

SPECIAL ARTICLE

J Korean
Neuropsychiatr Assoc
2018;57(3):230-234
Print ISSN 1015-4817
Online ISSN 2289-0963
www.jknpa.org

Received July 19, 2018
Revised July 31, 2018
Accepted August 16, 2018

Address for correspondence

Euitae Kim, MD, PhD
Department of Psychiatry, College of
Medicine, Seoul National University,
Department of Neuropsychiatry, Seoul
National University Bundang Hospital,
82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu,
Seongnam 13620, Korea
Tel +82-31-787-7435
Fax +82-31-787-4058
E-mail euitae.kim@snu.ac.kr

치료 저항성 조현병의 이해와 치료

서울대학교 의과대학 정신건강의학교실, 분당서울대학교병원 정신건강의학과

김 의 태

Treatment-Resistant Schizophrenia : Pathophysiology and Treatment

Euitae Kim, MD, PhD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea
Department of Neuropsychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

A large proportion of patients with schizophrenia show a poor response to first-line antipsychotic drugs, which is termed treatment-resistant schizophrenia. Previous studies found that a different neurobiology might underlie treatment-resistant schizophrenia, which necessitates the development of different therapeutic approaches for treating treatment-resistant schizophrenia. This study reviewed previous studies on the pathophysiology of treatment-resistant schizophrenia and the pharmacological intervention, and forthcoming investigations of treatment-resistant schizophrenia are suggested.

J Korean Neuropsychiatr Assoc 2018;57(3):230-234

KEY WORDS Treatment-resistant · Schizophrenia · Neurobiology · Strategy.

서 론

조현병은 환청, 환시, 망상 등의 양성 증상과 무의욕, 무쾌감 등의 음성 증상 그리고 최근 사회 복귀에 큰 영향을 주는 것으로 보고되고 있는 인지 장애를 특징으로 하는 뇌질환이다.¹⁾ 이전까지 치료가 불가능하였던 조현병은 1950년대 클로르프로마진의 발견으로 약물치료가 가능하게 되었고 이후 지속적인 항정신병약물의 개발로 조현병에서 선택할 수 있는 치료의 폭이 넓어지게 되었다.²⁾ 그러나 이렇게 다양한 치료법이 개발되어 적용되고 있음에도 불구하고 조현병은 여전히 질병으로 인한 사회적 부담이 큰 질환으로 분류되고 있어³⁾ 새로운 치료법의 개발과 함께 현재 사용 가능한 치료법의 보다 효과적인 적용이 필요한 상황이다.

한편, 항정신병약물을 이용하여 조현병을 치료해오던 중 대부분의 항정신병약물에는 반응하지 않고 오직 클로르프로마진만 임상적 호전을 보이는 환자군이 있음을 발견하게 되었다.⁴⁾ 이러한 임상적인 관찰로부터 치료 저항성(treatment-resistant) 조현병의 개념이 시작되었으며 치료 저항성에 대한 정의와 권장 치료법이 조현병 임상 치료 지침에 반영되기도 하였다.^{5,6)}

최근 이러한 치료 저항성 조현병 환자군에 대한 관심이 커지면서 국제 공동 연구와 표준화된 치료법 개발을 위한 연구자 그룹[Treatment Response and Resistance in Psychosis (이하 TRRIP) Working Group]이 형성되는 등⁷⁾ 치료 저항성 조현병에 대한 활발한 연구가 시작되고 있다. 이에 지금까지 연구된 치료 저항성 조현병의 생물학적 원인과 치료법에 대한 연구 결과들을 살펴보고 이에 기반하여 치료 저항성 조현병의 효과적인 치료 전략에 대해 논의해보고자 한다.

치료 저항성의 정의

조현병에서 치료 저항성은 시도한 항정신병약물의 개수와 용량, 치료를 지속한 기간, 그리고 이에 대한 임상 반응을 기준으로 판단한다. 구체적으로는 조현병 임상 치료 지침^{5,6,8-10)}에 따라 차이가 있으나 대체로 2세대 항정신병약물을 포함하는 적어도 2개 이상의 서로 다른 항정신병약물을 적절한 치료 용량으로 6주 이상 유지하였음에도 불구하고 임상적으로 양호하지 않은 반응(poor response)을 보이거나 충분하지 않은 호전(insufficient improvement)을 보일 때로 정의하

고 있다.

