https://doi.org/10.4306/jknpa.2018.57.3.225

SPECIAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2018;57(3):225-229
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

조현병 재발방지를 위한 약물치료 전략

전북대학교병원 정신건강의학과,[1] 전북대학교 의과대학 정신건강의학교실,[2]
전북대학교 임상의학연구소, 전북대학교병원 의생명연구원[3]
김지현[1] · 박염홍[2,3] · 신광범[2,3] · 정영철[1,2,3]

Pharmacotherapeutic Strategies to Prevent Relapse in Schizophrenia

Jihyun Kim, MD[1], Yanhong Piao, MD[2,3],
Quangfan Shen, MD[2,3], and Young-Chul Chung, MD, PhD[1,2,3]

[1]Department of Psychiatry, Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea
[2]Department of Psychiatry, Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea
[3]Research Institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University-Biomedical Research Institute of Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

Successful treatment is very high in patients with first episode schizophrenia (FES). On the other hand, the problem is a frequent relapse often caused by non-compliance. The non-compliance rate in patients with FES is 40–60% within 1 year. The causes of non-compliance are diverse, such as poor insight, drug side effects, attitude of caregiver, social stigma, etc. Clinicians should be able to provide appropriate psychosocial intervention and long acting injectable antipsychotics (LAI) to overcome non-compliance. Recently, there is solid and accumulating evidence demonstrating superiority of LAI over oral medication in terms of reducing relapse or rehospitalization. In particular, a substantial portion (approximately 30–50%) of patients and caregivers prefer LAI to oral medication. Shared decision-making is the process that clinicians and patients/caregiver should go through in order to obtain the full benefits from LAI.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2018;57(3):225-229

KEY WORDS Compliance · Long acting injectable drugs · Schizophrenia · Shared decision making.

Received July 23, 2018
Revised July 26, 2018
Accepted July 30, 2018

Address for correspondence
Young-Chul Chung, MD, PhD
Department of Psychiatry,
Chonbuk National University Medical School, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea
Tel +82-63-250-2185
Fax +82-63-275-3157
E-mail chun8yc@jbnu.ac.kr

서 론

정신병의 연간 발생률은 0.032%이며 조현병은 0.015%[1]로 보고되고 있다. 국민건강보험공단 자료에 의하면 18~64세 인구 중 조현병으로 의료이용을 하는 환자의 비중은 2013년에 약 18만 명으로 0.52%(인구 10만 명당 524명 임)이며 정신질환 실태조사[2]에서는 조현병 스펙트럼장애의 1년 유병률은 0.2%이고 기분장애는 1.9%이었다. 2013년 건강보험심사평가원 자료에 의하면 조현병 환자의 총 의료비는 3027억 원으로 우울장애의 1867억 원보다 훨씬 많다. 이러한 이유는 조현병의 유병률이 우울증보다 낮지만 대부분 질병의 만성화로 인해 장기간 치료를 받아야 하기 때문에 실제 의료비용은 더 많이 소요됨을 시사한다. 조현병 만성화의 원인 중 가장 중요한 것은 약물치료 중단으로 인한 재발이다. 초발 조현병 환자의 약물치료 반응률은 55~80.8%로[3,4] 매우 양호하지만 병을 가볍게 여기거나 치료에 대한 부정적 편견으로 인해 치료를 조기 중단하기 때문에 재발을 겪게 된다. 본고에서는 초발 조현병 환자의 재발률, 낮은 약물 복용 순응도의 원인과 이에 대한 정신사회적 중재 그리고 약물치료 전략을 고찰함으로써 임상의에게 조현병 환자의 최적의 치료에 필요한 최신 정보를 제공하는 것을 목표로 하였다.

