonban sajnos csak a pszichózis negyedik epizódját követően mérlegeli a depot antipszichotikumok alkalmazását, holott az első epizódos szki-zofrén betegek relapszusrizikója nagy, elsősorban az adherencia problémáik és relapszus tapasztalataik hiánya miatt.* Ezért is volna különösen nagy jelentőségű a depot antipszichotikumok alkalmazása a magas relapszusrizikójú első epizódos szki-zofrén betegek esetében, hiszen így kivédhető lenne a sorozatos relapszusok kialakulásának veszélye, és az ezek számának növekedésével együtt járó rosszabb betegségfolyás, prognózis.

Mária

Mária 27 éves családanya, aki első gyermekének szü-lése után sürgősséggel került felvételre osztályunkra pszichotikus tünetek miatt. Paranoid téveszméi szerint saját magát veszélyesnek ítélte másokra nézve, aggódott, hogy árt családtagjainak és elsősorban újszülött gyermekének. Félt, hogy veszélybe sodorja gyermekét, ezért a szülés utáni hetekben egyre fokozódó intenzitással hanyagolta el anyai teendőit. Nem merte kezébe venni gyermekét, nem vett részt a fürdetési, etetési feladatokban, nehogy veszélybe sodródjon általa a baba. Családja, férje eleinte toleráns volt a helyzetet illetően, később azonban elsősorban az anyai magatartás hiánya, a teljesen felborult alvásrítmus és auditoros hallucinációk (hangok súgták folyamatosan a fülébe: „vigyázz megölnöd gyermeked.., ne tedd .., kerüld el...”, emellett több olyan hallucinációra is utalt, amelyet nem mert még kimondani sem – későbbi beszélgetések alapján kiderült, hogy ezek homicid tartalmúak voltak) miatt pszichiátriára szállították tiltakozása ellenére, és gyógykezelése indult.

Első lépésben kémiai ablaktációt végeztünk bromokriptin adásával, ezzel párhuzamosan 15 mg aripiprazol per os terápiát kezdtünk, melyet az első napok agitált magatartása miatt alkalmi napi 1-3 clonazepam adásával egészítettünk ki. A kezelés negyedik napjától az aripiprazol dózisát 30 mg-ra emeltük. Az első hét végén parkinsonos tünetek jelentkeztek, így dóziscsökkentésre kényszerültünk,

az aripiprazol dózisát 15 mg-ra állítottuk vissza. Mária három hetes hospitalizációja végére pszichotikus tünetei teljes mértékben szanálódtak. Mérsékelt affektív tünetekkel, posztprocesszuális hangulatzavar minimális tüneteivel került hazabocsájtásra. A következő 11 hónapban férje kíséretében rendszeresen három-négy hetente járt vissza ellenőrzésre. A 15 mg aripiprazol fenntartó dózisát meghagytuk. A tizedik hónaptól kezdve azonban gyógyszereszedésével kapcsolatosan egyre bizonytalanabbá vált, állandó dózisredukciót, illetve a kezelést abbahagyását kérte különösebb ok nélkül. Férje elmondása szerint farmakoadherenciája ellenőrizhetetlenné vált. Ezzel párhuzamosan pszichotikus tünetei ismételtelen jelentkeztek, hétfélig ügyeletben sürgősségi felvételére került sor veszélyeztetető állapot, doxazmák, kommentáló jellegű hallucinátoros élmények miatt.