이러한 치료 저항성에 대한 정의는 임상적으로 적용함에 있어 수월할 수 있으나 치료 저항성 조현병의 임상 양상과 약제별 치료 효과를 비교하는 연구에 적용하기에는 치료자 및 연구자의 주관성 개입이 문제가 될 수 있다는 비판을 받고 있다.⁷⁾ 이에 대한 보완책으로 항정신병약물에 대한 임상 반응을 객관화하기 위한 표준화된 임상 척도의 사용, 항정신병약물의 클로르프로마진 등가 용량에 대한 기준(등가 용량 600 mg 이상) 마련, 치료 저항성을 보인 기간의 설정(12주 이상) 등이 제안되고 있다.⁷⁾

약물치료에 대한 임상 반응과 더불어 치료 저항성을 판단하는데 있어 중요하게 고려해야 할 부분이 약물치료에 대한 순응도이다. 조현병을 포함하는 정신 질환에서 약물치료에 대한 비순응도 문제가 치료 결과에 심각하게 영향을 미쳐왔다는 사실은 이미 많이 보고되어 왔다.¹¹⁻¹⁵⁾ 또한, 한 연구에서는 임상적으로 치료 저항성 조현병 환자로 분류된 환자들의 44%에서 항정신병약물의 혈중 농도가 치료 농도 이하로 측정되었는데 이는 치료 저항성 조현병 환자 중 많은 부분이 약물 순응도 저하에 의한 위양성의 치료 저항성 환자라는 것을 시사하는 결과로 조현병에서 치료 저항성을 판단하는데 약물 순응도의 확인이 매우 중요함을 의미한다고 하겠다.¹¹⁾

치료 저항성 조현병의 병태 생리

조현병에 있어 치료 반응성과 치료 저항성이란 모두 약물치료의 측면에서 정의되고 있는 것으로 치료 저항성과 관련된 조현병의 병태 생리는 현재 임상에서 조현병의 치료에 적용되고 있는 항정신병약물의 특성과 연관 지어 논할 수밖에 없다. 실제로 조현병 병태 생리에 대한 이해는 최초의 치료 약물인 클로르프로마진의 발견으로부터 시작되었다. 클로르프로마진의 항정신병 효과를 발견할 당시에는 약물의 작용 기전에 대해 알지 못하였으나 이후 클로르프로마진과 비슷한 구조의 항정신병약물이 개발되고 이들이 공통적으로 시냅스 후 도파민 D2 수용체와 결합한다는 사실이 보고되면서¹⁶⁾ 조현병과 도파민 시스템의 상관관계에 대해 관심을 갖게 되었고 이후 후속 연구를 통해 조현병에서의 도파민 가설이 힘을 얻게 되었다.¹⁷⁾ 비정형 항정신병약물들이 개발된 이후 이들의 '비정형성'을 설명하기 위하여 항정신병약물 작용 기전에서 세로토닌 시스템의 중요성이 잠시 부각되기도 하였으나, 정형 항정신병약물도 비정형 항정신병약물과 마찬가지로 세로토닌 수용체를 비슷한 정도로 점유한다는 점, 비정형 항정신병약물의 항정신병 효과가 세로토닌 수용체 점유율과는 유의한 용량-효과의 상관관계를 보이지 않는다는 점, 그리고 비정형 항정신병약물의 약물 효과가 정형

항정신병약물과 마찬가지로 일정 수준(65% 이상)의 도파민 수용체 점유율을 보여야 나타난다는 점들로 인해 항정신병약물의 공통되는 작용 기전으로 도파민 수용체의 점유를 통한 도파민 시스템의 억제제가 다시 강조되었다.¹⁸⁾