본 론

재발률

초발 조현병의 2년 재발률은 53.7%,[5] 5년 재발률은 70~81.9%로[6,7] 대다수가 초기에 재발한다. 일반적으로 조현병의 재발과 관련된 중요 요인은 a) 변화 가능한 것으로 치료에도 불구하고 잔류 양성 및 음성 증상이 있을 때, 잔류 우울증상, 치료 비순응, 공존 물질사용장애, 스트레스성 생활사건, 보

Copyright © 2018 Korean Neuropsychiatric Association

호자의 높은 감정표현, 낮은 병식, 인지저하, 정형 항정신병약물의 처방, 항정신병약물에 대한 낮은 내약성, 사회적 고립이 있고 b) 변화가 어려운 요소로 남성, 40세 미만, 어린 나이에 발병, 과거 재입원 횟수, 낮은 사회경제적 상태가 언급된다.[8] 특히 초발 조현병에 있어서는 항정신병약물의 중단이 재발률을 5배 증가시키는 가장 중요한 요인이다.[5]

재발 방지가 중요한 이유는 재발이 되면 될수록 증상의 관해가 일어나는데 시간이 더 걸리며[9] 뇌 구조의 점진적인 변화가 일어나는 것으로 보고되기 때문이다. 뇌의 변화는 진단 후 처음 몇 년에 가장 현저하게 일어나는데[10-12] 그 원인으로 질병 자체의 영향과 복용하는 항정신병약물에 의한 것이[13-16] 지적되고 있다.

약물복용 순응도와 이를 향상시킬 수 있는 정신사회적 중재

일반적으로 조현병의 약물 비순응도(non-adherence)는 1년에 40%, 2년에 80%로 보고된다.[17] 비순응을 어떤 기간 내의 한 시점 이상에서 2주 이상[18] 또는 한 달 이상[19,20] 약을 복용하지 않은 것으로 정의할 때 초발 조현병 또는 정신증의 경우는 6개월에 39%,[18] 1년 내에 39~44~60%로 비슷하거나 더 높다.[18-20]

약물 순응도에 영향을 미치는 요소로는 항정신병약물의 제형, 사회적 및 전문적지지, 정신 의료서비스의 수용, 신경인지의 결함, 그리고 약물복용에 대한 태도가 있다. 항정신병약물의 제형은 장기지속형 주사제(long acting injectable formulations, 이하 LAI)가 조현병으로 처음 입원한 환자 약 2600명을 조사했을 때 재입원율이 현저히 낮았다.[21] 사회적 특히 가족의 지지가 초발 정신증 환자의 약물 순응도와 유의한 상관이 있었다.[22] 전문적 지지는 최근 스마트폰을 사용한 short message service(SMS) 알림이가 조현병 환자의 약물 순응도를 증가시키고[23] 재발을 감소시킨다는[24] 보고가 있으나 아직 초발 정신증/조현병에 대한 연구는 없다. 정신병 증상의 경험을 묻어버리거나(sealing over) 분리(isolation)시키지 않고 자아 개념에 통합시키거나 지지적 의사결정을 돕는 것이 의료서비스를 받아들이는 것에 도움이 되지만 순응도에 직접적인 영향을 준다는 보고는 아직 없다. 초발 정신증/조현병에서 신경인지 결함과 약물 순응도는 유의한 관련성이 보고되기도 하고[25] 그렇지 않은[26] 결과도 있다. 약물에 대한 태도는 초발 또는 조기 조현병에서 약물 순응도를 결정짓는[27,28] 매우 중요한 요소이기 때문에 이에 영향을 미칠 수 있는 내용을 살피는 것이 중요하다. 첫째는 치료의 이점과 치료중단으로 인한 위험에 대한 인식이다. 항정신병약물을 며칠 끊었을 때(antipsychotic holidays) 나타나는 변화를 잘 인식하게 하는 것이 병식 형성에 도움이 된다.[29] 따라서 초발 환자들을 외래에서 볼 때 그동안 며칠 깜박 약 복용을 잊었거나 소홀히 했다는 것이 확인되면 그로 인해 나타나는 여러 증상의 변화들에 대해 자세히 평가하고 이를 병식이나 약물복용의 중요성을 인식하게 하는 쪽으로 이끌어가는 것이 필요하겠다. 치료 중단으로 인한 위험은 재발 가능성에 대해 교육하는 것이다. 초발 환자나 보호자의 특성은 이번 삽화를 그럴 수 있는 것으로 생각하고, 그래서 가벼운 정도로 여기고 묻어버리려는 경향을 보인다. 이런 특성은 초기 치료에 증상이 완전히 경감하고 좋아진 경우에 더 두드러진다. 따라서 초발 정신증/조현병이 중증 정신질환이며 증상이 좋아진 후에도 꼭 경과관찰을 해야 하는 것임을 환자나 보호자의 자존감을 존중하는 태도로 조심스럽지만 명확하게 잘 설명하고 교육하는 것이 중요하다. 둘째, 많은 초발 연구에서 병식이 약물 순응도를 예측하는 주요 요인으로 확인되었다. 그러나 그 역할이 직접적 효과이기보다는 자아 존중감이나 자기-낙인화와[30,31] 관련되는 매개 변수로 작용하는 것으로 보인다. 향후 병식과 관련하여 약물 순응도에 영향을 줄 수 있는 다양한 요인들의 연구가 흥미로울 수 있다. 셋째는 치료자 및 다른 중요한 사람들과의 관계이다. 넷째는 약물 부작용이다. 초발 환자들은 약물 부작용에 대해 더 예민하여 추체외로 증상과[32] 항정신병약물에 의한 체중 증가율이[33,34] 더 높다고 알려져 있다. 따라서 이러한 초기 약물 부작용의 경험은 약물 순응도를 예측하는 인자로 조사되었다.[35,36] 특히 여성 환자들은 체중 증가에 민감하여 약물을 중단할 뿐만 아니라 펜터민과 같은 다이어트 관련 약물을 복용하기 때문에 재발 위험성은 더 높을 것으로 예측되므로 이에 대한 관심과 평가 그리고 적절한 교육이 중요하겠다.