Második pszichotikus epizódjának kezelését a nagyfokú agitáció miatt akut olanzapin injekciók adásával kezdtük, napi 1-3 alkalommal, 10 mg/injekció dózisban. A második naptól per os este 15 mg olanzapin velotab tablettát is kapott, és a kezelés második hetének végére pszichotikus tünetei rapid módon szanálódtak. Máriával és családjával egyeztetve olanzapin depot injekció adása mellett döntöttünk. A beteg kérésére a kontroll vizitek gyakoriságának ritkítása céljából a 405 mg/4 hét adagolási formát választottuk, melyet otthoni tartózkodásának első két hónapjában időszakos 5 mg per os olanzapin adásával egészítettünk ki. Mint ismeretes, vannak olyan második generációs depot injekció készítmények (risperidon mikrokapszula injekció), melyek beállítása per os szedést is feltételez a kezelés első három hetében. Az olanzapin esetében a depot injekció beállítása mellett a gyártó nem javasolja a rendszeres per os kiegészítő terápiát, nagyfokú agitáció, megterhelő élethelyzetek esetén azonban szükséges lehet az olanzapin depot injekció alkalmi per os olanzapin kiegészítése, melyet mi is rendszeresen és sikeresen alkalmazunk a klinikai gyakorlatban. Ascher-Svanum et al. (Ascher-Svanum et al., 2011) klinikai vizsgálata alapján az olanzapin depot per os olanzapin kiegészítésének legfontosabb prediktorai a beteg önálló életviteli képtelensége (OR 2,21), pszichiátriai hospitalizációk (OR=2,31) és a 75 pontnál magasabb PANSS összpont érték (OR=2,11). Tehát azok a betegek, akik súlyosabb pszichotikus tünetekkel rendelkeznek, nagyobb eséllyel és korábban kapnak kiegészítő per os kiegészítést depot injekciójuk mellé. Ez történt Mária esetében is. Az olanzapin depot injekció választását a másokat veszélyeztető magatartás, a súlyos pszichotikus tünetek, a korábbi

antipszichotikummal szembeni fokozott érzékenység és mellékhatások, továbbá a pszichózis remissziós időszakában kialakuló adherencia részleges majd teljes elvesztése indokolta. A per os olanzapin adása a depot injekció beállítása mellett a gyorsabb és hatékonyabb tüneti kontroll lehetőségét nyújtotta. A családdal megbeszélve Mária és férje élt is a kiegészítő terápiával a nehezebb otthoni időszakokban.

Az olanzapin depot injekcióval végzett PET vizsgálatok (Mamo et al., 2008) 50-60% közötti striatális D₂ receptortelítettséget mutattak a kezelés 1-4. hónapjában. Ez a telítettségi arány kis mértékben (5-10%-kal), de elmarad a per os készítmény hasonló értékeihez képest. Ennek megfelelően a receptorkötési vizsgálatok eredményei is alátámasztják az esetleges per os kiegészítő olanzapin kezelés elfogadhatóságát, indokoltságát bizonyos esetekben.

Fontos szempont, hogy a depot injekció alkalmazásáról szóló döntés mindig a betegekkel történt közös megállapodás eredménye legyen. Ennek szükségességét a NICE irányelvek is hangsúlyozzák. „Az antipszichotikum kiválasztása az egyén és a klinikus közös döntésének eredménye, amely a kezelés előnyeinek és potenciális mellékhatásának mérlegelésén alapuló döntés” (Nice Guidelines, <http://www.nice.org.uk>).

Az olanzapin depot injekció beállítását követően Mária pszichózisa remisszióba került. A klinikánk depot ambulanciáján szervezett kontroll vizsgálatok tanúsága szerint Mária hallucinációi, doxazmái szanálódtak, reziduális tünetként enyhe, gyermeke tisztán tartásával kapcsolatos obszesszív gondolatok maradtak fenn. Pszichoszociális funkcióiban is jelentős javulás következett be. Anyaszerepét elfogadta, GYED-en levő kismamaként folyamatosan részt vesz gyermeke nevelésében, és a háziasszonyi teendőket is maradéktalanul ellátja.

Azóta férjével a második gyermek vállalásán gondolkodnak, amely egy újabb problémát, a pszichotikus beteg gyermekvállalással kapcsolatos kezelésének megszakítási dilemmáit veti fel a kezelőorvos számára.