조현병의 초기 도파민 가설은 항정신병약물이 시냅스 후 도파민 수용체에 작용한다는 점,¹⁶⁾ 그리고 조현병 환자의 사후 뇌 분석에서 도파민 D2 수용체의 밀도가 증가되어 있는 점들로¹⁹⁾ 조현병에서의 도파민 시스템 이상의 초점이 시냅스 후 도파민 수용체에 맞추어져 있었다. 하지만, 최근에 보고된 조현병 환자를 대상으로 한 분자영상학 연구들의 메타분석 결과는 조현병에서의 도파민 시스템 이상이 시냅스 후 수용체보다는 시냅스 전 도파민 생성 및 분비에 있다는 것을 시사하고 있다.²⁰⁾ 정신증 고위험군에서의 시냅스 전 도파민 생성 증가 또한 향후 조현병으로의 이행과 연관이 있다는 연구 결과는 조현병의 병태 생리에 있어 시냅스 전 도파민 생성 및 분비 이상의 중요성을 뒷받침해준다고 하겠다.²¹⁾

조현병의 병태 생리로서 시냅스 전 도파민 생성 및 분비의 증가와 항정신병약물의 공통 작용 기전으로서 도파민 수용체 점유는 항진된 시냅스 전 도파민 시스템의 수용체 점유를 통한 정상화라는 측면으로 항정신병약물을 통한 조현병 증상의 호전을 이해할 수 있게 한다. 반대로 현재의 항정신병약물에 의해 호전되지 않는 치료 저항성 조현병의 경우, 항정신병약물의 공통 기전인 도파민 수용체 점유를 통해 정상화해야 할 시냅스 전 도파민 생성 및 분비의 증가가 없을 수 있음을 의심할 수 있다. 실제로 항정신병약물에 반응하지 않는 조현병 환자의 경우 항정신병약물에 반응하는 환자에 비해 시냅스 전 도파민 생성의 정도가 떨어지고 그 정도가 건강 자원자와 비슷한 것으로 보고되고 있다.^{22,23)} 이는 치료 저항성 조현병 환자의 경우 도파민 시스템이 아닌 다른 시스템의 이상으로 발생하는 질환군의 가능성을 시사하기도 하는데 이러한 가능성은 치료 저항성 조현병 환자에 대한 자기공명 스펙트럼 연구에서 건강자원자나 치료 반응성 조현병 환자에 비해 치료 저항성 조현병 환자의 글루타메이트의 농도가 증가되었다는 연구결과가 뒷받침한다.²⁴⁾ 치료 저항성 조현병에 가장 많이 사용되는 약물인 클로자핀이 케타민에 의한 뇌 변화를 정상화시킨다는 보고²⁵⁾와 클로자핀의 글루타메이트 시스템에 대한 특이적 영향에 관한 연구결과²⁶⁾는 위의 연구와 더불어 치료 저항성 조현병의 주원인으로서 도파민 시스템이 아닌 글루타메이트 시스템의 이상을 의심하게 하는 연구 결과들이다.

현재까지의 연구 결과들을 종합하면 치료 저항성 조현병의 경우 치료 반응성 조현병과 달리 도파민 시스템이 아닌 글루타메이트 등 다른 시스템의 이상으로 발생하는 것으로 추정

되며 이러한 이유로 도파민 수용체 점유의 공통 기전을 가지는 현재의 항정신병약물에 치료 반응이 떨어지는 것으로 이해할 수 있다. 여기서 한가지 짚고 넘어갈 부분은 치료 저항성이라는 용어와 2가지 이상의 항정신병약물을 시도한 후 치료 저항성을 판단하는 임상적 절차로 인하여 항생제 사용의 경우와 마찬가지로 저항성을 획득하는 것으로 인식되곤 하나 현재까지의 연구 결과들에 따르면 정신증을 유발하는 병태 생리의 근본적인 차이가 있는 것으로 이해하는 것이 옳고 이러한 이해를 기반으로 치료 저항성 조현병의 대표적인 치료제인 클로자핀의 조기 적용을 주장하는 그룹이 있기도 하다.²⁷⁾

치료 저항성 조현병의 치료

조현병의 병태 생리에 대한 연구 결과에 따라 지금까지의 항정신병약물과는 다른 기전의, 즉 도파민 수용체 길항제 이외의 다른 기전을 가진 항정신병약물의 개발이 활발히 이루어지고 있으며 특히 조현병의 글루타메이트 시스템 이상에 대한 연구 결과에 기반하여 대사성 글루타메이트 수용체 (metabotropic glutamate receptor)와 글라이신 운반체(Glycine transporter)를 약물 작용의 목표 수용체로 한 신약 후보물질들이 많이 연구되고 있다.^{28,29)} 하지만, 아직까지 치료제로서 허가받은 신약은 없으며 개발하기까지 상당한 시간이 걸릴 것으로 예상된다.