약물치료 전략

LAI

LAI는 병식의 부족으로 약물 순응도가 떨어지는 만성 환자의 효과적인 관리를 위하여 개발되었다. 그러나 이 역시 환자가 외래를 방문하지 않으면 소용이 없고 주사제에 대한 다양한 여러 부정적 편견 때문에 환자가 받아들이지 않는 경우가 많다. 2007년에 이루어진 Cochrane 고찰 연구는[37] LAI가 경구약에 비해 뚜렷한 잇점이 없다고 보고하였다. 그러나 이 연구에는 입원환자와 단기간 연구를 포함시킨 제한점이 있었고 이를 제외하고 1년 이상 조사된 10개 연구를 분석하였을 때 LAI가 경구약에 비해 재발률을 10~30% 감소시키는 효과가 있음을 확인하였다.[38] 이러한 결과는 스웨덴 전국에서 7년 동안 약 3만 명의 조현병 환자를 조사하였을 때 LAI가 경구약에 비해 20~30%의 재입원율을 감소시킴이 밝

혀짐으로써 재확인되었다.[39] LAI의 세 가지 장점으로 재발률 감소, 신경보호 작용,[40] 낮은 사망률[41]이 주장되어진다. 또 한 가지 중요한 논점은 초발 환자에서의 LAI의 사용이다. 초발 환자에서의 LAI 사용에 대한 정신과 의사의 인식을 조사한 6개 연구 중 4개에서는 LAI 사용에 대해 부정적 태도가 있음을 보고하였다.[42] 정신과 의사의 부정적인 태도는 환자가 주사를 틀림없이 거절할 것이라는 것, 재발이 없는 환자에게 주사의 효용성을 설명하기 어렵고, 환자-의사 관계가 악화되고 부작용을 조절하기 어렵다는 것이었다.[43] 그러나 실재 임상 연구의 결과는 초발에서의 LAI 유용성을 입증하고 있다. 핀란드에서 7년 동안 조현병으로 처음 입원한 약 2600명의 환자를 조사하였을 때 경구 약물보다 재입원율이 1/3이었고[21] 초발 또는 조기 조현병 환자를 대상으로 이루어진 10개 연구를 분석하였을 때도 LAI가 증상을 더욱 경감시키고 재발률을 감소시키는 것으로 확인되었다.[44] 초발 환자에 대한 LAI의 효과는 최근 보고된 무작위 대조 연구에서도 지지되고 있다.[45] 조현병으로 처음 입원한 환자에 대해 조사한 핀란드 연구에서 depot(제제)가 첫 치료 방법으로 사용된 것이 8%이며[21] 국내 초기 정신증 코호트 연구에서도 LAI가 8.25%에서 사용된 것은 매우 흥미로운 결과이다. 향후 초발에서의 LAI의 사용은 점차 증가할 것으로 전망된다.