Attila

Attila anamnéziséből kiemelendő, hogy rendezett családból származik, szülei iparosok, faluban élnek. Vállalkozóként dolgozott, számítástechnikai vonalon. Betegsége 24 éves korában kezdődött, munkahelyéről vitték kórházba, paranoid tünetei miatt. Kezelését követően jó állapotban bocsájtották el, azonban ott-hon gyógyszert nem volt hajlandó szedni. 3 évre rá ismételtelen visszaesett, ekkor családi eseményt köve-

tően történt a relapszus, újabb kezelését követően gyógyszer nem szedett. Ez az első két kezelés másik pszichiátriai osztályon történt. Családjá elvitte egy budapesti pszichiátriai osztályra, ahol kétheti injekciót állítottak be, (a szer nevét nem tudják), de oda se ment vissza, és egyre romlott az állapota. Otthon az ablakait beszögelte, deszkával becsavarozta, majd körülragasztotta magát ragasztószalaggal, hogy az általa észlelt sugárzás ne érje. Volt, hogy a padláson tartózkodott, vagy kimászott a tetőre és ott aludt. Időközönként eltűnt, a család nem tudta, hogy utazásaira honnan szedte a pénzt, de Ukrajnában is volt többször. Kórházba szállítása előtt már nem evett, csak napi 20 dkg kenyeret, és egy üveg ásványvizet. Éjszaka járkált, láthatóan folyamatosan hallucinációi voltak. A családtagokkal sem beszélt már akkor, kerülte őket. Bárkitől kapott ajándékot, azt azonnal eltűzelte.

Felvételét követően először típusos antipszichotikumot alkalmaztunk, majd néhány nap múlva olanzapin adását kezdtük meg. A betegnél először a táplálkozási negativizmus szűnt meg, étvágya jelentősen javult, elvesztett súlyát kezdte pótolni. Kontroll exploráció során korábban disszimulált tüneteit jelentéktelenítette, majd a későbbiek során bizonyos fokú korrekció is elérhető volt. Az osztályon folyó foglalkoztatásba először nehezen, majd később könnyebben sikerült bevonni. Fokozatosan eltávolságokra engedték, kezdetben családdal, majd önállóan is, hétvégére hazament.

Hétfégi kimenői jól sikerültek, a korábbi táplálkozási bizarrériák megszűntek, családtagjaival is jelentősen javult a kapcsolata, ha néhány rövid szóval is, de már kommunikált velük.

A betegnél olanzapin LAI adását kezdtük meg eltávolságkor, 210 mg-ot kapott kéthetente. Mindig apja kísérte kontrollvizsgálatra, és minden alkalommal jelentős javulásról számolt be. Részt vett a családi ebédeken, melyeket korábban éveken keresztül elutasított. A későbbiekben azt vették észre, hogy testvére gyerekeivel kezdett el játszani, amit addig soha nem tett. Kb. 3-4 hónapot követően a család tevékenységében is részt vett, fűtött, fát vágott, a kertben dolgozott. Fél év után tértünk rá a havonkénti adásra, 405 mg-ot kapott. Ekkor egy kisebb kommunikációs hiba következtében kimaradt egy injekció, és ekkor a beteg ismét elutazott ismeretlen helyre, néhány napra, mint régebben oly gyakran. Sikerült visszahozni, megkapta injekcióját, és néhány hétig kiegészítettük 5 mg per os olanzapinnal. A betegnél a tünetek gyorsan szanálódtak, azóta immár több mint két éve jár injekcióra. Jelenleg apja asztalosműhelyében dolgozik, napi több órát.