현재 치료 저항성 조현병에 유의하게 효과적인 것으로 보고되고 있는 것은 클로자핀이 유일하다.^{30,31)} 클로자핀을 이용한 약물치료를 중심으로 하여 클로자핀의 약리적 특성을 보완하는 방향으로 병합 요법에 대한 시도가 있는데 그중 하나가 클로자핀의 도파민 수용체 점유를 보완하기 위한 방법으로 기존 항정신병약물을 병합하는 것이다. 클로자핀은 도파민 D2 수용체를 점유하기는 하지만 D2 수용체에 대한 친화도가 낮아 빠른 해리(fast dissociation)의 약리적 특성을 보이는 대표적인 약물이다.³²⁾ 이러한 약리적 특성은 클로자핀에 의한 도파민 D2 수용체 점유율의 급격한 저하 현상을 유발하는데,^{33,34)} 클로자핀은 투약 후 61%의 도파민 D2 수용체 점유율을 보이다가 4시간 이후 0%까지 저하되는데 비해 정형 항정신병약물인 할로페리돌은 투약 후 57%의 수용체 점유율을 보이고 4시간 이후에도 62%의 수용체 점유율을 보인다는 연구 결과가 그러한 예가 될 수 있겠다.³⁴⁾ 이러한 클로자핀의 약리적 특성은 추체외로 부작용 등 도파민 수용체 점유에 따른 부작용의 발생 빈도를 낮추는 장점이 있으나 정신증과 관련된 도파민 시스템의 항진을 정상화하는 데는 취약한 약점이 있다. 이러한 측면에서 치료 저항성 조현병의 치료에 클로자핀과 정형 항정신병약물의 병합 요법이 시도

되었으나 추체외로증상과 기타 부작용의 발생 위험도를 높일 뿐 뚜렷한 치료적 이점은 없는 것으로 보고되고 있다.³⁵⁾ 비정형 항정신병약물의 경우, 클로자핀과의 병합 요법을 통해 치료 효과를 증가시킨다는 연구 결과들이 몇몇 있는데 대표적인 예가 비정형 항정신병약물 중 클로자핀과 약리적 특성 면에서 가장 비슷한 올란자핀과의 병합요법이다.³⁶⁾ 아미של 프라이드와 설피라이드는 클로자핀의 약한 도파민 점유의 약리적 특성을 보완해줄 수 있는 항정신병약물인데 실제로 클로자핀에 부분적인 효과를 보이는 치료 저항성 조현병에서 효과적인 것으로 보고되고 있다.^{37,38)} 하지만 이 약물들의 강한 도파민 수용체에 대한 친화력과 길항 작용으로 부작용의 발생 가능성이 높아 병합 요법을 시작하기 전 이에 대한 고려가 필요할 것으로 보인다.^{37,38)} 아리피프라졸은 도파민 D2 수용체에 대한 부분 효현제의 약리적 특성을 가진다는 점에서 다른 항정신병약물과 구분되며 도파민 D2 수용체에 대한 강한 친화력을 가진다는 점에서 이론적으로 클로자핀과의 이상적인 병합 요법 조합으로 예상되었다. 특히 도파민 D2 수용체에 대한 부분 효현제의 특성은 조현병의 양성 증상 뿐만 아니라 음성 증상의 개선에도 효과적일 것으로 기대되었으며 몇몇 연구에서 그러한 결과가 보고되기도 하였다.³⁵⁾ 또한 클로자핀과 아리피프라졸의 병합 요법은 클로자핀에 의한 체중 증가 등을 방지하여 대사 장애의 발생 위험을 낮추는 것으로 보고되기도 하였다.³⁹⁾