LAI의 상대적 장점에 대한 연구들이 축적되면서 여러 약물치료 가이드라인에 LAI의 사용법에 대해 보다 자세히 그리고 적극적인 위치로 반영되었다. 과거에는 약물의 비순응과 관련하여 여러 번 재발한 경우에 LAI를 권하는[46,47] 수동적 입장에서 LAI를 선호하거나 잠재된 약물 비순응이 있을 때 LAI 사용을 적극 고려해야 하며[48] 어떤 치료단계[49]나 어떤 조현병[50]에서도 고려할 수 있다로 바뀌었다. 특히 호주 가이드라인[51]은 초발 정신증에서 공동 의사결정 방식으로 LAI를 일차 치료로 제안할 수 있다고 되어 있다.

이러한 긍정적 결과와 가이드라인의 변경에도 불구하고 국내 LAI 처방률은 1% 내외로[52] 영국의 25~33%에[53] 비해 현저히 낮다. 정신과 의사들이 LAI 처방을 꺼리는 이유는 주사의 통증, 주사가 환자의 자율권을 침해하고 그래서 좀 더 낙인 효과가 큰 것, 경구약보다 부작용이 클 것이라는 생각 등 여러 가지가 있다.[54] 환자의 경우도 주사 통증에 대한 거부감, 주사가 경구 약에 비해 비싼 것, 주사를 맞으면 자신이 중환자가 되는 느낌, 효과 지속에 대한 의심, 부작용 발생에 대한 두려움, 자율권이 침해되는 느낌, 경구약보다 비싼 것 등 다양한 요인들이 있다.[55] 그러나 반대로 주사의 경우 매일 약을 복용하지 않아도 되는 편리성과 그래서 자신이 환자가 아닌 것 같은 느낌을 받을 수 있으며, 여행이나 타지에 갔을 때 타인에게 약복용 모습을 보이지 않아도 된다는 점, 위장장애가 있어도 괜찮다는 여러 장점도 있다. 국내 조사에 의하면 정신건강복지센터에 등록된 환자는 35%, 보호자들은 47%에서 주사에 대한 선호도가 있었다.[55] 국내 초발 환자의 경우 33% 그 보호자들은 55%에서 LAI를 선호하였다.[56] 이와 같이 분명히 주사제의 여러 장점과 편리성 때문에 선호하는 경우가 상당수 있으므로 임상의는 근거에 기반한 중요 정보를 제공하고 장단점을 서로 토의하면서 환자에게 가장 유익한 결정을 해가는 공동의사 결정(shared decision making)[57]에 좀 더 익숙해져야 한다.

경구 약물

2세대 항정신병약물이 추체외로 증상과 같은 부작용이 1세대 약물에 비해 적기 때문에 약물복용 충실도를 개선할 것이라는 많은 기대에도 불구하고 몇 가지 역학 연구에서 약물복용 충실도에 대한 효과가 1세대 약물과 크게 다르지 않음이 보고되었다.[58,59] 경구 약물의 복용 여부를 확인하기 위하여 센서가 장착된 aripiprazole 정제약(Abilify MyCite)이 2017년에 FDA 승인을 받았다. 일부 조현병 환자에서 도움이 될 수 있다고 설명하지만, 인권 침해적 소지가 있기 때문에 얼마나 사용될지는 의문이다.