Ferenc – posztinjekciós szindróma

Az ötvenes éveik közepén járó Ferencet osztályunkon szinte mindenki ismerte. Kórtörténetének első bejegyzése 1975-ből származik, „reaktív pszichózis” diagnózis alatt. A későbbi évek során évente 1-2 alkalommal került felvételre masszív pozitív pszichotikus tünetek miatt, melyek antipszichotikum beállítása mellett viszonylag gyorsan szanálódtak. Emisszióit követően azonban a javasolt gyógyszer szedését néhány hét, máskor 2-3 hónap után fokozatosan elhagyta, kontrollvizsgálaton nem jelent meg, gondozónői értesítésre, levelekre, személyes megkeresésre nem reagált. A gondozónők és az osztály személyzete „aranyembernek” nevezte, mert amikor tünetmentes volt, mindig rendkívül kedves és udvarias volt mindenkire. Kórházi kezelése során is mindig kedvesen közölte kezelőorvosával, hogy ne parancsolják rá a receptet, mert ha ki is váltja, nem fogja beszélni a gyógyszert. A 80-as évektől tartós hatású haloperidol, majd a későbbiekben 400 mg zuclopenthixol LAI 4 hetenkénti adásában részesült. Itt szembesültek kezelőorvosai azzal a helyzettel, hogy az első generációs LAI-k alkalmazása következtében jelentkező extrapiramidális tünetek miatt Ferencben az injekcióval kapcsolatban olyan szintű averzió jelentkezett, hogy kezelőorvosa előbb-utóbb vagy megint orális terápiára (leggyakrabban clozapin) váltott, vagy EPS tüneteket enyhítő gyógyszert rendelt Ferencnek. Ilyenkor a beteg úgy döntött, hogy „*adjon injekciót vagy gyógyszert (egyszer), de ne mind a kettőt, mert akkor engem nem lát többet...*” A tartós hatású risperidon injekció megjelenését követően az osztályon Ferenc volt az első, aki RLAI adásában részesült. A korábbi állapothoz képest a tüneti kép szignifikánsan javult, de kb. fél év után Ferenc az injekció adását elutasította. („*Nem akarom, hogy kéthetente bökdössenek...*”), így a korábbi „mókuserék” újra elkezdődött. Ferencnél gyakorlatilag bármelyik második generációs szerre igen jó terápiás válasz és kifejezett tüneti redukció jelentkezett, azonban a nonadherens működésmód mindig meggátolta a remisszió elérésében. Éppen ezért, amikor a tartós hatású olanzapin injekció elérhetővé vált hazánkban, és Ferenc pszichotikus relapszus miatt osztályunkon feküdt, 405 mg OLAI alkalmazása mellett döntöttünk. Felvételét követően 2 napig 2x10 mg gyors hatású intramuszkuláris olanzapin adásában részesült, majd per os olanzapin beállítása történt (este 15 mg), 11 nap elteltével váltottunk a tartós hatású olanzapinra (405 mg). A váltás előtt mind Ferencsel, mind pedig feleségével és felnőtt fiukkal részletesen átbeszéltük az OLAI-ra váltás klinikai jellemzőit, az adherencia

és az egyenletes gyógyszerhatás kérdéskörét, és külön megbeszélést tartottunk velük az esetleges poszt-injekciós szindróma felléptéről, annak lefolyásáról. A pszichoedukáció e fázisánál viszonylag érdekes volt a helyzet. Miután a beteg és a hozzátartozók átgondolták a kapott információkat, a beteg felesége ennyit mondott: „Jó, jó, előfordulhat ilyesmi, elhiszem, de valakinél hónapokig azt látni, hogy hallucinál és szétesett az élete, sokkal, de sokkal rosszabb...”

Ferenc állapota az olanzapin depot alkalmazása mellett jelentősen javult, pszichotikus tünetei fokozatosan szanálódtek, majd megszűntek. Adherencia-problémái miatt az a cél lebegett a szemünk előtt, hogy mindenképpen 4 hetente kapja az injekciót, per os olanzapin szupplementáció nélkül. Rendszeresen járt a gondozóba kontrollvizsgálatra, a háromórás várakozási idő alatt csoportokon vett részt, néha filmet nézett, máskor olvasott vagy számítógépen sakkozott. Adherenciaproblémái érdekes változást mutattak. Noha továbbra is azt hangoztatta, hogy neki semmilyen kezelésre nincs szüksége, mégis szívesen járt a gondozóba ellenőrzésre; a megérkezés, gondozónőjével majd orvosával történő beszélgetés, a három óras ottlét egyfajta kellemes-kedélyes rítussá vált számára. (Amibe Ferenc elmondása szerint végül is belefért, hogy kap egy injekciót, de maga az injekciós kezelés továbbra is csak másodlagos volt a számára.) Javuló állapotát, a jelentősen jobb életminőségét nem a gyógyszernek tulajdonította, de elfogadta, hogy havonta kap egy injekciót. (Az eset jól mutatja, hogy adott esetben az optimális antipszichotikus kezelés először a compliance elemeit tudja javítani, melyek így képesek az adherenciaproblémákat „kézben tartani”, megelőzni azok eszkalálódását.)