향후 치료 저항성 조현병의 치료를 위해 클로자핀과의 병합 요법의 방향으로 생각해볼 수 있는 것은 글루타메이트 시스템에 대한 영향의 강화이다. 앞서 치료 저항성 조현병에 대한 클로자핀의 치료 효과를 클로자핀의 글루타메이트 시스템에 대한 영향으로 설명하는 연구 결과들을 소개하였다.^{25,26)} 이러한 연구 결과에 기반하여 대사성 글루타메이트 수용체 또는 글라이신 운반체와 상호작용하는 약물과 클로자핀의 병합 요법이 치료 저항성 조현병의 치료로서 효과가 기대되거나 아직까지 허가받은 약물이 없어 병합 요법에 대한 시도가 없다. 그러나, 최근 치매에 사용되어 온 메만틴에 대한 흥미로운 결과가 발표되고 있다. 메만틴은 NMDA 수용체 길항제로⁴⁰⁾ 신경 세포의 흥분독성(excitotoxicity)을 조절하는 방법으로 글루타메이트 시스템을 안정화시키는 것으로 추정되고 있으며 현재 알츠하이머 치매 치료제로 허가받은 상태이다.⁴¹⁾ 이러한 메만틴과 클로자핀의 병합 요법이 치료 저항성 환자의 치료에 효과적이라는 증례 수준의 보고가 있어왔는데 최근 메만틴과 클로자핀의 병합 요법이 언어 기억과 시각 기억 등의 인지 기능의 향상과 함께 음성 증상을 유의하게 호전시키는 것으로 보고되었고⁴²⁾ 그러한 증상 호전의 효과가 장기간에 걸쳐 유지됨이 보고되었다.⁴³⁾ 이러한 연구 결과

는 치료 저항성 조현병의 효과적인 치료를 위한 병합 요법과 신약 개발의 방향을 시사해주는 것이라 할 수 있겠다.

기타 클로자핀과의 병합 요법으로 고려해볼 수 있는 것은 기분조절제이다. 기분조절제의 GABA 시스템에 대한 영향이 항정신병 효과와 연관이 있을 것으로 추정되고 있지만 확실한 기전에 대해서는 명확하지 않다. 다만, 클로자핀에 대해 부분적으로만 반응하는 치료 저항성 조현병에서 라모트리진과의 병합 요법이 효과적이라는 메타 분석 결과가 보고되어 있다.⁴⁴⁾

기존 연구의 문제점과 향후 연구 방향

지금까지 많은 연구자에 의해 치료 저항성 조현병의 병태 생리와 치료 방법에 대해 연구되어 왔으나 가장 기본이 되는 치료 저항성에 대한 정의가 연구자마다 달라 연구 결과의 신뢰도에 좋지 않은 영향을 미쳤다.⁷⁾ 이는 치료 방법의 메타 분석을 불가하게 만든 요인이 되었다. 따라서 TRRIIP 연구 그룹이 제안하고 있는 것처럼 치료 저항성 조현병에 대한 연구는 공통되고 객관화할 수 있는 치료 저항성에 대한 정의를 수용하여 진행할 필요가 있겠다.

앞서 소개한 치료 저항성 조현병에서의 약제별 연구 결과들은 대부분 관찰 연구 결과들이며 무작위 대조군 연구라고 할지라도 소규모의 연구로 해석하고 임상에 적용함에 주의할 필요가 있겠다.

현재 치료 저항성 조현병의 경우 치료 반응성 조현병과 다른 병태 생리를 가진 질환군을 시사하는 연구 결과들이 보고되고 있다. 신약 개발 등 약물 연구에 이러한 생물학적 지표들을 통해 대상 집단을 특정화한다면 약물 개발 및 임상 적용의 효율성을 제고할 수 있을 것으로 기대된다.