결 론

정신질환의 약물치료에 있어서 주사제만큼 다양하고 상반된 견해가 대조된 것은 없는 것 같다. 그만큼 적응증을 판단하는 것, 주사제를 소개하는 시점, 설명하는 접근방식과 태도에 따라 환자-의사 관계가 나빠지기도 하고 치료 경과가 좋아지고 재발이 방지되는 만족스러운 결과가 나오기도 한다. 양호한 결과를 가져오기 위해서는 무엇보다 임상의가 먼저 환자가 가질 수 있는 다양한 견해와 욕구를 이해할 수 있고 이에 대해 적절히 설명하고 교육할 수 있는 전문적 능력이 있어야 한다. 또한 주사제의 수가가 경구약보다 크게 차이가 나지 않아야 하고 의료급여 환자의 자기 부담률도 현재보다 더 경감되어야 하는 문제가 있다. 무엇보다 LAI의 장점이 재현성 있게 검증되고 있는 만큼 소극적 태도로 진료를 함으로써 도움을 분명히 받을 수 있고 주사제를 선호할 수 있는 대상자들을 놓치는 경우가 없어야 하겠다.

중심 단어 : 약물순응도 · 장기 지속형 주사제 · 조현병 · 공동 의사결정.

Conflicts of Interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

1) Kirkbride JB, Errazuriz A, Croudace TJ, Morgan C, Jackson D, McCrone P, et al. Systematic review of the incidence and prevalence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950-2009. London: Department of Health Policy Research Programme;2011.
2) Hong JP, Lee DW, Hahm BJ, Lee SH, Seong SJ, Youn T, et al. 2016 The survey of mental disorders in Korea. Ministry of Health & Welfare;2016.
3) Lieberman JA, Tollefson G, Tohen M, Green AI, Gur RE, Kahn R, et al. Comparative efficacy and safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol. Am J Psychiatry 2003;160:1396-1404.
4) Merlo MC, Hofer H, Gekle W, Berger G, Ventura J, Panhuber I, et al. Risperidone, 2 mg/day vs. 4 mg/day, in first-episode, acutely psychotic patients: treatment efficacy and effects on fine motor functioning. J Clin Psychiatry 2002;63:885-891.
5) Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following responses from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry 1999;56:241-247.
6) The Scottish Schizophrenia Research Group. The Scottish first episode schizophrenia study. VIII. Five-year follow-up: clinical and psychosocial findings. Br J Psychiatry 1992;161:496-500.
7) Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM, Geisler S, Koreen A, Sheitman B, et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 1999;156:544-549.
8) Altamura AC, Bobo WV, Meltzer HY. Factors affecting outcome in schizophrenia and their relevance for psychopharmacological treatment. Int Clin Psychopharmacol 2007;22:249-267.
9) Lieberman JA, Alvir JM, Koreen A, Geisler S, Chakos M, Sheitman B, et al. Psychobiologic correlates of treatment response in schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1996;14(3 Suppl):13S-21S.
10) Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EB, van Haren NE, Schnack HG, van der Linden JA, et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. Arch Gen Psychiatry 2002;59:1002-1010.
11) Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2003;60:585-594.
12) Sun D, Stuart GW, Jenkinson M, Wood SJ, McGorry PD, Velakoulis D, et al. Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. Mol Psychiatry 2009;14:976-986.
13) Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA. The influence of chronic exposure to antipsychotic medications on brain size before and after tissue fixation: a comparison of haloperidol and olanzapine in macaque monkeys. Neuropsychopharmacology 2005;30:1649-1661.
14) Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 2011;68:128-137.
15) Konopaske GT, Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Wu Q, Sampson AR, Lewis DA. Effect of chronic exposure to antipsychotic medication on cell numbers in the parietal cortex of macaque monkeys. Neuropsychopharmacology 2007;32:1216-1223.
16) Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, Zipursky R, Sharma T, Kahn RS, et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. Arch Gen Psychiatry 2005;62:361-370.