Ferencnél a posztinjekciós szindróma a nyolcadik injekció beadását követően történt. A beadáskor semmiféle rendellenesség nem volt észlelhető. 10-12 perc múlva Ferenc kissé ataxiás járással odament a gondozónőhöz, és elkenődő beszéddel azt mondta, hogy „*azt hiszem, megjelent nálam ez a posztiszindróma... vagy posztinjekciós izé... vagy nem tudom mi...*”, majd lecsúszott egy székre. Fokozódó álmoságot, szedációt észleltek, rövidesen hortyogni kezdett, majd az osztályra került átvételre. Fizikális vizsgálatánál rendellenességet nem észleltünk, vitális paramétereik stabilak voltak. Fájdalomingerre ébreszthető volt, de nagyon gyorsan visszaaludt. Kb. fél óra múlva fokozódó pszichomotoros nyugtalanság jelentkezett nála, az ágyról le akart mászni, majd konfúzus-delirózus tünetek léptek fel, de a szedáció továbbra is ugyanúgy észlelhető volt. A klinikai képet az tette érdekessé, hogy a delirózus tünetek okozta nyugtalanságot,

fokozott késztetést az aktuálisan nagy mennyiségű olanzapin H₁ receptorokon történő aktivitása által kiváltott szedáció valamelyest visszafogta, lassította. Ebben a fázisban kissé emelkedett vérnyomást és pulzust észleltünk (145/90 Hgmm, és 98/perc). A délutáni órákra a pszichomotoros nyugtalanság és a delirózus tünetek fokozatosan halványodtak, majd megszűntek, a szomnolens, szedatív állapot továbbra is észlelhető volt. Az esti órákra a vérnyomás és a szívfrekvencia a normális értékre állt vissza. Az éjszaka eseménytelenül telt, a szedáció a következő nap reggelére kezdett oldódni, majd kora délutánra megszűnt, a beteg teljes mértékben kontaktusképessé vált. Akkori rövid beszélgetés során azt mondta, hogy igazán nem emlékszik semmire, jelenleg pedig úgy érzi magát, mint aki nagyon sokat aludt, és kicsit még ásítzik az alvás után. A délután folyamán megbeszélést tartottunk a beteggel és a feleségével, ahol az a közös döntés született, hogy tovább folytatjuk az olanzapin depot alkalmazását. Ferenc felesége annyit mondott még, hogy „*Hát azért arra nem gondoltam volna, hogy ez pont nálunk történik meg, de hát ez van... Számomra sokkal fontosabb, hogy ez elmúlt 8 hónapban végre emberi életet tudtunk élni...*” Ferenc azóta is 4 hetes rendszerességgel kapja az injekciót, állapota tartósan remisszióban van.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt években bizonyossá vált, hogy a második generációs antipszichotikumok sok esetben akkor tudják igazán és tartósan kamatoztatni farmakoterápiás előnyüket, amennyiben a farmakokinetikai és dinamikai háttér a lehető legmegfelelőbbben biztosítva van. Erre pedig jelenleg a tartós hatású injekciós változatok tűnnek a legmegfelelőbbnek. A hazai gyakorlat során a második generációs depot készítményekkel pozitívak a tapasztalatok, a hosszú távú kezelés során így lehetőség adódik betegeink számára a jobb életminőség biztosítására, a relapszusok és a rehospitalizáció elkerülésére.