지금까지 치료 저항성 조현병에 관한 연구는, 치료 저항성과 치료 반응성 환자군을 이분법적으로 구분하는 개념으로 정의한 후 수행되어 왔으나 실제 임상 현장에서는 치료 반응성 조현병 환자가 거듭된 재발로 치료 저항성으로 이행하는 환자군을 자주 관찰하게 된다. 조현병의 효과적인 치료 전략 수립을 위해 이러한 이행된 치료 저항성 환자군이 어떤 기전으로 치료 저항성으로 발전하는지, 그리고 그러한 환자군은 처음 발병하였을 때 이미 기존의 항정신병약물에 반응하지 않아 클로자핀 치료가 필요했던 치료 저항성 환자군과 어떻게 다른지에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

결론

조현병 환자군 중 많은 수가 치료 저항성 조현병으로 분류될 수 있으며 이에 대해 많은 연구가 되어 왔다. 치료 저항성

조현병은 치료 반응성 조현병과 근본적으로 병태 생리가 다른 질환군일 가능성이 있으며 따라서 치료 저항성에 대한 판단과 치료법의 조기 적용이 필요하다.

현재 치료 저항성 조현병의 치료법 중 유일하게 일관된 효과가 보고되고 있는 것은 클로자핀을 이용한 약물치료이며 클로자핀에 부분적으로 치료 효과를 보이는 환자군을 위한 치료로 클로자핀과 비정형 항정신병약물, 기분 조절제, 메만틴의 병합 요법이 일부 연구에서 효과적인 것으로 보고되고 있다.

조현병의 효과적인 치료 전략 수립을 위해 향후 치료 저항성 조현병에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

중심 단어 : 치료 저항성 · 조현병 · 병태 생리 · 전략.

Acknowledgments

이 논문은 2015년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(NRF-2015R1C1A1A01054583).

Conflicts of Interest

The author has no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet* 2014;383:1677-1687.
- López-Muñoz F, Alamo C, Cuenca E, Shen WW, Clervoy P, Rubio G. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:113-135.
- Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:399-409.
- Claghorn J, Honigfeld G, Abuzzahab FS, Sr, Wang R, Steinbook R, Tuason V, et al. The risks and benefits of clozapine versus chlorpromazine. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:377-384.
- 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.
- Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry* 2012;13:318-378.
- Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birmaher ML, et al. Treatment-resistant schizophrenia: treatment response and resistance in psychosis (TRRIIP) working group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry* 2017;174:216-229.
- Royal Australian; New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorders. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39:1-30.
- Barnes TR; Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011;25:567-620.