17) Perkins DO. Adherence to antipsychotic medications. J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 21:25-30.
18) Verdoux H, Lengronne J, Liraud F, Gonzales B, Assens F, Abalan F, et al. 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.
19) Coldham EL, Addington J, Addington D. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. Acta Psychiatr Scand 2002;106:286-290.
20) Mojtabai R, Lavelle J, Gibson PJ, Sohler NL, Craig TJ, Carlson GA, et al. Gaps in use of anttpsychotics after discharge by first-admission patients with schizophrenia, 1989 to 1996. Psychiatr Serv 2002;53:337-339.
21) 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;168:603-609.
22) Rabinovitch M, Cassidy C, Schmitz N, Joober R, Malla A. The influence of perceived social support on medication adherence in first-episode psychosis. Can J Psychiatry 2013;58:59-65.
23) Spaniel F, Vohlídka P, Kozený J, Novák T, Hrdlicka J, Motlová L, et al. The information technology aided relapse prevention programme in schizophrenia: an extension of a mirror-design follow-up. Int J Clin Pract 2008;62:1943-1946.
24) Komatsu H, Sekine Y, Okamura N, Kanahara N, Okita K, Matsubara S, et al. Effectiveness of information technology aided relapse prevention programme in schizophrenia excluding the effect of user adherence: a randomized controlled trial. Schizophr Res 2013;150:240-244.
25) Robinson DG, Woerner MG, Alvir JMJ, 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.
26) Lepage M, Bodnar M, Joober R, Malla A. Is there an association between neurocognitive performance and medication adherence in first episode psychosis? Early Interv Psychiatry 2010;4:189-195.
27) Baloush-Kleinman V, Levine SZ, Roe D, Shnitt D, Weizman A, Poyurovsky M. Adherence to antipsychotic drug treatment in early-episode schizophrenia: a six-month naturalistic follow-up study. Schizophr Res 2011;130:176-181.
28) Quach PL, Mors O, Christensen TØ, Krarup G, Jørgensen P, Bertelsen M, et al. Predictors of poor adherence to medication among patients with first-episode schizophrenia-spectrum disorder. Early Interv Psychiatry 2009;3:66-74.
29) Ko NY, Yeh ML, Hsu ST, Chung HH, Yen CF. Investigation of insight formation using narrative analyses of people with schizophrenia in remission. J Nerv Ment Dis 2006;194:124-127.
30) Lester H, Marshall M, Jones P, Fowler D, Amos T, Khan N, et al. Views of young people in early intervention services for first-episode psychosis in England. Psychiatr Serv 2011;62:882-887.
31) Staring AB, Van der Gaag M, Van den Berge M, Duivenvoorden HJ, Mulder CL. Stigma moderates the associations of insight with depressed mood, low self-esteem, and low quality of life in patients with schizophrenia spectrum disorders. Schizophr Res 2009;115:363-369.
32) Chatterjee A, Chakos M, Koreen A, Geisler S, Sheitman B, Woerner M, et al. Prevalence and clinical correlates of extrapyramidal signs and spontaneous dyskinesia in never medicated schizophrenic patients. Am J Psychiatry 1995;152:1724-1729.
33) Curtis J, Watkins A, Rosenbaum S, Teasdale S, Kalucy M, Samaras K, et al. Evaluating an individualized lifestyle and life skills intervention to prevent antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis. Early Interv Psychiatry 2016;10:267-276.
34) Verma S, Liew A, Subramaniam M, Poon LY. Effect of treatment on weight gain and metabolic abnormalities in patients with first-episode psychosis. Aust N Z J Psychiatry 2009;43:812-817.
35) Kampman O, Laippala P, Väänänen J, Koivisto E, Kiviniemi P, Kilkku N, et al. Indicators of medication compliance in first-episode psychosis. Psychiatry Res 2002;110:39-48.