Nyilatkozat. A fenti összefoglaló tanulmány a szerzők klinikai tapasztalatán alapszik, elkészítéséhez a Lilly Hungária Kft. a szerzők számára sem anyagi, sem pedig egyéb hozzájárulást nem nyújtott.

Levelező szerző: Sümei András, Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Pszichiátriai Centrum, 9700 Szombathely, Markusovszky L. u. 5.
e-mail: sumegia@gmail.com

IRODALOM

- Adams, C. E., Fenton, M. K., Quraishi, S., David, A. S. (2001) Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 179:290-9.
- Altamura, A. C., Sassella, F., Santini, A., Montresor, C., Fumagalli, S., Mundo, E. (2003) Intramuscular preparations of antipsychotics: uses and relevance in clinical practice. *Drugs*, 63:493-512.
- Ascher-Svanum, H., Peng, X., Montgomery, W., Faries, D. E., Lawson, A. H., Witte, M. M., Novick, D., Jemai, N., Perrin, E., McDonnell, D. P. (2011) Assessing the infrequent oral supplementation of olanzapine long-acting injection in the treatment of schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 26:313-9.
- Bai, Y. M., Chen, T. T., Wu, B., Hung, C. H., Lin, W. K., Hu, T. M., Lin, C. Y., Chou, P. (2006) A comparative efficacy and safety study of long-acting risperidone injection and risperidone oral tablets among hospitalized patients: 12-week randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry*, 39:135-41.
- Barnes, T. R., Curson, D. A. (1994) Long-term depot antipsychotics. A risk-benefit assessment. *Drug Saf*, 10:464-79.
- Borras, L., Mohr, S., Gillieron, C., Brandt, P. Y., Rieben, I., Leclerc, C., Huguélet, P. (2010) Religion and spirituality: how clinicians in quebec and geneva cope with the issue when faced with patients suffering from chronic psychosis. *Community Ment Health J*, 46:77-86.
- Brown, R. E., Stevens, D. R., Haas, H. L. (2001) The physiology of brain histamine. *Prog Neurobiol*, 63:637-72.
- Brown, S. (1997) Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 171:502-8.
- Bymaster, F. P., Calligaro, D. O., Falcone, J. F., Marsh, R. D., Moore, N. A., Tye, N. C., Seeman, P., Wong, D. T. (1996) Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology*, 14:87-96.
- Davis, J. M., Matalon, L., Watanabe, M. D., Blake, L., Metalon, L. (1994) Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs*, 47:741-73.
- Detke, H. C., McDonnell, D. P., Brunner, E., Zhao, F., Sorsaburu, S., Stefaniak, V. J., Corya, S. A. (2010) Post-injection delirium/sedation syndrome in patients with schizophrenia treated with olanzapine long-acting injection. I: analysis of cases. *BMC Psychiatry*, 10:43.
- Elian, A. A. (1998) Fatal overdose of olanzapine. *Forensic Sci Int*, 91:231-5.
- Ereshefsky, L., Mascarenas, C. A. (2003) Comparison of the effects of different routes of antipsychotic administration on pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Psychiatry*, 64 Suppl 16:18-23.
- Ereshefsky, L., Saklad, S. R., Tran-Johnson, T., Toney, G., Lyman, R. C., Davis, C. M. (1990) Kinetics and clinical evaluation of haloperidol decanoate loading dose regimen. *Psychopharmacol Bull*, 26:108-14.
- Gardiner, S. J., Begg, E. J. (2006) Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev*, 58:521-90.
- Hamann, J., Mendel, R., Heres, S., Leucht, S., Kissling, W. (2010) How much more effective do depot antipsychotics have to be compared to oral antipsychotics before they are prescribed? *Eur Neuropsychopharm*, 20:276-279.