- 10) Verma S, Chan LL, Chee KS, Chen H, Chin SA, Chong SA, et al. Ministry of Health clinical practice guidelines: schizophrenia. Singapore Med J 2011;52:521-525; quiz 526.
- 11) McCutcheon R, Beck K, Bloomfield MA, Marques TR, Rogdaki M, Howes OD. Treatment resistant or resistant to treatment? Antipsychotic plasma levels in patients with poorly controlled psychotic symptoms. J Psychopharmacol 2015;29:892-897.
- 12) Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. World Psychiatry 2013;12:216-226.
- 13) Velligan DI, Wang M, Diamond P, Glahn DC, Castillo D, Bendle S, et al. Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications. Psychiatr Serv 2007;58:1187-1192.
- 14) Jónsdóttir H, Opjordsmoen S, Birkenaes AB, Engh JA, Ringen PA, Vaskinn A, et al. Medication adherence in outpatients with severe mental disorders: relation between self-reports and serum level. J Clin Psychopharmacol 2010;30:169-175.
- 15) Byerly M, Fisher R, Whatley K, Holland R, Varghese F, Carmody T, et al. A comparison of electronic monitoring vs. clinician rating of antipsychotic adherence in outpatients with schizophrenia. Psychiatry Res 2005;133:129-133.
- 16) Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. Science 1975;188:1217-1219.
- 17) Madras BK. History of the discovery of the antipsychotic dopamine D2 receptor: a basis for the dopamine hypothesis of schizophrenia. J Hist Neurosci 2013;22:62-78.
- 18) Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: a new hypothesis. Am J Psychiatry 2001;158:360-369.
- 19) Cross AJ, Crow TJ, Owen F. 3H-flupenthixol binding in post-mortem brains of schizophrenics: evidence for a selective increase in dopamine D2 receptors. Psychopharmacology (Berl) 1981;74:122-124.
- 20) Howes OD, Kambeitz J, Kim E, Stahl D, Slifstein M, Abi-Dargham A, et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. Arch Gen Psychiatry 2012;69:776-786.
- 21) Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Valmaggia LR, et al. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [¹⁸F]-DOPA PET imaging study. Am J Psychiatry 2011;168:1311-1317.
- 22) Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, Kapur S, Howes OD. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. Am J Psychiatry 2012;169:1203-1210.
- 23) Kim E, Howes OD, Veronese M, Beck K, Seo S, Park JW, et al. Presynaptic dopamine capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia taking clozapine: an [¹⁸F]DOPA PET study. Neuropsychopharmacology 2017;42:941-950.
- 24) Mouchlianitis E, Bloomfield MA, Law V, Beck K, Selvaraj S, Rasquinha N, et al. Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive. Schizophr Bull 2016;42:744-752.
- 25) Duncan GE, Moy SS, Knapp DJ, Mueller RA, Breese GR. Metabolic mapping of the rat brain after subanesthetic doses of ketamine: potential relevance to schizophrenia. Brain Res 1998;787:181-190.
- 26) Veerman SR, Schulte PF, de Haan L. The glutamate hypothesis: a pathogenic pathway from which pharmacological interventions have emerged. Pharmacopsychiatry 2014;47:121-130.
- 27) Agid O, Remington G, Kapur S, Arenovich T, Zipursky RB. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. J Clin Psychopharmacol 2007;27:369-373.
- 28) Stansley BJ, Conn PJ. The therapeutic potential of metabotropic glutamate receptor modulation for schizophrenia. Curr Opin Pharmacol 2018;38:31-36.
- 29) Shim SS, Hammonds MD, Kee BS. Potentiation of the NMDA receptor in the treatment of schizophrenia: focused on the glycine site. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008;258:16-27.
- 30) Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2010;11:CD006633.
- 31) Nielsen J, Damkier P, Lublin H, Taylor D. Optimizing clozapine treatment. Acta Psychiatr Scand 2011;123:411-422.
- 32) Kapur S, Seeman P. Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. J Psychiatry Neurosci 2000;25:161-166.
- 33) Burki HR. Effects of fluperlapine on dopaminergic systems in rat brain. Psychopharmacology (Berl) 1986;89:77-84.
- 34) Saller CF, Salama AI. Seroquel: biochemical profile of a potential atypical antipsychotic. Psychopharmacology (Berl) 1993;112:285-292.
- 35) Barbui C, Accordini S, Nosè M, Stroup S, Purgato M, Girlanda F, et al. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant schizophrenia in routine clinical care: a randomized, controlled trial. J Clin Psychopharmacol 2011;31:266-273.
- 36) Taylor DM, Smith L, Gee SH, Nielsen J. Augmentation of clozapine with a second antipsychotic - a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2012;125:15-24.
- 37) Barnes TRE, Leeson V, Paton C, Marston L, Osborn DP, Kumar R, et al. Amisulpride augmentation of clozapine for treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. Ther Adv Psychopharmacol 2018;8:185-197.
- 38) Wang J, Omori IM, Fenton M, Soares B. Sulpiride augmentation for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2010;1:CD008125.
- 39) Fleischacker WW, Heikkinen ME, Olié JP, Landsberg W, Dewaele P, McQuade RD, et al. Effects of adjunctive treatment with aripiprazole on body weight and clinical efficacy in schizophrenia patients treated with clozapine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int J Neuropsychopharmacol 2010;13:1115-1125.
- 40) Parsons CG, Gilling K. Memantine as an example of a fast, voltage-dependent, open channel N-methyl-D-aspartate receptor blocker. Methods Mol Biol 2007;403:15-36.
- 41) Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev 2005;20:CD003154.
- 42) Veerman SR, Schulte PF, Smith JD, de Haan L. Memantine augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. Psychol Med 2016;46:1909-1921.
- 43) Veerman SR, Schulte PF, Deijen JB, de Haan L. Adjunctive memantine in clozapine-treated refractory schizophrenia: an open-label 1-year extension study. Psychol Med 2017;47:363-375.
- 44) Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Schizophr Res 2009;109:10-14.