36) 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.
37) Abhijnhan A, Adams CE, David A, Ozbilen M. Depot fluspirilene for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2007;24:CD001718.
38) Leucht C, Heres S, Kane JM, Kissling W, Davis JM, Leucht S. Oral versus depot antipsychotic drugs for schizophreni--a critical systematic review and meta-analysis of randomised long-term trials. Schizophr Res 2011;127:83-92.
39) Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29 823 patients with Schizophrenia. JAMA Psychiatry 2017;74:686-693.
40) Bartzokis G, Lu PH, Amar CP, Raven EP, Detore NR, Altshuler LL, et al. Long acting injection versus oral risperidone in first-episode schizophrenia: differential impact on white matter myelination trajectory. Schizophr Res 2011;132:35-41.
41) Nasrallah HA. Triple advantages of injectable long acting second generation antipsychotics: relapse prevention, neuroprotection, and lower mortality. Schizophr Res 2018;197:69-70.
42) Kirschner M, Theodoridou A, Fusar-Poli P, Kaiser S, Jäger M. Patients' and clinicians' attitude towards long-acting depot antipsychotics in subjects with a first episode of psychosis. Ther Adv Psychopharmacol 2013;3:89-99.
43) Přikryl R, Přikrylová Kučerová H, Vrzalová M, Cešková E. Role of long-acting injectable second-generation antipsychotics in the treatment of first-episode schizophrenia: a clinical perspective. Schizophr Res Treatment 2012;2012:764769.
44) Taylor M, Ng KY. Should long-acting (depot) antipsychotics be used in early schizophrenia? A systematic review. Aust N Z J Psychiatry 2012;47:624-630.
45) Subotnik KL, Casaus LR, Ventura J, Luo JS, Hellemann GS, Gretchen-Doorly D, et al. Long-acting injectable risperidone for relapse prevention and control of breakthrough symptoms after a recent first episode of schizophrenia. JAMA Psychiatry 2015;72:822-829.
46) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004;161(2 Suppl): 1-56.
47) Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. Can J Psychiatry 2005;50(13 Suppl 1):7S-57S.
48) National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Schizophrenia: core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. Leicester: British Psychological Society;2009.
49) Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, et al. The Texas medication algorithm project antipsychotic algorithm for schizophrenia: 2006 update. J Clin Psychiatry 2007;68: 1751-1762.
50) Kane JM, Garcia-Ribera C. Clinical guideline recommendations for antipsychotic long-acting injections. Br J Psychiatry Suppl 2009;52: S63-S67.
51) Castle DJ, Galletly CA, Dark F, Humberstone V, Morgan VA, Killackey E, et al. The 2016 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. Med J Aust 2017;206:501-505.
52) Kang G, Kang SH, Yoon HJ, Lee JI. Attitudes of patients with schizophrenia and their caretakers toward treatment with long-acting injectable antipsychotic medication. J Korean Assoc Soc Psychiatry 2010; 15:67-73.
53) Barnes TR, Shingleton-Smith A, Paton C. Antipsychotic long-acting injections: prescribing practice in the UK. Br J Psychiatry Suppl 2009; 52:S37-S42.
54) Jaeger M, Rossler W. Attitudes towards long-acting depot antipsychotics: a survey of patients, relatives and psychiatrists. Psychiatry Res 2010;175:58-62.
55) Lee Y, Lee NY, Youn T, Choi YS, Kim YS, Chung IW. The preference survey for long-acting injectable antipsychotics of community-dwelling patients with schizophrenia and their caregivers. Korean J Schizophr Res 2013;16:14-24.
56) Yeo SU, Park JI, Jang JM, Kang NI, Cui Y, Kim MG, et al. Acceptance rate of long-acting injection after short information: a survey in patients with first- and multiple-episode psychoses and their caregivers. Early Interv Psychiatry 2017;11:509-516.
57) Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, et al. Shared decision making: a model for clinical practice. J Gen Intern Med 2012;27:1361-1367.
58) 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.
59) Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, Folsom DP, Lindamer L, Garcia P, et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. Am J Psychiatry 2004;161:692-699.