- Heres, S., Hamann, J., Mendel, R., Wickelmaier, F., Pajonk, F. G., Leucht, S., Kissling, W. (2008) Identifying the profile of optimal candidates for antipsychotic depot therapy A cluster analysis. *Prog Neuropsychopharm Biol Psychiatry*, 32:1987-1993.
- Johnson, D. A. W. (1977) Practical Considerations in Use of Depot Neuroleptics for Treatment of Schizophrenia. *Brit J Hosp Med*, 17:546-8.
- Kane, J. M., Aguglia, E., Altamura, A. C., Gutierrez, J. L. A., Brunello, N., Fleischhacker, W. W., Gaebel, W., Gerlach, J., Guelfi, J. D., Kissling, W., Lapiere, Y. D., Lindstrom, E., Mendlewicz, J., Racagni, G., Carulla, L. S., Schooler, N. R. (1998) Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharm*, 8:55-66.
- Kane, J. M., Borenstein, M. (1985) Compliance in the Long-Term Treatment of Schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*, 21:23-27.
- Kane, J. M., Detke, H. C., Naber, D., Sethuraman, G., Lin, D. Y., Bergstrom, R. F., McDonnell, D. (2010) Olanzapine Long-Acting Injection: A 24-Week, Randomized, Double-Blind Trial of Maintenance Treatment in Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 167:181-189.
- Kapur, S., Zipursky, R., Jones, C., Remington, G., Houle, S. (2000) Relationship between dopamine D-2 occupancy, clinical response, and side effects: A double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157:514-520.
- Keith, S. J., Kane, J. M. (2003) Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: Our patients can do better. *J Clin Psychiatry*, 64:1308-1315.
- Lambert, T. J. (2007) Switching antipsychotic therapy: What to expect and clinical strategies for improving therapeutic outcomes. *J Clin Psychiatry*, 68:10-13.
- Lieberman, J. A., Bymaster, F. P., Meltzer, H. Y., Deutch, A. Y., Duncan, G. E., Marx, C. E., Aprille, J. R., Dwyer, D. S., Li, X. M., Mahadik, S. P., Duman, R. S., Porter, J. H., Modica-Napolitano, J. S., Newton, S. S., Csernansky, J. G. (2008) Antipsychotic Drugs: Comparison in Animal Models of Efficacy, Neurotransmitter Regulation, and Neuroprotection (vol 60, pg 358, 2002). *Pharmacol Rev*, 60:582-582.
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Keefe, R. S. E., Davis, S. M., Davis, C. E., Lebowitz, B. D., Severe, J., Hsiao, J. K., Investigators, C. (2005a) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *NEJM*, 353:1209-1223.
- Lieberman, J. A., Tollefson, G. D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T. N., Kahn, R. S., Keefe, R. S. E., Green, A. I., Gur, R. E., McEvoy, J., Perkins, D., Hamer, R. M., Gu, H. B., Tohen, M., Grp, H. S. (2005b) Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 62:361-370.
- Lin, J. S. (2000) Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons. *Sleep Med Rev*, 4:471-503.
- Linnet, K., Ejsing, T. B. (2008) A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharm*, 18:157-169.
- Mamo, D., Kapur, S., Keshavan, M., Laruelle, M., Taylor, C. C., Kothare, P. A., Barsoum, P., McDonnell, D. (2008) D-2 receptor occupancy of olanzapine pamoate depot using positron emission tomography: An open-label study in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 33:298-304.
- Masand, P. S., Berry, S. L. (2000) Switching antipsychotic therapies. *Ann Pharmacother*, 34:200-207.
- McDonnell, D. P., Andersen, S. W., Detke, H. C., Zhao, F., Watson, S. B. (2011) Long-Term safety and Tolerability of Open-Label Olanzapine Long-Acting Injection in the Treatment of schizophrenia: 190-Week Interim Results. *Clinical Medicine Insights: Psychiatry*, 3:37-47.
- McEvoy, J. P., Howe, A. C., Hogarty, G. E. (1984) Differences in the nature of relapse and subsequent inpatient course be-

- tween medication-compliant and noncompliant schizophrenic patients. *J Nerv Ment Dis*, 172:412-6.
34. Mohr, S., Gillieron, C., Borrás, L., Brandt, P. Y., Huguelet, P. (2007) The assessment of spirituality and religiousness in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*, 195:247-53.
 35. Newcomer, J. W. (2007) Metabolic considerations in the use of antipsychotic medications: a review of recent evidence. *J Clin Psychiatry*, 68 Suppl 1:20-7.
 36. Özdemir, V., Basile, V. S., Masellis, M., Muglia, P., Kennedy, J. L. Pharmacogenomics and personalized therapeutics in psychiatry. In: Davis, K. L., Charney, D., Coyle, J. T., Nemeroff, C. (Eds.), *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Lippincott, Williams, & Wilkins, Philadelphia; 2002, pp. 495-506.
 37. Pani, L., Pira, L., Marchese, G. (2007) Antipsychotic efficacy: relationship to optimal D₂-receptor occupancy. *Eur Psychiatry*, 22:267-75.
 38. Peng, X., Ascher-Svanum, H., Faries, D., Conley, R. R., Schuh, K. J. (2011) Decline in hospitalization risk and health care cost after initiation of depot antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Clinicoecon Outcomes Res*, 3:9-14.
 39. Perkins, D. O. (1999) Adherence to antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 21:25-30.
 40. Pia, L., Tamietto, M. (2006) Unawareness in schizophrenia: neuropsychological and neuroanatomical findings. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60:531-7.
 41. Raedler, T. J., Knable, M. B., Jones, D. W., Lafargue, T., Urbina, R. A., Egan, M. F., Pickar, D., Weinberger, D. R. (2000) In vivo olanzapine occupancy of muscarinic acetylcholine receptors in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 23:56-68.
 42. Seeman, P., Tallerico, T. (1999) Rapid release of antipsychotic drugs from dopamine D₂ receptors: an explanation for low receptor occupancy and early clinical relapse upon withdrawal of clozapine or quetiapine. *Am J Psychiatry*, 156:876-84.
 43. Simpson, G. M. (1984) A brief history of depot neuroleptics. *J Clin Psychiatry*, 45:3-4.
 44. Steingard, S., Allen, M., Schooler, N. R. (1994) A study of the pharmacologic treatment of medication-compliant schizophrenics who relapse. *J Clin Psychiatry*, 55:470-2.
 45. Strange, P. G. (2001) Antipsychotic drugs: importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic actions and side effects. *Pharmacol Rev*, 53:119-33.
 46. Strange, P. G. (2008) Antipsychotic drug action: antagonism, inverse agonism or partial agonism. *Trends Pharmacol Sci*, 29:314-21.
 47. Takano, A., Suhara, T., Ikoma, Y., Yasuno, F., Maeda, J., Ichimiya, T., Sudo, Y., Inoue, M., Okubo, Y. (2004) Estimation of the time-course of dopamine D₂ receptor occupancy in living human brain from plasma pharmacokinetics of antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7:19-26.
 48. Weiden, P. J. (2007) Discontinuing and switching antipsychotic medications: understanding the CATIE schizophrenia trial. *J Clin Psychiatry*, 68 Suppl 1:12-9.
 49. Weiden, P. J., Zygmunt, A. (1997) Medication noncompliance in schizophrenia. Part I. Assessment. *J Pract Psychiatry Behav Health*, 3:106-110.

Olanzapine pamoate injection – experience and case reports from clinical practice in Hungary

When treating schizophrenia and other psychotic disorders, clinicians often encounter the problems of non-adherence, which is almost the most common drawback of achieving remission and a better quality of life. The uncertain oral drug taking habits may lead to relapses and rehospitalizations. Using second generation long acting injectables we have more possibilities to avoid these problems. This review attempts to present and describe the pharmacological background of the modern long acting injectables including patient cases where olanzapine pamoate long acting injectable provided remission and better quality of life for the patients.

Keywords: olanzapine pamoate, long acting injectable, adherence